



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 17 565 T2** 2008.09.11

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 585 541 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 17 565.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/DK03/00931**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 767 488.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/056347**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.12.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **08.07.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.10.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **14.11.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **11.09.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 38/28** (2006.01)

C07D 249/18 (2006.01)

C07D 277/34 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

C07D 417/02 (2006.01)

C07D 413/02 (2006.01)

C07K 5/00 (2006.01)

C07K 7/00 (2006.01)

C07K 14/62 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

200201991 **20.12.2002** **DK**

439382 P **10.01.2003** **US**

(73) Patentinhaber:

Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, DK

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Bardehle, Pagenberg,
Dost, Altenburg, Geissler, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**KAARSHOLM, Niels Christian, DK-2720 Vanlose,
DK; MADSEN, Peter, DK-2880 Bagsvard, DK;
SCHLEIN, Morten, DK-2300 Copenhagen S, DK;
OLSEN, Helle Birk, DK-3450 Allerod, DK;
HAVELUND, Svend, DK-2880 Bagsvard, DK;
STEENSGAARD, Dorte Bjerre, DK-
2100-Kobenhavn, DK; LUDVIGSEN, Svend,
DK-3540 Lyngby, DK; JAKOBSEN, Palle, DK-3500
Varlose, DK; PETERSEN, Anders Klarskov,
DK-2850 Narum, DK; SCHLUCKEBIER, Gerd,
DK-2200 Kobenhavn N, DK**

(54) Bezeichnung: **PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN MIT INSULIN UND INSULIN-HEXAMER-LIGANDEN**

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

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

Beschreibung**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Diese Erfindung betrifft Insulinzusammensetzungen, die durch Zugabe von Liganden für die His^{B10}-Zn²⁺-Stellen des Hexamers im R-Zustand stabilisiert sind, sowie Verfahren zur Herstellung und Verwendung derartiger Präparate.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Bei Diabetes handelt es sich um einen allgemeinen Begriff für Störungen beim Menschen mit übermäßiger Urinausscheidung wie bei Diabetes mellitus und Diabetes insipidus. Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselstörung, bei welcher das Vermögen, Glucose zu verwerten, teilweise oder vollständig verloren gegangen ist.

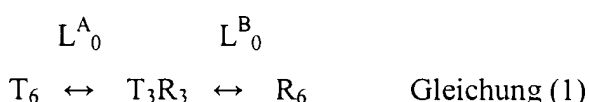
[0003] Seit der Entdeckung von Insulin in den 1920er Jahren wurden kontinuierliche Schritte unternommen, die Behandlung von Diabetes mellitus zu verbessern. Um die Vermeidung von extremen Glykämiespiegeln zu unterstützen, führen Diabetiker häufig eine Mehrfachinjektionstherapie durch, bei welcher Insulin mit jeder Mahlzeit verabreicht wird. Viele Diabetiker werden mit mehrmals täglichen Insulininjektionen in einer Kur behandelt, die eine oder zwei tägliche Injektionen einer verzögerten Insulinzusammensetzung zum Abdecken des Grundbedarfs, ergänzt durch Bolusinjektionen von schnell wirkendem Insulin zum Abdecken des mit den Mahlzeiten verbundenen Bedarfs umfasst.

[0004] Insulinzusammensetzungen mit einem verzögerten Wirkungsprofil sind auf dem Fachgebiet bekannt. So umfasst ein Haupttyp derartiger Insulinzusammensetzungen injizierbare wässrige Suspensionen von Insulinkristallen oder amorphem Insulin. Typischerweise wird das Insulin in diesen Zusammensetzungen in Form von Protamininsulin, Zinkinsulin oder Protaminzinkinsulin bereitgestellt.

[0005] Lösliche, schnell wirkende Insulinzusammensetzungen umfassen gewöhnlich Insulin, Insulinanalogon oder Insulinderivat zusammen mit Zinkion, phenolischem Konservierungsmittel, Isotoniemittel und einer Puffersubstanz. Zudem kann das Präparat wahlweise einige Salze und/oder oberflächenaktive Mittel enthalten. Derartige Präparate enthalten Insulin in Form eines Hexamers im R-Zustand.

Insulinallosterie

[0006] Das Insulinhexamer ist ein allosteres Protein, das sowohl eine positive als auch negative Kooperation und Reaktivität der Hälfte der Stellen beim Ligandbinden aufweist. Dieses allosterische Verhalten besteht aus zwei in Wechselbeziehung stehenden allosteren Übergängen, bezeichnet als L^A₀ und L^B₀, drei untereinander umwandelnden allosteren Konformationszuständen (Gl. 1),



bezeichnet als T₆, T₃R₃ und R₆, und zwei Klassen von allosteren ligandbindenden Stellen, bezeichnet als die phenolischen Taschen, und den His^{B10}-Anionenstellen. Diese allosteren Stellen sind nur mit Insulinuntereinheiten in der R-Konformation verbunden.

Insulinhexamerstrukturen und Ligandbindung

[0007] Der Übergang von T zu R des Insulinhexamers beinhaltet die Umwandlung der ersten neun Reste der B-Kette von einer länglichen Konformation im T-Zustand zu einer alpha-helikalen Konformation im R-Zustand. Dieser Übergang von Strang zu Helix bewirkt, dass der N-terminale Rest Phe^{B1} eine Positionsänderung von ~30 Å durchmacht. Diese Konformationsänderung bildet hydrophobe Taschen (die phenolischen Taschen) an den Grenzflächen der Untereinheit (drei in T₃R₃ und sechs in R₆), und die neuen B-Ketten-Helices bilden 3-Helixbündel (eines in T₃R₃ und zwei in R₆), wobei die Bündelachse entlang der dreizähligen Hexamersymmetrieachse ausgerichtet ist. Das His^{B10}-Zn²⁺ in jeder R₃-Einheit wird dazu gezwungen, die Koordinationsgeometrie von oktaedrisch zu entweder tetraedrisch (einzählige Liganden) oder pentaedrisch (zweizählige Liganden) zu ändern. Die Bildung des Helixbündels erzeugt einen engen hydrophoben Tunnel in jeder R₃-Einheit, der sich von der Oberfläche ~12 Å hinab zum His^{B10}-Metallion erstreckt. Dieser Tunnel und das His^{B10}-Zn²⁺-Ion bilden die anionenbindende Stelle.

[0008] Liganden für die His^{B10}-Zn²⁺-Stellen des Hexamers im R-Zustand sind in US 5830999 offenbart worden.

Hexamerligandbindung und Stabilität von Insulinzusammensetzungen

[0009] Die in-vivo-Rolle des Übergangs von T zu R ist unbekannt. Allerdings wird die Zugabe von allosteren Liganden (z. B. Phenol und Chloridion) zu Insulinzusammensetzungen weit verbreitet verwendet. Die Hexamerisierung wird durch die Koordination von Zn²⁺ an den His^{B10}-Stellen gelenkt, um T₆ zu erhalten. Nach einer subkutanen Injektion findet im Laufe der Zeit eine gewisse Verdünnung des Depots statt, und die Liganden von löslichen Hexameren diffundieren höchstwahrscheinlich relativ schnell vom Protein weg. Dies erfolgt möglicherweise aufgrund von einem oder mehreren Phänomenen, einschließlich der Bindung von Zn²⁺ durch umgebendes Gewebe und Albumin, des verhältnismäßig größeren Raums, der zur Diffusion der hydrophoben phenolischen Konservierungsmittel verfügbar ist, und der im Allgemeinen größeren Diffusionskoeffizienten, die für die kleiner bemessenen Moleküle charakteristisch sind.

[0010] Insulinzusammensetzungen werden gewöhnlich über längere Zeitdauern, z. B. in Fläschchen oder Patronen gelagert. Weiterhin werden immer häufiger Insulinpumpen verwendet, was aufgrund der erhöhten Temperaturen und physikalischen Belastung, welchen diese Präparate ausgesetzt sind, eine zusätzliche Anforderung an die chemische und physikalische Stabilität der Insulinzusammensetzung auferlegt. Es besteht folglich Bedarf an Insulinzusammensetzungen, die physikalisch und chemisch stabiler sind. Es wurde gefunden, dass stabilisierende Liganden für die Zn²⁺-Stellen Insulinzusammensetzungen zugesetzt werden können, um diese Eigenschaften zu verbessern.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0011] Die vorliegende Erfindung stellt Arzneimittel bereit, die Insulin und neue Liganden für die His^{B10}-Zn²⁺-Stellen des Hexamers im R-Zustand umfassen. Die Liganden gehören verschiedenen Unterklassen von Verbindungen, z. B. Benzotriazolen, 3-Hydroxy-2-napthoesäuren, Salicylsäuren, Tetrazolen, Thiazolidindionen, 5-Mercaptotetrazolen oder 4-Cyano-1,2,3-triazolen an. Das Insulin kann schnellwirkend sein. Das Insulin kann ausgewählt sein aus Humaninsulin oder einem Analogon oder Derivat davon. Die Formulierung kann auch eine Phenolverbindung, ein Isotoniemittel und einen Puffer umfassen.

BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0012] Die [Fig. 1–Fig. 8](#) zeigen ThT-Assays an verschiedenen Kombinationen von Insulinformulierungen und Liganden der Erfindung.

[0013] [Fig. 9](#) zeigt die Verschwindensgeschwindigkeit von verschiedenen Kombinationen von Insulinformulierungen und Liganden der Erfindung aus dem subkutanen Depot nach einer Injektion bei Schweinen.

[0014] Die [Fig. 10–Fig. 14](#) zeigen eine Umkehrphasenchromatographie von verschiedenen Kombinationen von Insulinformulierungen und Liganden der Erfindung.

DEFINITIONEN

[0015] Bei Folgendem handelt es sich um eine detaillierte Definition der zum Beschreiben der Erfindung verwendeten Begriffe:

„Halogen“ bezeichnet ein Atom, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus F, Cl, Br und I.

[0016] Der Begriff „Alkyl“ stellt wie hier verwendet eine gesättigte, verzweigte oder geradkettige Kohlenwasserstoffgruppe mit der angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen dar. Repräsentative Beispiele schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, tert-Pentyl, n-Hexyl, Isohexyl und dergleichen.

[0017] Der Begriff „Alkylen“ stellt wie hier verwendet eine gesättigte, verzweigte oder geradkettige zweiwertige Kohlenwasserstoffgruppe mit der angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen dar. Repräsentative Beispiele schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Methylen, 1,2-Ethylen, 1,3-Propylen, 1,2-Propylen, 1,4-Butylen, 1,5-Pentylen, 1,6-Hexylen und dergleichen.

[0018] Der Begriff „Alkenyl“ stellt wie hier verwendet eine verzweigte oder geradkettige Kohlenwasserstoff-

gruppe mit der angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen und mindestens einer Doppelbindung dar. Beispiele für derartige Gruppen schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, Isopropenyl, 1,3-Butadienyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 2,4-Hexadienyl, 5-Hexenyl und dergleichen.

[0019] Der Begriff „Alkinyl“ stellt wie hier verwendet eine verzweigte oder geradkettige Kohlenwasserstoffgruppe mit der angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen und mindestens einer Dreifachbindung dar. Beispiele für derartige Gruppen schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 2,4-Hexadiinyl und dergleichen.

[0020] Der Begriff „Alkoxy“ bezieht sich wie hier verwendet auf den Rest -O-alkyl, wobei Alkyl wie vorstehend definiert ist. Repräsentative Beispiele sind Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy und dergleichen.

[0021] Der Begriff „Cycloalkyl“ stellt wie hier verwendet eine gesättigte, carbocyclische Gruppe mit der angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen dar. Repräsentative Beispiele sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl und dergleichen.

[0022] Der Begriff „Cycloalkenyl“ stellt wie hier verwendet eine nicht-aromatische, carbocyclische Gruppe mit der angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen dar, die eine oder mehrere Doppelbindungen enthält. Repräsentative Beispiele sind 1-Cyclopentenyl, 2-Cyclopentenyl, 3-Cyclopentenyl, 1-Cyclohexenyl, 2-Cyclohexenyl, 3-Cyclohexenyl, 2-Cycloheptenyl, 3-Cycloheptenyl, 2-Cyclooctenyl, 1,4-Cyclooctadienyl und dergleichen.

[0023] Der Begriff „Heterocyclyl“ stellt wie hier verwendet einen nicht-aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Ring dar, der ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wahlweise eine oder mehrere Doppelbindungen enthält. Repräsentative Beispiele sind Pyrrolidinyl, Piperidyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Aziridinyl, Tetrahydrofuranlyl und dergleichen.

[0024] Der Begriff „Aryl“ soll wie hier verwendet carbocyclische, aromatische Ringsysteme wie 6-gliedrige monocyclische und 9- bis 14-gliedrige bi- und tricyclische, carbocyclische, aromatische Ringsystem einschließen. Repräsentative Beispiele sind Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, Fluorenyl, Indenyl, Azulenyl und dergleichen. Aryl soll auch die teilhydrierten Derivate der vorstehend aufgezählten Ringsysteme einschließen. Nicht-beschränkende Beispiele für derartige hydrierte Derivate sind 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, 1,4-Dihydronaphthyl und dergleichen.

[0025] Der Begriff „Arylen“ soll wie hier verwendet zweiwertige, carbocyclische, aromatische Ringsystem wie 6-gliedrige monocyclische und 9- bis 14-gliedrige bi- und tricyclische, zweiwertige, carbocyclische, aromatische Ringsystem einschließen. Repräsentative Beispiele sind Phenylen, Biphenylylen, Naphthylen, Anthracenylen, Phenanthrenylen, Fluorenylen, Indenylen, Azulenylene und dergleichen. Arylen soll die teilhydrierten Derivate der vorstehend aufgezählten Ringsysteme einschließen. Nicht-beschränkende Beispiele für derartige hydrierte Derivate sind 1,2,3,4-Tetrahydronaphthylen, 1,4-Dihydronaphthylen und dergleichen.

[0026] Der Begriff „Aryloxy“ bezeichnet wie hier verwendet eine Gruppe -O-aryl, wobei Aryl wie vorstehend definiert ist.

[0027] Der Begriff „Aroyl“ bezeichnet wie hier verwendet eine Gruppe -C(O)aryl, wobei Aryl wie vorstehend definiert ist.

[0028] Der Begriff „Heteroaryl“ soll wie hier verwendet aromatische, heterocyclische Ringsysteme, die ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten, wie 5- bis 7-gliedrige monocyclische und 8- bis 14-gliedrige bi- und tricyclische aromatische, heterocyclische Ringsystem, die ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten, einschließen. Repräsentative Beispiele sind Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, 3-Oxopyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, Pyranlyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzofuryl, Benzothieryl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Purinyl, Chinazolinyl, Chinolizinyll, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxalinyll, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Azepinyl, Diazepinyl, Acridinyl, Thiazolidinyl, 2-Thiooxothiazolidinyl und

dergleichen. Heteroaryl soll auch die teilhydrierten Derivate der vorstehend aufgezählten Ringsysteme einschließen. Nicht-beschränkende Beispiele für derartige hydrierte Derivate sind 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Pyrrolinyl, Pyrazolinyl, Indolinyl, Oxazolidinyl, Oxazolinyl, Oxazepinyl und dergleichen.

[0029] Der Begriff „Heteroarylen“ soll wie hier verwendet zweiwertige, aromatische, heterocyclische Ringsysteme, die ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten, wie 5- bis 7-gliedrige monocyclische und 8- bis 14-gliedrige bi- und tricyclische aromatische, heterocyclische Ringsysteme, die ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten, einschließen. Repräsentative Beispiele sind Furylen, Thienylen, Pyrrolylen, Oxazolylen, Thiazolylen, Imidazolylen, Isoxazolylen, Isothiazolylen, 1,2,3-Triazolylen, 1,2,4-Triazolylen, Pyranlylen, Pyridylen, Pyridazinylen, Pyrimidinylen, Pyrazinylen, 1,2,3-Triazinylen, 1,2,4-Triazinylen, 1,3,5-Triazinylen, 1,2,3-Oxadiazolylen, 1,2,4-Oxadiazolylen, 1,2,5-Oxadiazolylen, 1,3,4-Oxadiazolylen, 1,2,3-Thiadiazolylen, 1,2,4-Thiadiazolylen, 1,2,5-Thiadiazolylen, 1,3,4-Thiadiazolylen, Tetrazolylen, Thiadiazinylen, Indolylen, Isoindolylen, Benzofurylen, Benzothienylen, Indazolylen, Benzimidazolylen, Benzthiazolylen, Benzisothiazolylen, Benzoxazolylen, Benzisoxazolylen, Purinylen, Chinazolinylen, Chinolizinylen, Chinolinylen, Isochinolinylen, Chinoxalinylen, Naphthyridinylen, Pteridinylen, Carbazolylen, Azepinylen, Diazepinylen, Acridinylen und dergleichen. Heteroaryl soll auch die teilhydrierten Derivate der vorstehend aufgezählten Ringsysteme einschließen. Nicht-beschränkende Beispiele für derartige hydrierte Derivate sind 2,3-Dihydrobenzofuranylen, Pyrrolinylen, Pyrazolinylen, Indolinylen, Oxazolidinylen, Oxazolinylen, Oxazepinylen und dergleichen.

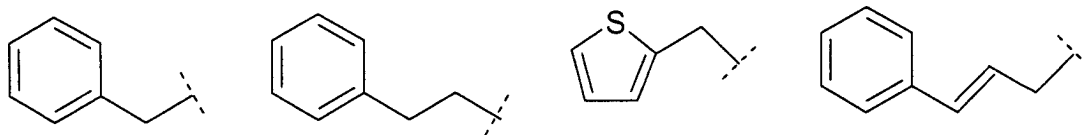
[0030] Der Begriff „ArG1“ soll wie hier verwendet wie zutreffend einen Aryl- oder Arylenrest einschließen, wobei Aryl oder Arylen wie vorstehend definiert sind, beschränkt aber auf Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, Fluorenyl, Indenyl und Azulenyl sowie die entsprechenden zweiwertigen Reste.

[0031] Der Begriff „ArG2“ soll wie hier verwendet wie zutreffend einen Aryl- oder Arylenrest einschließen, wobei Aryl oder Arylen wie vorstehend definiert sind, beschränkt aber auf Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Fluorenyl und Indenyl sowie die entsprechenden zweiwertigen Reste.

[0032] Der Begriff „Het1“ soll wie hier verwendet wie zutreffend einen Heteroaryl- oder Heteroarylenrest einschließen, wobei Heteroaryl oder Heteroarylen wie vorstehend definiert sind, beschränkt aber auf Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, 3-Oxopyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, Pyranyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Purinyl, Chinazolinyl, Chinolizinyll, Chinolinyll, Isochinolinyll, Chinoxalinyll, Naphthyridinyll, Pteridinyl, Carbazolyl, Azepinyl, Diazepinyl, Acridinyl, Thiazolidinyl, 2-Thiooxothiazolidinyl sowie die entsprechenden zweiwertigen Reste.

[0033] Der Begriff „Het2“ soll wie hier verwendet wie zutreffend einen Heteroaryl- oder Heteroarylenrest einschließen, wobei Heteroaryl oder Heteroarylen wie vorstehend definiert sind, beschränkt aber auf Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, 3-Oxopyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, Pyranyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Chinolinyll, Isochinolinyll, Chinoxalinyll, Carbazolyl, Thiazolidinyl, 2-Thiooxothiazolidinyl sowie die entsprechenden zweiwertigen Reste.

[0034] Der Begriff „Het3“ soll wie hier verwendet wie zutreffend einen Heteroaryl- oder Heteroarylenrest einschließen, wobei Heteroaryl oder Heteroarylen wie vorstehend definiert sind, beschränkt aber auf Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, 3-Oxopyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Thiazolyl, Pyridyl, Tetrazolyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinoxalinyll, Carbazolyl, Thiazolidinyl, 2-Thiooxothiazolidinyl sowie die entsprechenden zweiwertigen Reste
„Aryl-C₁-C₆-alkyl“, „Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl“, „Aryl-C₂-C₆-alkenyl“ usw. sollen wie vorstehend definiertes C₁-C₆-Alkyl oder C₂-C₆-Alkenyl bedeuten, das mit einem wie vorstehend definierten Aryl oder Heteroaryl substituiert ist, z. B.:



[0035] Der Begriff „wahlweise substituiert“ bedeutet wie hier verwendet, dass die fraglichen Gruppen entweder unsubstituiert oder mit einem oder mehreren der spezifizierten Substituenten substituiert sind. Sind die fraglichen Gruppen mit mehr als einem Substituenten substituiert, können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

[0036] Bestimmte der vorstehend definierten Begriffe können in den Strukturformeln mehr als einmal vorkommen, und bei einem derartigen Vorkommen soll jeder Begriff unabhängig vom anderen definiert sein.

[0037] Weiterhin sollte es klar sein, dass bei Verwendung der Begriffe „sind unabhängig“ oder „unabhängig ausgewählt aus“ die fraglichen Gruppen gleich oder verschieden sein können.

[0038] Der Begriff „substituiert mit einem oder mehreren Substituenten“ soll wie hier verwendet ein bis vier Substituenten wie ein bis drei Substituenten, ein bis zwei Substituenten oder nur einen Substituent einschließen.

[0039] Der Begriff „Behandlung“ bedeutet wie hier verwendet den Umgang mit einem und die Pflege eines Patienten zum Zwecke des Bekämpfens einer Erkrankung, Störung oder eines Zustands. Der Begriff soll das Verzögern des Fortschreitens der Erkrankung, der Störung oder des Zustands, die Linderung oder Erleichterung von Symptomen oder Komplikationen und/oder die Heilung oder Beseitigung der Erkrankung der Störung oder des Zustands einschließen. Der zu behandelnde Patient ist vorzugsweise ein Säuger, insbesondere ein Mensch.

[0040] Werden in der Beschreibung oder in den Ansprüchen Verbindungsgruppen wie Benzotriazole, 3-Hydroxy-2-napthoesäuren, Salicylsäuren, Tetrazole, Thiazolidindione, 5-Mercaptotetrazole oder 4-Cyano-1,2,3-triazole erwähnt, sollen diese Verbindungsgruppen auch Derivate der Verbindungen, von welchen die Gruppen ihren Namen haben, einschließen.

[0041] Der Begriff „Insulin“ bezieht sich wie hier verwendet auf Humaninsulin, sowie wie nachstehend definierte Derivate und Analoga davon.

[0042] Der Begriff „Humaninsulin“ bezieht sich wie hier verwendet auf im menschlichen Körper auf natürliche Weise hergestelltes Insulin oder damit identisches rekombinant hergestelltes Insulin. Rekombinantes Humaninsulin kann in jeder beliebigen geeigneten Wirtszelle hergestellt werden, z. B. kann es sich bei den Wirtszellen um Bakterien-, Pilz-(einschließlich Hefe-), Insekten, Tier- oder Pflanzenzellen handeln.

[0043] Der Begriff „Insulinderivat“ (und verwandte Begriffe) bezieht sich wie hier verwendet auf Humaninsulin oder ein Analogon davon, in welchem mindestens ein organischer Substituent an eine oder mehrere der Aminosäuren gebunden ist.

[0044] Mit dem Begriff „Humaninsulinanalogon“ (und verwandten Begriffen) ist wie hier verwendet Humaninsulin, in welchem eine oder mehrere Aminosäuren deletiert und/oder durch andere Aminosäuren, einschließlich nicht-kodierbarer Aminosäuren, ersetzt worden sind, oder Humaninsulin, das zusätzliche Aminosäuren, d. h. mehr als 51 Aminosäuren umfasst, so dass das erhaltene Analogon Insulinaktivität aufweist, gemeint.

[0045] Schnell wirkendes Insulin soll Humaninsulin, Insulinanaloga oder Insulinderivate mit einem Wirkungseinsatz nach Injektion oder einer beliebigen anderen Verabreichungsform bedeuteten, der schneller als derjenige oder gleich demjenigen von löslichen oder neutralen Humaninsulinformulierungen ist.

[0046] Der Begriff „Phenolverbindung“ oder ähnliche Ausdrücke beziehen sich wie hier verwendet auf eine Verbindung, in welcher eine Hydroxygruppe direkt an einen Benzol- oder substituierten Benzolring gebunden ist. Beispiele für derartige Verbindungen schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Phenol, o-Cresol, m-Cresol, p-Cresol, Chlorcresol, Thymol und 7-Hydroxyindol.

BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

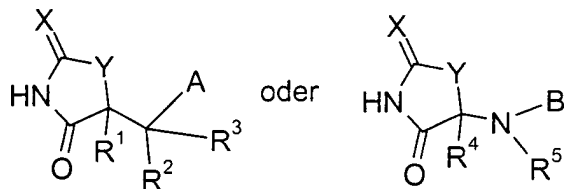
[0047] Die vorliegende Erfindung basiert auf der Entdeckung, dass die beiden bekannten ligandbindenden Stellen des Insulinhexamers im R-Zustand zum Erhalt einer Insulinzusammensetzung mit verbesserter physikalischer und chemischer Stabilität verwendet werden können.

[0048] Das der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Grundkonzept beinhaltet die reversible Anlage eines Liganden an der His^{B10}-Zn²⁺-Stelle des Hexamers im R-Zustand. Die derzeit in Insulinzusammensetzungen verwendeten Anionen als allosterische Liganden für die Hexamere im R-Zustand (vornehmlich Chloridion) binden sich nur schwach an die His^{B10}-Anionenstelle.

[0049] Die His^{B10}-Zn²⁺-Stelle besteht aus einem Tunnel oder Hohlraum mit einem dreieckig geformten Querschnitt, der sich ~12 Å von der Oberfläche des Hexamers hinab zum His^{B10}-Zn²⁺-Ion erstreckt. Der Durchmesser des Tunnels variiert entlang seiner Länge, und je nach Beschaffenheit des die Stelle belegenden Liganden kann die Öffnung durch die Asn^{B3}- und Phe^{B1}-Seitenketten zugedeckt sein. Die Wände des Tunnels bestehen aus den Seitenketten der Aminosäurereste entlang einer Fläche von jeder der drei alpha-Helices. Die Seitenketten jeder Helix, die die Auskleidung des Tunnels bilden, sind Phe^{B1}, Asn^{B3} und Leu^{B6}. Mit Ausnahme des Zinkions, das an drei His^{B10}-Reste koordiniert und am unteren Teil des Tunnels positioniert ist, ist die Stelle daher eher prinzipiell hydrophob. Je nach Ligandstruktur kann es möglich sein, dass Substituenten am Liganden H-Bindungswechselwirkungen mit Asn^{B3} und mit der Peptidbindung an Cys^{B7} durchführen.

[0050] In einem Aspekt stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, das Insulin und einen zinkbindenden Liganden umfasst, der sich reversibel an eine His^{B10}-Zn²⁺-Stelle eines Insulinhexamers bindet, wobei der Ligand ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Benzotriazolen, 3-Hydroxy-2-naphthoesäuren, Salicylsäuren, Tetrazolen, Thiazolidindionen, 5-Mercaptotetrazolen oder 4-Cyano-1,2,3-triazolen, oder einem Enantiomeren, Diastereomeren, einschließlich eines racemischen Gemischs, Tautomeren, sowie einem Salz davon mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder Base.

[0051] In einer Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei der zinkbindende Ligand



wobei

X = O, =S oder =NH ist

Y -S-, -O- oder -NH- ist

R¹ und R⁴ unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl,

R² Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl oder Aryl ist, R¹ und R² wahlweise unter Bildung einer Doppelbindung kombiniert werden können,

R³ und R⁵ unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Aryl, C₁-C₆-Alkyl oder -C(O)NR¹¹R¹²,

A und B unabhängig ausgewählt sind aus C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Aryl-C₂-C₆-alkenyl oder Heteroaryl, wobei das Alkyl oder Alkenyl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶ und das Aryl oder Heteroaryl wahlweise substituiert ist mit bis zu vier Substituenten R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰,

A und R³ durch eine oder zwei Valenzbindungen verbunden sein können, B und R⁵ durch eine oder zwei Valenzbindungen verbunden sein können,

R⁶ unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -CN, -CF₃, -OCF₃, Aryl, -COOH und -NH₂,

R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, -CN, -CH₂CN, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -S(O)₂CF₃, -OS(O)₂CF₃, -SCF₃, -NO₂, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², -SR¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹², -S(O)₂NR¹¹R¹², -S(O)NR¹¹R¹², -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -OS(O)₂R¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OC(O)NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)R¹², -CH₂C(O)NR¹¹R¹², -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)NR¹¹R¹², -CH₂OR¹¹, -CH₂OC(O)R¹¹, -CH₂NR¹¹R¹², -OC(O)R¹¹, -OC₁-C₁₅-Alkyl-C(O)OR¹¹, -OC₁-C₆-Alkyl-OR¹¹, -SC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR¹¹, -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)OR¹¹, -NR¹¹-C(=O)-C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR¹¹, -NR¹¹-C(=O)-C₁-C₆-Alkenyl-C(=O)OR¹¹, -C(O)OR¹¹, C(O)R¹¹ oder -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)R¹¹, =O oder -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)-NR¹¹R¹²,
- C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkyl, wobei jedes davon wahlweise substituiert sein kann mit ei-

nem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R_{13} ,

• Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aroyl, Arylsulfanyl, Aryl- C_1-C_6 -Alkoxy, Aryl- C_1-C_6 -alkyl, Aryl- C_2-C_6 -Alkenyl, Aroyl- C_2-C_6 -alkenyl, Aryl- C_2-C_6 -alkinyl, Heteroaryl, Heteroaryl- C_1-C_6 -alkyl, Heteroaryl- C_2-C_6 -alkenyl, Heteroaryl- C_1-C_6 -alkinyl oder C_3-C_6 Cycloalkyl,

wobei jede cyclische Einheit wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{14} ,

R^{11} und R^{12} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, OH, C_1-C_{20} -Alkyl, Aryl- C_1-C_6 -alkyl oder Aryl, wobei die Alkylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{15} , und die Arylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{16} ; R^{11} und R^{11} , falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring mit dem Stickstoffatom bilden können, wobei der heterocyclische Ring wahlweise zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wahlweise eine oder zwei Doppelbindungen enthält,

R^{13} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR¹¹, -C(O)OR¹¹, -NR¹¹R¹², und -C(O)NR¹¹R¹²,

R^{14} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -C(O)OR¹¹, -CH₂C(O)OR¹¹, -CH₂OR¹¹, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², S(O)₂R¹¹, Aryl und C_1-C_6 -Alkyl,

R^{15} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OC_{1-C6}-Alkyl, -C(O)OC_{1-C6}-Alkyl, -COOH und -NH₂,

R^{16} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -C(O)OC_{1-C6}-Alkyl, -COOH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OH, -OC_{1-C6}-alkyl, -NH₂, C(=O) oder C_1-C_6 -Alkyl,

oder ein Enantiomer, Diastereomer, einschließlich eines racemischen Gemischs, Tautomer, sowie ein Salz davon mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder Base ist.

[0052] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei X =O oder =S ist.

[0053] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei X =O ist.

[0054] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei X =S ist.

[0055] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei Y -O- oder -S- ist.

[0056] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei Y -O- ist.

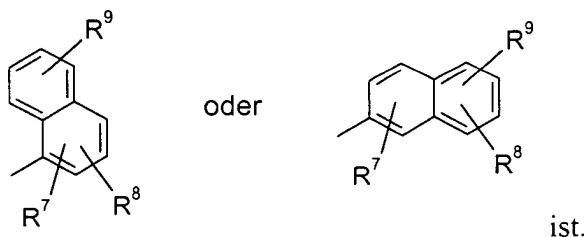
[0057] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei Y -S- ist.

[0058] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei A Aryl, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können, ist.

[0059] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei A ausgewählt ist aus ArG1, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

[0060] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei A Phenyl oder Naphthyl, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können, ist.

[0061] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei A



[0062] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei A Phenyl ist.

[0063] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei A Heteroaryl, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können,

ist.

[0064] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei A ausgewählt ist aus Het1, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

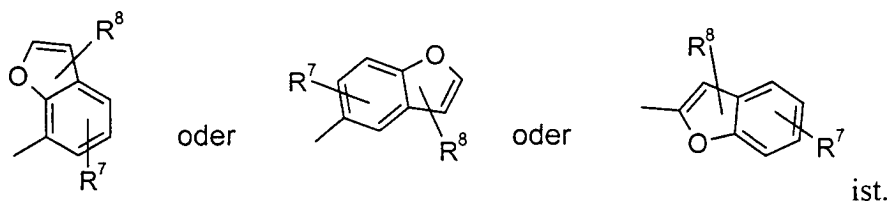
[0065] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei A ausgewählt ist aus Het2, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

[0066] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei A ausgewählt ist aus Het3, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

[0067] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei A ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Indolyl, Benzofuranyl, Chinolyl, Furyl, Thienyl oder Pyrrolyl, wobei jedes Heteroaryl wahlweise substituiert ist mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

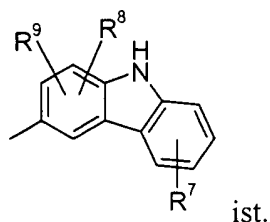
[0068] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei A Benzofuranyl, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können, ist.

[0069] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei A



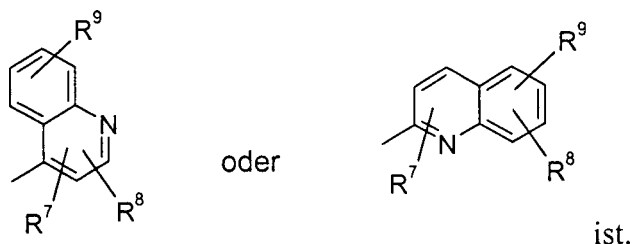
[0070] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei A Carbazolyl, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können, ist.

[0071] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei A



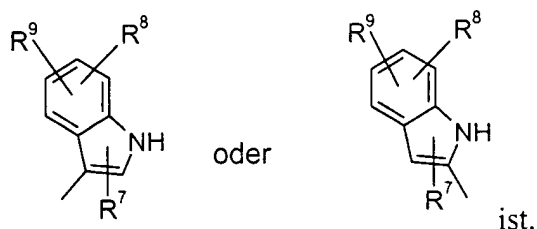
[0072] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei A Chinolyl, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können, ist.

[0073] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei A



[0074] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei A Indolyl, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können, ist.

[0075] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei A



[0076] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R¹ Wasserstoff ist.

[0077] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R² Wasserstoff ist.

[0078] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R¹ und R² unter Bildung einer Doppelbindung kombiniert sind.

[0079] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R³ C₁--C₆-Alkyl, Halogen oder C(O)NR¹⁶R¹⁷ ist.

[0080] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R³ C₁--C₆-Alkyl oder C(O)NR¹⁶R¹⁷ ist.

[0081] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R³ Methyl ist.

[0082] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei B Phenyl, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰, die gleich oder verschieden sein können, ist.

[0083] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁴ Wasserstoff ist.

[0084] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁵ Wasserstoff ist.

[0085] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁶ Aryl ist.

[0086] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁶ Phenyl ist.

[0087] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, -NO₂, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², -SR¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹², -S(O)₂NR¹¹R¹², -S(O)NR¹¹R¹², -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -OS(O)₂R¹¹, -NR¹¹C(O)R¹², CH₂OR¹¹, -CH₂OC(O)R¹¹, -CH₂NR¹¹R¹², -OC(O)R¹¹, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR¹¹, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)NR¹¹R¹², -OC₁-C₆-Alkyl-OR¹¹, -SC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR¹¹, -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)OR¹¹, -C(O)OR¹¹, oder -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)R¹¹,
- C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkyl, die jeweils wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹³,
- Aryl, Aryloxy, Aroyl, Arylsulfanyl, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Aryl-C₁-C₆-alkenyl, Aroyl-C₂-C₆-alkenyl, Aryl-C₂-C₆-alkinyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl, wobei jede der cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹⁴

[0088] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, -NO₂, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)₂R¹¹, -OS(O)₂R¹¹, -CH₂OC(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR¹¹, -OC₁-C₆-Alkyl-OR¹¹, -SC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR¹¹, -C(O)OR¹¹, oder -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)R¹¹,
- C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkenyl, die jeweils wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹³,
- Aryl, Aryloxy, Aroyl, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl, unter welchen jede der cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹⁴.

[0089] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-OR}^{11}$, $-\text{SC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, oder $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{=O})\text{R}^{11}$,
- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, die jeweils wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{13} ,
- Aryl, Aryloxy, Aroyl, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Heteroaryl, unter welchen jede der cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{14} .

[0090] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$,
- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, das jeweils wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{13} ,
- Aryl, Aryloxy, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$, unter welchen jede der cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{14} .

[0091] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$,
- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, das wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{13} ,
- Phenyl, Phenylloxy, Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$, wobei jede der cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{14} .

[0092] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{11} und R^{12} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkyl}$, Aryl oder Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, wobei die Alkylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{15} , und die Arylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{16} ; R^{11} und R^{12} , falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring mit dem Stickstoffatom bilden können, wobei der heterocyclische Ring wahlweise zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wahlweise eine oder zwei Doppelbindungen enthält.

[0093] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{11} und R^{12} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkyl}$, Aryl oder Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, wobei die Alkylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{15} , und die Arylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{16} .

[0094] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{11} und R^{12} unabhängig ausgewählt sind aus Phenyl oder Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$.

[0095] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei einer oder beide der Reste R^{11} und R^{12} Methyl sind.

[0096] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{13} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, CF_3 , OR^{11} oder $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$.

[0097] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{13} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen oder OR^{11} .

[0098] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{13} OR^{11} ist.

[0099] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{14} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{11}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$.

[0100] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{14} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ oder $-\text{OR}^{11}$.

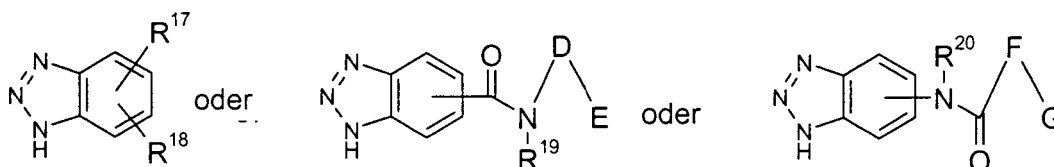
[0101] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{15} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ und $-\text{COOH}$.

[0102] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{15} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen oder $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$.

[0103] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{16} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})$ oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$.

[0104] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{16} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NO}_2$ oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$.

[0105] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei der zinkbindende Ligand



wobei

R^{19} Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ist,

R^{20} Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ist,

D und F eine Valenzbindung oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ en, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{72} ,

R^{72} unabhängig ausgewählt ist aus Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder Aryl,

E $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Aryl oder Heteroaryl ist, wobei das Aryl oder Heteroaryl wahlweise substituiert ist mit bis zu drei Substituenten R^{21} , R^{22} und R^{23} ,

G $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Aryl oder Heteroaryl ist, wobei das Aryl oder Heteroaryl wahlweise substituiert ist mit bis zu drei Substituenten R^{24} , R^{25} und R^{26} ,

R^{17} , R^{18} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} und R^{26} unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{SR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{27}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{27}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{27}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{27}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{SC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{-C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{-C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{27}$,

- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ oder $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkynyl}$,

die wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{29} ,

- Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aroyl, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Aryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$, Aryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkynyl}$, Heteroaryl, Heteroaryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Heteroaryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$ oder Heteroaryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkynyl}$, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{30} ,

R^{27} und R^{28} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ oder Aryl, oder R^{27} und R^{28} , falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, zusammen mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der wahlweise ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wahlweise eine oder zwei Doppelbindungen enthält,

R^{29} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{27}$ und $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$,

R^{30} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$,

oder ein Enantiomer, Diastereomer, einschließlich eines racemischen Gemischs, Tautomer, sowie ein Salz davon mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder Base ist.

[0106] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei D eine Valenzbindung ist.

[0107] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei D $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ en, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder Aryl.

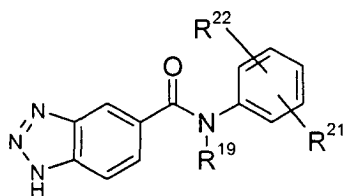
[0108] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei E Aryl oder Heteroaryl ist, wobei das Aryl oder Heteroaryl wahlweise substituiert ist mit bis zu drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{21} , R^{22} und R^{23} .

[0109] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei E Aryl, wahlweise substituiert mit bis zu drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{21} , R^{22} und R^{23} .

[0110] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei E ausgewählt ist aus ArG1 und wahlweise substituiert ist mit bis zu drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{21} , R^{22} und R^{23} .

[0111] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei E Phenyl, wahlweise substituiert mit bis zu drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{21} , R^{22} und R^{23} , ist.

[0112] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei der zinkbindende Ligand



ist.

[0113] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{21} , R^{22} und R^{23} unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{SR}^{27}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{27}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{27}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{SC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{-C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{-C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{27}$,

- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkinyl}$,

die wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{29} ,

- Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aroyl, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Aryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$, Aryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkinyl}$, Heteroaryl, Heteroaryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Heteroaryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$ oder Heteroaryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkinyl}$, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{30} .

[0114] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{21} , R^{22} und R^{23} unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{SR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{27}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{SC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{27}$,

- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{29} ,

- Aryl, Aryloxy, Aroyl, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Heteroaryl, Heteroaryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{30} .

[0115] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{21} , R^{22} und R^{23} unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{SR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{27}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{SC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{27}$,

- Methyl, Ethyl, Propyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{29} ,

- Aryl, Aryloxy, Aroyl, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Heteroaryl, Heteroaryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{30} .

[0116] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{21} , R^{22} und R^{23} unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, $-OCF_3$, $-OR^{27}$, $-NR^{27}R^{28}$, $-SR^{27}$, $-NR^{27}C(O)R^{28}$, $-NR^{27}C(O)OR^{28}$, $-OC(O)R^{27}$, $-OC_1-C_6-Alkyl-C(O)OR^{27}$, $-SC_1-C_6-Alkyl-C(O)OR^{27}$, $-C_1-C_6-Alkenyl-C(=O)OR^{27}$, $-C(=O)NR^{27}-C_1-C_6-Alkyl-C(=O)OR^{27}$, $-C_1-C_6-Alkyl-C(=O)OR^{27}$, oder $-C(O)OR^{27}$,
- Methyl, Ethyl, Propyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{29} ,
- ArG1, ArG1-O-, ArG1-C(O)-, ArG1-C₁-C₆-alkoxy, ArG1-C₁-C₆-alkyl, Het3, Het3-C₁-C₆-alkyl unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{30} .

[0117] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{21} , R^{22} und R^{23} unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, $-OCF_3$, $-OR^{27}$, $-NR^{27}R^{28}$, $-SR^{27}$, $-NR^{27}C(O)R^{28}$, $-NR^{27}C(O)OR^{28}$, $-OC(O)R^{27}$, $-OC_1-C_6-Alkyl-C(O)OR^{27}$, $-SC_1-C_6-Alkyl-C(O)OR^{27}$, $-C_1-C_6-Alkenyl-C(=O)OR^{27}$, $-C(=O)NR^{27}-C_1-C_6-Alkyl-C(=O)OR^{27}$, $-C_1-C_6-Alkyl-C(=O)OR^{27}$, oder $-C(O)OR^{27}$,
- C₁-C₆-Alkyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{29} ,
- Phenyl, Phenyloxy, Phenyl-C₁-C₆-alkoxy, Phenyl-C₁-C₆-alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{30} .

[0118] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{19} Wasserstoff oder Methyl ist.

[0119] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{19} Wasserstoff ist.

[0120] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{27} Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Aryl ist.

[0121] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{27} Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl ist.

[0122] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{28} Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl ist.

[0123] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei F eine Valenzbindung ist.

[0124] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei F C₁-C₆-Alkylen, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl oder Aryl.

[0125] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei G C₁-C₆-Alkyl oder Aryl ist, wobei das Aryl wahlweise substituiert ist mit bis zu drei Substituenten R^{24} , R^{25} und R^{26} .

[0126] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei G C₁-C₆-Alkyl oder ArG1 ist, wobei das Aryl wahlweise substituiert ist mit bis zu drei Substituenten R^{24} , R^{25} und R^{26} .

[0127] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei G C₁-C₆-Alkyl ist.

[0128] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei G Phenyl, wahlweise substituiert mit bis zu drei Substituenten R^{24} , R^{25} und R^{26} .

[0129] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{24} , R^{25} und R^{26} unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-NO_2$, $-OR^{27}$, $-NR^{27}R^{28}$, $-SR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{28}$, $-OC(O)NR^{27}R^{28}$, $-NR^{27}C(O)R^{28}$, $-NR^{27}C(O)OR^{28}$, $-CH_2C(O)NR^{27}R^{28}$, $-OCH_2C(O)NR^{27}R^{28}$, $-CH_2OR^{27}$, $-CH_2NR^{27}R^{28}$, $-OC(O)R^{27}$, $-OC_1-C_6-Alkyl-C(O)OR^{27}$, $-SC_1-C_6-Alkyl-C(O)OR^{27}$, $-C_2-C_6-Alkenyl-C(=O)OR^{27}$, $-NR^{27}-C(=O)-C_1-C_6-Alkyl-C(=O)OR^{27}$, $-NR^{27}-C(=O)-C_1-C_6-Alkenyl-C(=O)OR^{27}$, $-C(=O)NR^{27}-C_1-C_6-Alkyl-C(=O)OR^{27}$, $-C_1-C_6-Alkyl-C(=O)OR^{27}$ oder $-C(O)OR^{27}$,

- C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl, die wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R²⁹,
- Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aroyl, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Aryl-C₂-C₆-alkenyl, Aryl-C₂-C₆-alkynyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl oder Heteroaryl-C₂-C₆-alkynyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R³⁰

[0130] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R²⁴, R²⁵ und R²⁶ unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, -OCF₃, -OR²⁷, -NR²⁷R²⁸, -SR²⁷, -NR²⁷C(O)R²⁸, -NR²⁷C(O)OR²⁸, -OC(O)R²⁷, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -SC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)OR²⁷, -C(=O)NR²⁷-C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷, -C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷, oder -C(O)OR²⁷,
- C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl, die wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R²⁹,
- Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aroyl, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Aryl-C₂-C₆-alkenyl, Aryl-C₂-C₆-alkynyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl oder Heteroaryl-C₂-C₆-alkynyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R³⁰.

[0131] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R²⁴, R²⁵ und R²⁶ unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, -OCF₃, -OR²⁷, -NR²⁷R²⁸, -SR²⁷, -NR²⁷C(O)R²⁸, -NR²⁷C(O)OR²⁸, -OC(O)R²⁷, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -SC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)OR²⁷, -C(=O)NR²⁷-C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷, -C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷, oder -C(O)OR²⁷,
- C₁-C₆-Alkyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R²⁹,
- Aryl, Aryloxy, Aroyl, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R³⁰.

[0132] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R²¹, R²² und R²³ unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, -OCF₃, -OR²⁷, -NR²⁷R²⁸, -SR²⁷, -NR²⁷C(O)R²⁸, -NR²⁷C(O)OR²⁸, -OC(O)R²⁷, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -SC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)OR²⁷, -C(=O)NR²⁷-C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷, -C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷, oder -C(O)OR²⁷,
- Methyl, Ethyl, Propyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R²⁹,
- ArG1, ArG1-O-, ArG1-C(O)-, ArG1-C₁-C₆-alkoxy, ArG1-C₁-C₆-alkyl, Het3, Het3-C₁-C₆-alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R³⁰.

[0133] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R²¹, R²² und R²³ unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, -OCF₃, -OR²⁷, -NR²⁷R²⁸, -SR²⁷, -NR²⁷C(O)R²⁸, -NR²⁷C(O)OR²⁸, -OC(O)R²⁷, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -SC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)OR²⁷, -C(=O)NR²⁷-C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷, -C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷, oder -C(O)OR²⁷,
- Methyl, Ethyl, Propyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R²⁹,
- ArG1, ArG1-O-, ArG1-C(O)-, ArG1-C₁-C₆-alkoxy, ArG1-C₁-C₆-alkyl, Het3, Het3-C₁-C₆-alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R³⁰.

[0134] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R²¹, R²² und R²³ unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, -OCF₃, -OR²⁷, -NR²⁷R²⁸, -SR²⁷, -NR²⁷C(O)R²⁸, -NR²⁷C(O)OR²⁸, -OC(O)R²⁷, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -SC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)OR²⁷, -C(=O)NR²⁷-C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷, -C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷, oder -C(O)OR²⁷,
- Methyl, Ethyl, Propyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R²⁹.

- ArG1, ArG1-O-, ArG1-C₁-C₆-alkoxy, ArG1-C₁-C₆-alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R³⁰.

[0135] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R²⁰ Wasserstoff oder Methyl ist.

[0136] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R²⁰ Wasserstoff ist.

[0137] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R²⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Aryl ist.

[0138] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R²⁷ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl oder ArG1 ist.

[0139] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R²⁷ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl ist.

[0140] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R²⁸ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl ist.

[0141] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR²⁷, -NR²⁷R²⁸, -SR²⁷, -S(O)R²⁷, -S(O)₂R²⁷, -C(O)NR²⁷R²⁸, -CH₂OR²⁷, -OC(O)R²⁷, -OC₁-C₆-alkyl-C(O)OR²⁷, -SC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷ oder -C(O)OR²⁷,
- C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R²⁹
- Aryl, Aryloxy, Aroyl, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R³⁰.

[0142] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, -CN, -CF₃, -NO₂, -OR²⁷, -NR²⁷R²⁸ oder -C(O)OR²⁷,
- C₁-C₆-Alkyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R²⁹,
- Aryl, Aryloxy, Aroyl, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R³⁰.

[0143] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, -CN, -CF₃, -NO₂, -OR²⁷, -NR²⁷R²⁸ oder -C(O)OR²⁷,
- Methyl, Ethyl, Propyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R²⁹,
- Aryl, Aryloxy, Aroyl, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R³⁰.

[0144] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, -CN, -CF₃, -NO₂, -OR²⁷, -NR²⁷R²⁸ oder -C(O)OR²⁷,
- Methyl, Ethyl, Propyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R²⁹,
- ArG1, ArG1-O-, ArG1-C(O)-, ArG1-C₁-C₆-alkoxy, ArG1-C₁-C₆-alkyl, Het3, Het3-C₁-C₆-alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R³⁰.

[0145] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ oder $-\text{C(O)OR}^{27}$,
- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{29} ,
- Phenyl, Phenyl-oxy, Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxy, Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{30} .

[0146] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{27} Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl ist.

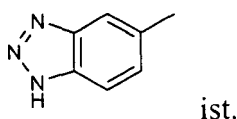
[0147] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{27} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist.

[0148] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{28} Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl ist.

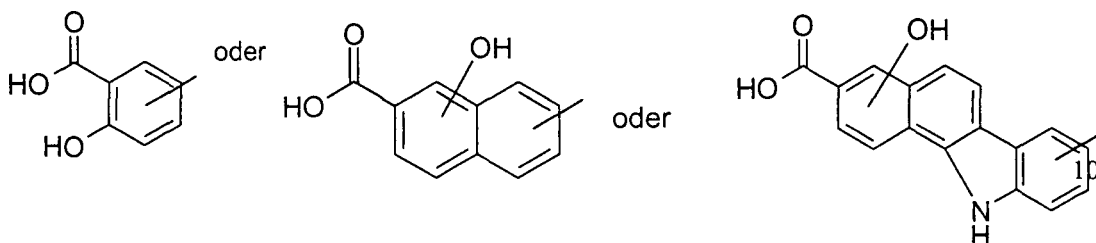
[0149] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{28} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist.

[0150] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{72} $-\text{OH}$ oder Phenyl ist.

[0151] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei der zinkbindende Ligand



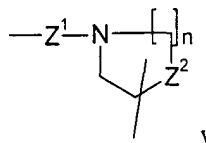
[0152] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei der zinkbindende Ligand die Form H-I-J aufweist, wobei H



ist, wobei die Phenyl-, Naphthalin- oder Benzocarbazolringe wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{31} ,

I ausgewählt ist aus

- einer Valenzbindung,
- $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{32})-$ oder $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{33})-$,



wobei Z^1 S(O)_2 oder CH_2 ist, Z^2 $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ oder $-\text{S}-$ ist und n 1 oder 2 ist,

J

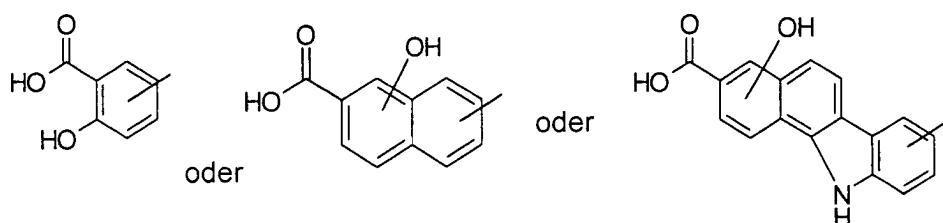
- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkynyl, die jeweils wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{34} ,
- Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl-, Aroyl, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxy-, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl-, Aryl- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkenyl-, Aryl- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkynyl-, Heteroaryl, Heteroaryl- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl-, Heteroaryl- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkenyl- oder Heteroaryl- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkynyl-, wobei die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{37} ,

• Wasserstoff,

ist,

R^{31} unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{35}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{SR}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{36}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{35}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{NR}^{35}\text{C}(\text{O})\text{R}^{36}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{35}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{SC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{-C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{-C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkanoyl}$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$,
 R^{32} und R^{33} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkanoyl}$,
 R^{34} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{35}$ und $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$,
 R^{35} und R^{36} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ oder Aryl, oder R^{35} und R^{36} , falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, zusammen mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der wahlweise ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wahlweise eine oder zwei Doppelbindungen enthält,
 R^{37} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkanoyl}$,
 oder ein Enantiomer, Diastereomer, einschließlich eines racemischen Gemischs, Tautomer, sowie ein Salz davon mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder Base ist.

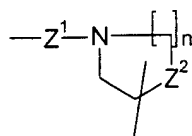
[0153] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei der zinkbindende Ligand die Form H-I-J aufweist, wobei H



ist, wobei die Phenyl-, Naphthalin- oder Benzocarbazolringe wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{31} ,

I ausgewählt ist aus

- einer Valenzbindung,
- $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{32})-$ oder $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{33})-$,



wobei Z^1 $\text{S}(\text{O})_2$ oder CH_2 ist, Z^2 N, -O- oder -S- ist, und n 1 oder 2 ist,

J

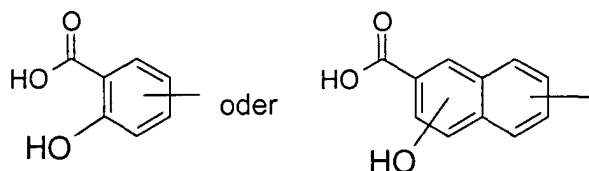
- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ oder $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkynyl}$, die jeweils wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{34} ,
- Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl-, Aroyl-, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy-}$, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl-}$, Aryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl-}$, Aryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkynyl-}$, Heteroaryl, Heteroaryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl-}$, Heteroaryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl-}$ oder Heteroaryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkynyl-}$, wobei die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{37} ,
- Wasserstoff,

ist,

R^{31} unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{35}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{SR}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{36}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{35}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{NR}^{35}\text{C}(\text{O})\text{R}^{36}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{35}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{SC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{-C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{-C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkanoyl}$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$,
 R^{32} und R^{33} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkanoyl}$,
 R^{34} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{35}$ und $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, R^{35} und R^{36} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ oder Aryl, oder R^{35} und R^{36} , falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, zusammen mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyc-

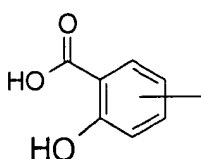
lischen Ring bilden können, der wahlweise ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wahlweise eine oder zwei Doppelbindungen enthält, R^{37} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-C(O)OR^{35}$, $-C(O)H$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-OR^{35}$, $-NR^{35}R^{36}$, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkanoyl, oder ein Enantiomer, Diastereomer, einschließlich eines racemischen Gemischs, Tautomer, sowie ein Salz davon mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder Base ist, mit der Maßgabe, dass nicht beide Reste R^{31} und J Wasserstoff sein können.

[0154] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei H



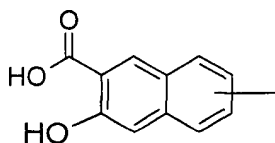
ist.

[0155] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei H



ist.

[0156] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei H



ist.

[0157] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei I eine Valenzbindung, $-CH_2N(R^{32})-$, oder $-SO_2N(R^{33})-$ ist.

[0158] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei I eine Valenzbindung ist.

[0159] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei J

- Wasserstoff,
- C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -alkinyl, die wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{35}$, und $-NR^{35}R^{36}$,
- Aryl oder Heteroaryl, wobei die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{37} ,

ist.

[0160] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei J

- Wasserstoff,
- Aryl oder Heteroaryl, wobei die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{37} ,

ist.

[0161] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei J

- Wasserstoff,
- ArG1 oder Het3, wobei die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{37} ,

ist.

[0162] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei J

- Wasserstoff,
- Phenyl oder Naphthyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{37} ,

ist.

[0163] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei J Wasserstoff ist.

[0164] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{32} und R^{33} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl.

[0165] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{34} Wasserstoff, Halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-NO_2$, $-OR^{35}$, $-C(O)R^{35}$, $-NR^{35}R^{36}$, $-SR^{35}$, $-C(O)NR^{35}R^{36}$, $-OC(O)NR^{35}R^{36}$, $-NR^{35}C(O)R^{36}$, $-OC(O)R^{35}$, $-OC_1-C_6$ -Alkyl- $C(O)OR^{35}$, $-SC_1-C_6$ -Alkyl- $C(O)OR^{35}$ oder $-C(O)OR^{35}$ ist.

[0166] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{34} Wasserstoff, Halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OR^{35}$, $-NR^{35}R^{36}$, $-SR^{35}$, $-NR^{35}C(O)R^{36}$ oder $-C(O)OR^{35}$ ist.

[0167] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{34} Wasserstoff, Halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OR^{35}$, $-NR^{35}R^{36}$ oder $-NR^{35}C(O)R^{36}$ ist.

[0168] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{34} Wasserstoff, Halogen oder $-OR^{35}$ ist.

[0169] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{35} und R^{36} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_1 - C_6 -alkyl oder Aryl.

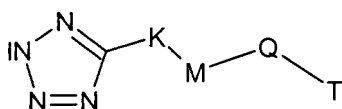
[0170] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{35} und R^{36} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl.

[0171] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{37} Halogen, $-C(O)OR^{35}$, $-CN$, $-CF_3$, $-OR^{35}$, $-NR^{35}R^{36}$, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkanoyl ist.

[0172] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{37} Halogen, $-C(O)OR^{35}$, $-OR^{35}$, $-NR^{35}R^{36}$, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkanoyl ist.

[0173] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{37} Halogen, $-C(O)OR^{35}$ oder $-OR^{35}$ ist.

[0174] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei der zinkbindende Ligand



wobei K eine Valenzbindung, C_1 - C_6 -Alkylen, $-NH-C(=O)-U-$, $-C_1$ - C_6 -Alkyl-S-, $-C_1$ - C_6 -Alkyl-O-, $-C(=O)-$ oder $-C(=O)-NH-$ ist, wobei jede C_1 - C_6 -Alkyleinheit wahlweise substituiert ist mit R^{38} , U eine Valenzbindung, C_1 - C_6 -Alkenylen, $-C_1$ - C_6 -Alkyl-O- oder C_1 - C_6 -Alkylen ist, wobei jede C_1 - C_6 -Alkyleinheit wahlweise substituiert ist mit C_1 - C_6 -Alkyl,

R^{38} C_1 - C_6 -Alkyl, Aryl ist, wobei die Alkyl- oder Aryleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{39} ,

R^{39} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, Cyano, Nitro, Amino,

M eine Valenzbindung, Arylen oder Heteroarylen ist, wobei die Aryl- oder Heteroaryleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{40} ,

R^{40} ausgewählt ist aus

- Wasserstoff, Halogen, $-CN$, $-CH_2CN$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-S(O)_2CF_3$, $-OS(O)_2CF_3$, $-SCF_3$, $-NO_2$, $-OR^{41}$, $-NR^{41}R^{42}$, $-SR^{41}$, $-NR^{41}S(O)_2R^{42}$, $-S(O)_2NR^{41}R^{42}$, $-S(O)NR^{41}R^{42}$, $-S(O)R^{41}$,

-S(O)₂R⁴¹, -OS(O)₂R⁴¹, -C(O)NR⁴¹R⁴², -OC(O)NR⁴¹R⁴², -NR⁴¹C(O)R⁴², -CH₂C(O)NR⁴¹R⁴², -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)NR⁴¹R⁴², -CH₂OR⁴¹, -CH₂OC(O)R⁴¹, -CH₂NR⁴¹R⁴², -OC(O)R⁴¹, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR⁴¹, -OC₁-C₆-Alkyl-OR⁴¹, -S-C₁-C₆-Alkyl-C(O)OR⁴¹, -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)OR⁴¹, -NR⁴¹-C(=O)-C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR⁴¹, -NR⁴¹-C(=O)-C₁-C₆-Alkenyl-C(=O)OR⁴¹, -C(O)OR⁴¹, -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)R⁴¹, =O, -NH-C(=O)-O-C₁-C₆-Alkyl oder -NH-C(=O)-C(=O)-O-C₁-C₆-Alkyl,

• C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkyl, die jeweils wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R⁴³,

• Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aroyl, Arylsulfanyl, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Aryl-C₂-C₆-alkenyl, Aroyl-C₂-C₆-alkenyl, Aryl-C₂-C₆-alkinyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl oder Heteroaryl-C₂-C₆-alkinyl, wobei die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R⁴⁴,

R⁴¹ und R⁴² unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, -OH, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl oder Aryl, wobei die Alkyleinheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁴⁵, und die Aryleinheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁴⁶; R⁴¹ und R⁴², falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring mit dem Stickstoffatom bilden können, wobei der heterocyclische Ring wahlweise zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wahlweise eine oder zwei Doppelbindungen enthält,

R⁴³ unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR⁴¹ und -NR⁴¹R⁴²,

R⁴⁴ unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -C(O)OR⁴¹, -CH₂C(O)OR⁴¹, -CH₂OR⁴¹, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR⁴¹, -NR⁴¹R⁴² und C₁-C₆-Alkyl,

R⁴⁵ unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -CN, -CF₃, -OCF₃, -O-C₁-C₆-Alkyl, -C(O)-O-C₁-C₆-alkyl, -COOH und -NH₂,

R⁴⁶ unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -C(O)OC₁-C₆-alkyl, -COOH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OH, -OC₁-C₆-Alkyl, -NH₂, C(=O) oder C₁-C₆-Alkyl,

Q eine Valenzbindung, C₁-C₆-Alkylen, -C₁-C₆-Alkyl-O-, -C₁-C₆-Alkyl-NH-, -NH-C₁-C₆-Alkyl, -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -O-C₁-C₆-Alkyl, -C(=O)- oder -C₁-C₆-alkyl-C(=O)-N(R⁴⁷)- wobei die Alkyleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁴⁸,

R⁴⁷ und R⁴⁸ unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Aryl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren R⁴⁹,

R⁴⁹ unabhängig ausgewählt ist aus Halogen und -COOH,

T

• Wasserstoff,

• C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyloxycarbonyl, wobei die Alkyl-, Alkenyl- und Alkyleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁵⁰,

• Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Aroyl, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, Aryl-C₂-C₆-alkenyl, Aryl-C₂-C₆-alkinyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl, Heteroaryl-C₂-C₆-alkinyl, wobei jede Alkyl-, Alkenyl-, Alkyl-, Aryl- und Heteroaryleinheit wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁵⁰,

R⁵⁰ C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Aryl-C₁-C₆-Alkoxy, -C(=O)-NH-C₁-C₆-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁-C₆-alkoxy, -C₁-C₆-Alkyl-COOH, -O-C₁-C₆-Alkyl-COOH, -S(O)₂R¹, -C₂-C₆-Alkenyl-COOH, -OR⁵¹, -NO₂, Halogen, -COOH, -CF₃, -CN, =O, -N(R⁵¹R⁵²), wobei die Aryl- oder Heteroaryleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren R⁵³,

R⁵¹ und R⁵² unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und C₁-C₆-Alkyl,

R⁵³ unabhängig ausgewählt ist aus C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, -C₁-C₆-Alkyl-COOH, -C₂-C₆-Alkenyl-COOH, -OR⁵¹, -NO₂, Halogen, -COOH, -CF₃, -CN oder -N(R⁵¹R⁵²),

oder ein Enantiomer, Diastereomer, einschließlich eines racemischen Gemischs, Tautomer, sowie ein Salz davon mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder Base ist.

[0175] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei K eine Valenzbindung, C₁-C₆-Alkylen, -NH-C(=O)-U-, -C₁-C₆-Alkyl-S-, -C₁-C₆-Alkyl-O- oder -C(=O)- ist, wobei jegliche C₁-C₆-Alkyleinheit wahlweise substituiert ist mit R³⁸.

[0176] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei K eine Valenzbindung, C₁-C₆-Alkylen, -NH-C(=O)-U-, -C₁-C₆-Alkyl-S- oder -C₁-C₆-Alkyl-O ist, wobei jegliche C₁-C₆-Alkyleinheit wahlweise substituiert ist mit R³⁸.

[0177] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei K eine Valenzbindung, C₁-C₆-Alkylen oder -NH-C(=O)-U ist, wobei jegliche C₁-C₆-Alkyleinheit wahlweise substituiert ist mit R³⁸.

[0178] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei K eine Valenzbindung oder C_1-C_6 -Alkylen ist, wobei jegliche C_1-C_6 -Alkyleinheit wahlweise substituiert ist mit R^{38} .

[0179] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei K eine Valenzbindung oder $-NH-C(=O)-U$ ist.

[0180] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei K eine Valenzbindung ist.

[0181] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei U eine Valenzbindung oder $-C_1-C_6$ -Alkyl-O- ist.

[0182] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei U eine Valenzbindung ist.

[0183] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei M Arylen oder Heteroarylen ist, wobei die Arylen- oder Heteroaryleneinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{40} .

[0184] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei M ArG1 oder Het1 ist, wobei die Arylen- oder Heteroaryleneinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{40} .

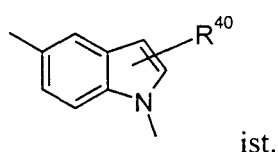
[0185] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei M ArG1 oder Het2 ist, wobei die Arylen- oder Heteroaryleneinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{40} .

[0186] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei M ArG1 oder Het3 ist, wobei die Arylen- oder Heteroaryleneinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{40} .

[0187] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei M Phenylen, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{40} , ist.

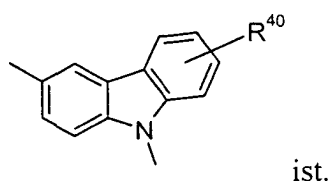
[0188] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei M Indolylen, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{40} , ist.

[0189] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei M



[0190] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei M Carbazolylen, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{40} , ist.

[0191] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei M



[0192] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{40} ausgewählt ist aus

- Wasserstoff, Halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-OR^{41}$, $-NR^{41}R^{42}$, $-SR^{41}$, $-S(O)_2R^{41}$, $-NR^{41}C(O)R^{42}$, $-OC_1-C_6$ -Alkyl- $C(O)NR^{41}R^{42}$, $-C_2-C_6$ -Alkenyl- $C(=O)OR^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $=O$, $-NH-C(=O)-O-C_1-C_6$ -Alkyl oder $-NH-C(=O)-C(=O)-O-C_1-C_6$ -Alkyl, C_1-C_6 -Alkyl oder C_2-C_6 -Alkenyl, die jeweils wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{43} ,

• Aryl, Aryloxy, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Aryl-C₂-C₆-alkenyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl oder Heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl, wobei die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R⁴⁴.

[0193] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁴⁰ ausgewählt ist aus

- Wasserstoff, Halogen, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR⁴¹, -NR⁴¹R⁴², -SR⁴¹, -S(O)₂R⁴¹, -NR⁴¹C(O)R⁴², -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)NR⁴¹R⁴², -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)OR⁴¹, -C(O)OR⁴¹, =O, -NH-C(=O)-O-C₁-C₆-Alkyl oder -NH-C(=O)-C(=O)-O-C₁-C₆-Alkyl,
- C₁-C₆-Alkyl oder C₂-C₆-Alkenyl, die jeweils wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁴³,
- ArG1, ArG1-O-, ArG1-C₁-C₆-alkoxy, ArG1-C₁-C₆-alkyl, ArG1-C₂-C₆-alkenyl, Het3, Het3-C₁-C₆-alkyl oder Het3-C₂-C₆-alkenyl, wobei die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R⁴⁴.

[0194] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁴⁰ ausgewählt ist aus

- Wasserstoff, Halogen, -CF₃, -NO₂, -OR⁴¹, -NR⁴¹R⁴², -C(O)OR⁴¹, =O oder -NR⁴¹C(O)R⁴²,
- C₁-C₆-Alkyl,
- ArG1.

[0195] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁴⁰ ausgewählt ist aus

- Halogen, -NO₂, -OR⁴¹, -NR⁴¹R⁴², -C(O)OR⁴¹ oder -NR⁴¹C(O)R⁴²,
- Methyl,
- Phenyl.

[0196] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁴¹ und R⁴² unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Aryl, wobei die Aryleinheiten wahlweise substituiert sein können mit Halogen oder -COOH.

[0197] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁴¹ und R⁴² unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, methyl, Ethyl oder Phenyl, wobei die Phenyleinheiten wahlweise substituiert sein können mit Halogen oder -COOH.

[0198] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei Q eine Valenzbindung, C₁-C₆-Alkylen, -C₁-C₆-Alkyl-O-, -C₁-C₆-Alkyl-NH-, -NH-C₁-C₆-Alkyl, -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -O-C₁-C₆-Alkyl, -C(=O)- oder -C₁-C₆-Alkyl-C(=O)-N(R⁴⁷)-, wobei die Alkyleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁴⁸.

[0199] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei Q eine Valenzbindung, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-NH-, -NH-CH₂-, -NH-CH₂-CH₂-, -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -O-CH₂-, -O-CH₂-CH₂- oder -C(=O)- ist.

[0200] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁴⁷ und R⁴⁸ unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Methyl und Phenyl.

[0201] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei T

- Wasserstoff,
- C₁-C₆-Alkyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁵⁰,
- Aryl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl, wobei die Alkyl-, Aryl- und Heteroaryleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁵⁰

ist.

[0202] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei T

- Wasserstoff,
- C₁-C₆-Alkyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁵⁰,

• ArG1, ArG1-C₁-C₆-alkyl, Het3, wobei die Alkyl-, Aryl- und Heteroaryleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁵⁰,

ist.

[0203] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei T

- Wasserstoff,
- C₁-C₆-Alkyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁵⁰,
- Phenyl, Phenyl-C₁-C₆-alkyl, die Alkyl- und Phenyleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁵⁰,

ist.

[0204] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁵⁰ C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, -C(=O)-NH-C₁-C₆-Alkylaryl, Heteroaryl, -C₁-C₆-Alkyl-COOH, -O-C₁-C₆-Alkyl-COOH, -S(O)₂R⁵¹, -C₂-C₆-Alkenyl-COOH, -OR⁵¹, -NO₂, Halogen, -COOH, -CF₃, -CN, =O, -N(R⁵¹R⁵²) ist, wobei die Aryl- oder Heteroaryleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren R⁵³.

[0205] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁵⁰ C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, -OR⁵¹, -NO₂, Halogen, -COOH, -CF₃ ist, wobei jegliche Aryleinheit wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren R⁵³.

[0206] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁵⁰ C₁-C₆-Alkyl, Aryloxy, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, -OR⁵¹, Halogen, -COOH, -CF₃ ist, wobei jegliche Aryleinheit wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren R⁵³.

[0207] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁵⁰ C₁-C₆-Alkyl, ArG1-O-, ArG1-C₁-C₆-alkoxy, -OR⁵¹, Halogen, -COOH, -CF₃ ist, wobei jegliche Aryleinheit wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren R⁵³.

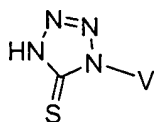
[0208] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁵⁰ Phenyl, Methyl oder Ethyl ist.

[0209] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁵⁰ Methyl oder Ethyl ist.

[0210] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁵¹ Methyl ist.

[0211] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁵³ C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, -OR⁵¹, Halogen oder -CF₃ ist.

[0212] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei der zinkbindende Ligand



wobei V C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aryl-C_{1,6}-alkyl- oder Aryl-C_{2,6}-alkenyl- ist, wobei das Alkyl oder Alkenyl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁵⁴, und das Aryl oder Heteroaryl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁵⁵,

R⁵⁴ unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -CN, -CF₃, -OCF₃, Aryl, -COOH und -NH₂,

R⁵⁵ unabhängig ausgewählt ist aus

- Wasserstoff, Halogen, -CN, -CH₂CN, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -S(O)₂CF₃, -OS(O)₂CF₃, -SCF₃, -NO₂, -OR⁵⁶, -NR⁵⁶R⁵⁷, -SR⁵⁶, -NR⁵⁶S(O)₂R⁵⁷, -S(O)₂NR⁵⁶R⁵⁷, -S(O)NR⁵⁶R⁵⁷, -S(O)R⁵⁶, -S(O)₂R⁵⁶, -OS(O)₂R⁵⁶, -C(O)NR⁵⁶R⁵⁷, -OC(O)NR⁵⁶R⁵⁷, -NR⁵⁶C(O)R⁵⁷, -CH₂C(O)NR⁵⁶R⁵⁷, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)NR⁵⁶R⁵⁷, -CH₂OR⁵⁶, -CH₂OC(O)R⁵⁶, -CH₂NR⁵⁶R⁵⁷, -OC(O)R⁵⁶, -OC₁-C₈-Alkyl-C(O)OR⁵⁶,

$-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-OR}^{56}$, $-\text{SC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C(O)OR}^{56}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C(=O)OR}^{56}$, $-\text{NR}^{56}\text{-C(=O)-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C(=O)OR}^{56}$, $-\text{NR}^{56}\text{-C(=O)-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C(=O)OR}^{56}$, $-\text{C(O)OR}^{56}$ oder $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C(=O)R}^{56}$,
 • $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ oder $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkyl}$,
 die wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{58} ,
 • Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aroyl, Arylsulfanyl, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Aryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$, Aroyl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$, Aryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Heteroaryl, Heteroaryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Heteroaryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$ oder Heteroaryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkyl}$,
 unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{59} ,
 R^{56} und R^{57} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, OH, CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $-\text{C(=O)-C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ oder Aryl, wobei die Alkylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{60} , und die Arylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{61} ; R^{56} und R^{57} , falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring mit dem Stickstoffatom bilden können, wobei der heterocyclische Ring wahlweise zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wahlweise eine oder zwei Doppelbindungen enthält,
 R^{58} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{56}$ und $-\text{NR}^{56}\text{R}^{57}$,
 R^{59} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{C(O)OR}^{56}$, $-\text{CH}_2\text{C(O)OR}^{56}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{56}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{56}$, $-\text{NR}^{56}\text{R}^{57}$ und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$,
 R^{60} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{C(O)OC}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $-\text{C(=O)-R}^{62}$, $-\text{COOH}$ und $-\text{NH}_2$,
 R^{61} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{C(O)OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{NH}_2$, C(=O) oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$,
 R^{62} $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Aryl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen oder Heteroaryl, wahlweise unabhängig substituiert mit einem oder mehreren $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, ist,
 oder ein Enantiomer, Diastereomer, einschließlich eines racemischen Gemischs, Tautomer, sowie ein Salz davon mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder Base ist.

[0213] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei V Aryl, Heteroaryl oder Aryl- C_{1-6} -alkyl- ist, wobei das Alkyl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{54} , und das Aryl oder Heteroaryl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{55} .

[0214] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei V Aryl, Het1 oder Aryl- C_{1-6} -alkyl- ist, wobei das Alkyl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{54} , und die Aryl- oder Heteroaryleinheit wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{55} .

[0215] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei V Aryl, Het2 oder Aryl- C_{1-6} -alkyl- ist, wobei das Alkyl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{54} , und die Aryl- oder Heteroaryleinheit wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{55} .

[0216] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei V Aryl, Het3 oder Aryl- C_{1-6} -alkyl-, wobei das Alkyl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{54} , und die Aryl- oder Heteroaryleinheit wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{55} .

[0217] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei V Aryl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{55} , ist.

[0218] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei V ArG1, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{55} , ist.

[0219] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei V Phenyl, Naphthyl oder Anthranlyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{55} , ist.

[0220] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei V Phenyl, wahl-

weise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{55} , ist.

[0221] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{55} unabhängig ausgewählt ist aus

- Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, $-CN$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OR^{56}$, $-NR^{56}R^{57}$, $-NR^{56}C(O)R^{57}$, $-SR^{56}$, $-OC_1-C_8$ -Alkyl- $C(O)OR^{56}$ oder $-C(O)OR^{56}$,
- C_1-C_6 -Alkyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{58} ,
- Aryl, Aryl- C_1-C_6 -alkyl, Heteroaryl oder Heteroaryl- C_1-C_6 -alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{59} .

[0222] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{55} unabhängig ausgewählt ist aus

- Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, $-CN$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OR^{56}$, $-NR^{56}R^{57}$, $-NR^{56}C(O)R^{57}$, $-SR^{56}$, $-OC_1-C_8$ -Alkyl- $C(O)OR^{56}$ oder $-C(O)OR^{56}$,
- C_1-C_6 -Alkyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{58} ,
- ArG1, ArG1- C_1-C_6 -alkyl, Het3 oder Het3- C_1-C_6 -alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{59} .

[0223] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{55} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-OR^{56}$, $-NR^{56}R^{57}$, $-C(O)OR^{56}$, $-OC_1-C_8$ -Alkyl- $C(O)OR^{56}$, $-NR^{56}C(O)R^{57}$ oder C_1-C_6 -Alkyl.

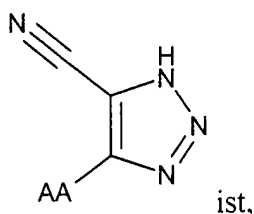
[0224] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{55} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-OR^{56}$, $-NR^{56}R^{57}$, $-C(O)OR^{56}$, $-OC_1-C_8$ -Alkyl- $C(O)OR^{56}$, $-NR^{56}C(O)R^{57}$, Methyl oder Ethyl.

[0225] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{56} und R^{57} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, CF_3 , C_1-C_{12} -Alkyl oder $-C(=O)-C_1-C_6$ -Alkyl; R^{56} und R^{57} , falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können.

[0226] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{56} und R^{57} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C_1-C_{12} -Alkyl, R^{56} und R^{57} , falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können.

[0227] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{56} und R^{57} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff oder Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, R^{56} und R^{57} , falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können.

[0228] In einer anderen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Arzneimittel 1 bereit, wobei der zinkbindende Ligand



wobei AA C_1-C_6 -Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aryl- C_{1-6} -alkyl- oder Aryl- C_{2-6} -alkenyl- ist, wobei das Alkyl oder Alkenyl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{63} , und das Aryl oder Heteroaryl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{64} ,

R^{63} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, Aryl, $-COOH$ und $-NH_2$,

R^{64} unabhängig ausgewählt ist aus

• Wasserstoff, Halogen, -CN, -CH₂CN, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -S(O)₂CF₃, -OS(O)₂CF₃, -SCF₃, -NO₂, -OR⁶⁵, -NR⁶⁵R⁶⁶, -SR⁶⁵, -NR⁶⁵S(O)₂R⁶⁶, -S(O)₂NR⁶⁵R⁶⁶, -S(O)NR⁶⁵R⁶⁶, -S(O)R⁶⁵, -S(O)₂R⁶⁵, -OS(O)₂R⁶⁵, -C(O)NR⁶⁵R⁶⁶, -OC(O)NR⁶⁵R⁶⁶, -NR⁶⁵C(O)R⁶⁶, -CH₂C(O)NR⁶⁵R⁶⁶, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)NR⁶⁵R⁶⁶, -CH₂OR⁶⁵, -CH₂OC(O)R⁶⁵, -CH₂NR⁶⁵R⁶⁶, -OC(O)R⁶⁵, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR⁶⁵, -OC₁-C₆-Alkyl-OR⁶⁵, -SC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR⁶⁵, -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)OR⁶⁵, -NR⁶⁵-C(=O)-C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR⁶⁵, -NR⁶⁵-C(=O)-C₁-C₆-Alkenyl-C(=O)OR⁶⁵, -C(O)OR⁶⁵ oder -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)R⁶⁵,
 • C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkyl, wobei jedes davon wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R⁶⁷,
 • Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aroyl, Arylsulfanyl, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Aryl-C₂-C₆-alkenyl, Aroyl-C₂-C₆-alkenyl, Aryl-C₂-C₆-alkinyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl oder Heteroaryl-C₂-C₆-alkinyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁸,
 R⁶⁵ und R⁶⁶ unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, OH, CF₃, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, -C(=O)-R⁶⁹, Aryl oder Heteroaryl, wobei die Alkylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R⁷⁰, und die Aryl- und Heteroarylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁷¹; R⁶⁵ und R⁶⁶, falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring mit dem Stickstoffatom bilden können, wobei der heterocyclische Ring wahlweise zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wahlweise eine oder zwei Doppelbindungen enthält,
 R⁶⁷ unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR⁶⁵ und -NR⁶⁵R⁶⁶,
 R⁶⁸ unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -C(O)OR⁶⁵, -CH₂C(O)OR⁶⁵, -CH₂OR⁶⁵, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR⁶⁵, -NR⁶⁵R⁶⁶ und C₁-C₆-Alkyl,
 R⁶⁹ unabhängig ausgewählt ist aus C₁-C₆-alkyl, Aryl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Halogen oder Heteroaryl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren C₁-C₆-Alkyl,
 R⁷⁰ unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OC₁-C₆-Alkyl, -C(O)OC₁-C₆-Alkyl, -COOH und -NH₂,
 R⁷¹ unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -C(O)OC₁-C₆-alkyl, -COOH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OH, -OC₁-C₆-Alkyl, -NH₂, C(=O) oder C₁-C₆-Alkyl,
 oder ein Enantiomer, Diastereomer, einschließlich eines racemischen Gemischs, Tautomer, sowie ein Salz davon mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder Base ist.

[0229] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei AA Aryl, Heteroaryl oder Aryl-C₁-C₆-alkyl- ist, wobei das Alkyl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren R⁶³, und das Aryl oder Heteroaryl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁴.

[0230] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei AA Aryl oder Heteroaryl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁴, ist.

[0231] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei AA ArG1 oder Het1, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁴, ist.

[0232] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei AA ArG1 oder Het2, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁴, ist.

[0233] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei AA ArG1 oder Het3, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁴, ist.

[0234] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei AA Phenyl, Naphthyl, Anthryl, Carbazolyl, Thienyl, Pyridyl oder Benzodioxyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁴, ist.

[0235] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei AA Phenyl oder Naphthyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁴, ist.

[0236] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R⁶⁴ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, -CF₃, -OCF₃, -OR⁶⁵, -NR⁶⁵R⁶⁶, C₁-C₆-Alkyl, -OC(O)R⁶⁵, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR⁶⁵, Aryl-C₂-C₆-alkenyl, Aryloxy oder Aryl ist, wobei C₁-C₆-Alkyl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁷, und die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁸.

[0237] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{64} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{65}$, $-NR^{65}R^{66}$, Methyl, Ethyl, Propyl, $-OC(O)R^{65}$, $-OCH_2-C(O)OR^{65}$, $-OCH_2-CH_2-C(O)OR^{65}$, Phenoxy, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{68} .

[0238] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{65} und R^{66} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, CF_3 , C_1-C_{12} -alkyl, Aryl oder Heteroaryl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{71} .

[0239] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{65} und R^{66} unabhängig Wasserstoff, C_1-C_{12} -Alkyl, Aryl oder Heteroaryl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{71} , sind.

[0240] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{65} und R^{66} unabhängig Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, 2,2-Dimethylpropyl, ArG1 oder Het1, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{71} , sind.

[0241] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{65} und R^{66} unabhängig Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, 2,2-Dimethylpropyl, ArG1 oder Het2, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{71} , sind.

[0242] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{65} und R^{66} unabhängig Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, 2,2-Dimethylpropyl, ArG1 oder Het3, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{71} , sind.

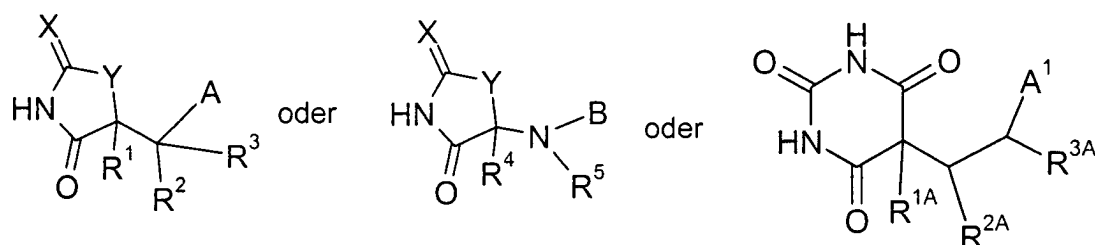
[0243] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{65} und R^{66} unabhängig Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, 2,2-Dimethylpropyl, Phenyl, Naphthyl, Thiadiazolyl, wahlweise unabhängig substituiert mit einem oder mehreren R^{71} ; oder Isoxazolyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{71} , sind.

[0244] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{71} Halogen oder C_1-C_6 -Alkyl ist.

[0245] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei R^{71} Halogen oder Methyl ist.

[0246] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, umfassend Insulin und einen zinkbindenden Liganden, der sich reversibel an eine $His^{B10}-Zn^{2+}$ -Stelle eines Insulinhexamers bindet, wobei der Ligand ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Benzotriazolen, 3-Hydroxy-2-naphthoesäuren, Salicylsäuren, Tetrazolen, Thiazolidindionen, 5-Mercaptotetrazolen oder 4-Cyano-1,2,3-triazolen oder einem Enantiomeren, Diastereomeren, einschließlich eines racemischen Gemischs, Tautomeren, sowie einem Salz davon mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder Base.

[0247] In einer Ausführungsform hiervon ist der zinkbindende Ligand



wobei

$X = O, =S$ oder $=NH$ ist,

$Y = S, -O-$ oder $-NH-$ ist

R^1, R^{1A} und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl,

R^2 und R^{2A} Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl oder Aryl sind, R^1 und R^2 wahlweise unter Bildung einer Doppelbindung kombiniert werden können, R^{1A} und R^{2A} wahlweise unter Bildung einer Doppelbindung kombiniert werden können,

R^3 , R^{3A} und R^5 unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Aryl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{16} , C_1 - C_6 -Alkyl oder $-C(O)NR^{11}R^{12}$,
 A , A^1 und B unabhängig ausgewählt sind aus C_1 - C_6 -Alkyl, Aryl, Aryl- C_1 - C_6 -alkyl, $-NR^{11}$ -Aryl, Aryl- C_1 - C_6 -alkenyl oder Heteroaryl, wobei das Alkyl oder Alkenyl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^6 , und das Aryl oder Heteroaryl wahlweise substituiert ist mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} ,

A und R^3 durch eine oder zwei Valenzbindungen verbunden sein können, B und R^5 durch eine oder zwei Valenzbindungen verbunden sein können,

R^6 unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, Aryl, $-COOH$ und $-NH_2$,

R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, $-CN$, $-CH_2CN$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-S(O)_2CF_3$, $-OS(O)_2CF_3$, $-SCF_3$, $-NO_2$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-OS(O)_2R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OC(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-CH_2C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OC_1-C_6$ -Alkyl- $C(O)NR^{11}R^{12}$, $-CH_2OR^{11}$, $-CH_2OC(O)R^{11}$, $-CH_2NR^{11}R^{12}$, $-OC(O)R^{11}$, $-OC_1-C_{15}$ -Alkyl- $C(O)OR^{11}$, $-OC_1-C_6$ -Alkyl- OR^{11} , $-SC_1-C_6$ -Alkyl- $C(O)OR^{11}$, $-C_2-C_6$ -Alkenyl- $C(=O)OR^{11}$, $-NR^{11}-C(=O)-C_1-C_6$ -Alkyl- $C(=O)OR^{11}$, $-NR^{11}-C(=O)-C_1-C_6$ -Alkenyl- $C(=O)OR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $C(O)R^{11}$ oder $-C_2-C_6$ -Alkenyl- $C(=O)R^{11}$, $=O$ oder $-C_1-C_6$ -Alkenyl- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$,

- C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkynyl, wobei jedes davon wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{13} ,

- Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aroyl, Arylsulfanyl, Aryl- C_1 - C_6 -alkoxy, Aryl- C_1 - C_6 -alkyl, Aryl- C_2 - C_6 -alkenyl, Aroyl- C_2 - C_6 -alkenyl, Aryl- C_2 - C_6 -alkynyl, Heteroaryl, Heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl, Heteroaryl- C_2 - C_6 -alkenyl, Heteroaryl- C_2 - C_6 -alkynyl oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl,

wobei jede cyclische Einheit wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{14} ,

R^{11} und R^{12} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, OH , C_1 - C_{20} -Alkyl, Aryl- C_1 - C_6 -alkyl oder Aryl, wobei die Alkylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{15} , und die Arylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus

R^{16} , R^{11} und R^{12} , falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring mit dem Stickstoffatom bilden können, wobei der heterocyclische Ring wahlweise zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wahlweise eine oder zwei Doppelbindungen enthält,

R^{13} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, und $-C(O)NR^{11}R^{12}$,

R^{14} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-C(O)OR^{11}$, $-CH_2C(O)OR^{11}$, $-CH_2OR^{11}$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, Aryl und C_1 - C_6 -Alkyl,

R^{15} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-CN$, $-CF_3$, $=O$, $-OCF_3$, $-OC_1-C_6$ -Alkyl, $-C(O)OC_1-C_6$ -alkyl, $-COOH$ und $-NH_2$,

R^{16} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-C(O)OC_1-C_6$ -alkyl, $-COOH$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-OH$, $-OC_1-C_6$ -alkyl, $-NH_2$, $C(=O)$ oder C_1 - C_6 -Alkyl,

oder ein Enantiomer, Diastereomer, einschließlich eines racemischen Gemischs, Tautomer, sowie ein Salz davon mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder Base.

[0248] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist $X = O$ oder $=S$.

[0249] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist $X = O$.

[0250] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist $X = S$.

[0251] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist Y $-O-$ oder $-S-$.

[0252] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist Y $-O-$.

[0253] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist Y $-NH-$.

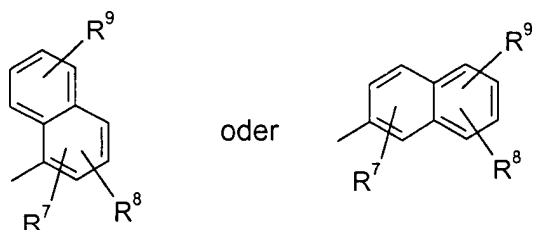
[0254] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist Y $-S-$.

[0255] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist A Aryl, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

[0256] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist A ausgewählt aus ArG1, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

[0257] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist A Phenyl oder Naphthyl, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

[0258] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist A



[0259] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist A Phenyl.

[0260] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist A Heteroaryl, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

[0261] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist A ausgewählt aus Het1, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

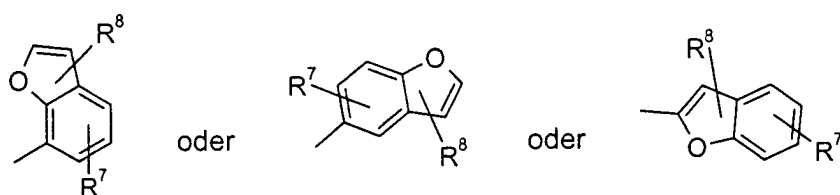
[0262] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist A ausgewählt aus Het2, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

[0263] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist A ausgewählt aus Het3, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

[0264] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist A ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Indolyl, Benzofuranyl, Chinolyl, Furyl, Thienyl oder Pyrrolyl, wobei jedes Heteroaryl wahlweise substituiert ist mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

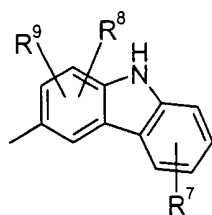
[0265] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist A Benzofuranyl, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

[0266] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist A



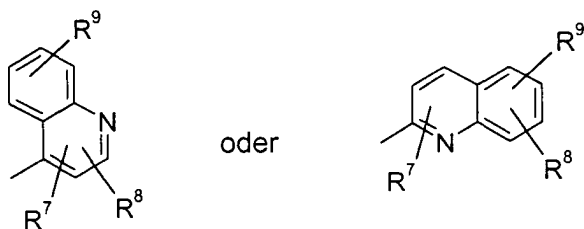
[0267] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist A Carbazolyl, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

[0268] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist A



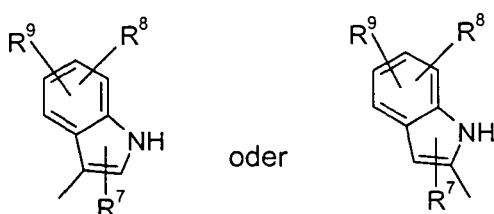
[0269] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist A Chinolyl, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

[0270] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist A



[0271] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist A Indolyl, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰, die gleich oder verschieden sein können.

[0272] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist A



[0273] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R¹ Wasserstoff.

[0274] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R² Wasserstoff.

[0275] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R¹ und R² unter Bildung einer Doppelbindung kombiniert.

[0276] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R³ C₁-C₆-Alkyl, Halogen oder C(O)NR¹⁶R¹⁷.

[0277] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R³ C₁-C₆-Alkyl oder C(O)NR¹⁶R¹⁷.

[0278] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R³ Methyl.

[0279] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist B Phenyl, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰, die gleich oder verschieden sein können.

[0280] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R⁴ Wasserstoff.

[0281] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R⁵ Wasserstoff.

[0282] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R⁶ Aryl.

[0283] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R⁶ Phenyl.

[0284] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig ausgewählt aus

- Wasserstoff, Halogen, -NO₂, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², -SR¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹², -S(O)₂NR¹¹R¹², -S(O)NR¹¹R¹², -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -OS(O)₂R¹¹, -NR¹¹(CO)R¹², -CH₂OR¹¹, -CH₂OC(O)NR¹¹, -CH₂NR¹¹R¹², -OC(O)R¹¹, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR¹¹, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)NR¹¹R¹², -OC₁-C₆-Alkyl-OR¹¹, -SC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR¹¹, -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)OR¹¹, -C(O)OR¹¹ oder -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)R¹¹,
- C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkyl, die jeweils wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹³,
- Aryl, Aryloxy, Aroyl, Arylsulfanyl, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Aryl-C₂-C₆-alkenyl, Aroyl-C₂-C₆-alkenyl, Aryl-C₂-C₆-alkinyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl, wobei jede der cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹⁴,

[0285] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig ausgewählt aus

- Wasserstoff, Halogen, -NO₂, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)₂R¹¹, -OS(O)₂R¹¹, -CH₂OC(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR¹¹, -OC₁-C₆-Alkyl-OR¹¹, -SC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR¹¹, -C(O)OR¹¹ oder -C₂-C₆-Alke-

nyl-C(=O)R¹¹,

- C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkenyl, die jeweils wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹³,
- Aryl, Aryloxy, Aroyl, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl, unter welchen jede der cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹⁴,

[0286] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig ausgewählt aus

- Wasserstoff, Halogen, -NO₂, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)₂R¹¹, -OS(O)₂R¹¹, CH₂OC(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR¹¹, -OC₁-C₆-Alkyl-OR¹¹, -SC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR¹¹, -C(O)OR¹¹ oder -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)R¹¹,
- C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆- die jeweils wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹³,
- Aryl, Aryloxy, Aroyl, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl, unter welchen jede der cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹⁴.

[0287] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig ausgewählt aus

- Wasserstoff, Halogen, -OR¹¹, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR¹¹ oder -C(O)OR¹¹,
- C₁-C₆-Alkyl, das jeweils wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹³,
- Aryl, Aryloxy, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, unter welchen jede der cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹⁴.

[0288] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig ausgewählt aus

- Wasserstoff, Halogen, -OR¹¹, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR¹¹ oder -C(O)OR¹¹,
- C₁-C₆-Alkyl, das jeweils wahlweise substituiert sein kann, mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹³,
- ArG1, ArG1oxy, ArG1-C₁-C₆-alkoxy, unter welchen jede der cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹⁴.

[0289] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig ausgewählt aus

- Wasserstoff, Halogen, -OR¹¹, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR¹¹ oder -C(O)OR¹¹,
- C₁-C₆-Alkyl, das wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹³,
- Phenyl, Phenylloxy, Phenyl-C₁-C₆-alkoxy, wobei jede der cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹⁴.

[0290] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R¹¹ und R¹² unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl oder Aryl-C₁-C₆-alkyl, wobei die Alkylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹⁵, und die Arylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹⁶; R¹¹ und R¹², falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring mit dem Stickstoffatom bilden können, wobei der heterocyclische Ring wahlweise zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wahlweise eine oder zwei Doppelbindungen enthält.

[0291] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R¹¹ und R¹² unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl oder Aryl-C₁-C₆-alkyl, wobei die Alkylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹⁵, und die Arylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹⁶.

[0292] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R¹¹ und R¹² unabhängig ausgewählt aus Phenyl oder Phenyl-C₁-C₆-alkyl.

[0293] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind einer oder beide der Reste R¹¹ und R¹² Methyl.

[0294] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R¹³ unabhängig ausgewählt aus Halogen, CF₃, OR¹¹ oder NR¹¹R¹².

[0295] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{13} unabhängig ausgewählt aus Halogen oder OR^{11} .

[0296] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{13} OR^{11} .

[0297] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{14} unabhängig ausgewählt aus Halogen, $-C(O)OR^{11}$, $-CN$, $-CF_3$, $-OR^{11}$, $S(O)_2R^{11}$ und C_1-C_6 -Alkyl.

[0298] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{14} unabhängig ausgewählt aus Halogen, $-C(O)OR^{11}$ oder $-OR^{11}$.

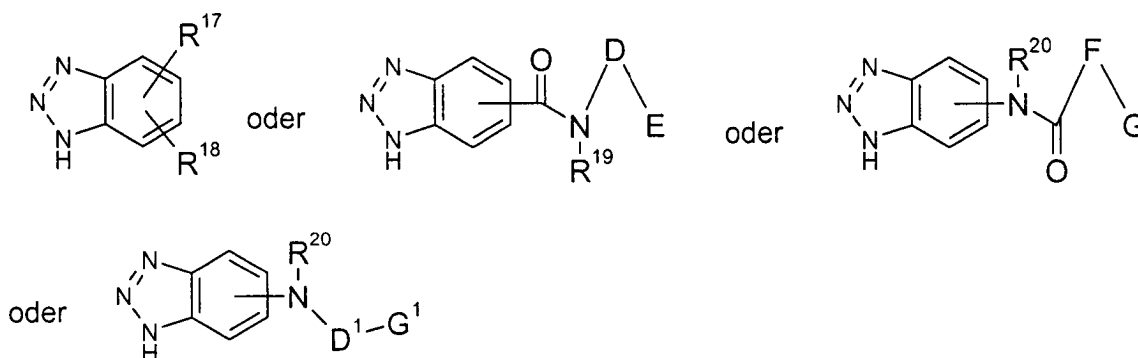
[0299] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{15} unabhängig ausgewählt aus Halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-C(O)OC_1-C_6$ -Alkyl und $-COOH$.

[0300] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{15} unabhängig ausgewählt aus Halogen oder $C(O)OC_1-C_6$ -Alkyl.

[0301] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{16} unabhängig ausgewählt aus Halogen, $-C(O)OC_1-C_6$ -Alkyl, $-COOH$, $-NO_2$, $-OC_1-C_6$ -Alkyl, $-NH_2$, $C(=O)$ oder C_1-C_6 -Alkyl.

[0302] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{16} unabhängig ausgewählt aus Halogen, $-C(O)OC_1-C_6$ -Alkyl, $-COOH$, $-NO$, oder C_1-C_6 -Alkyl.

[0303] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist der zinkbindende Ligand



wobei

R^{19} Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl ist,

R^{20} Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl ist,

D, D^1 und F eine Valenzbindung, C_1-C_6 -Alkylen oder C_1-C_6 -Alkenylen, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{72} , sind,

R^{72} unabhängig ausgewählt ist aus Hydroxy, C_1-C_6 -Alkyl oder Aryl,

E C_1-C_6 -Alkyl, Aryl oder Heteroaryl ist, wobei das Aryl oder Heteroaryl wahlweise substituiert ist mit bis zu drei Substituenten R^{21} , R^{22} und R^{23} ,

G und G^1 C_1-C_6 -Alkyl, Aryl oder Heteroaryl sind, wobei das Aryl oder Heteroaryl wahlweise substituiert ist mit bis zu drei Substituenten R^{24} , R^{25} und R^{26} ,

R^{17} , R^{18} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} und R^{26} unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, $-CN$, $-CH_2CN$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-S(O)_2CF_3$, $-SCF_3$, $-NO_2$, $=O$, $-OR^{27}$, $-NR^{27}R^{28}$, $-SR^{27}$, $-NR^{27}S(O)_2R^{28}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{28}$, $-S(O)NR^{27}R^{28}$, $-S(O)R^{27}$, $-S(O)_2R^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{28}$, $-OC(O)NR^{27}R^{28}$, $-NR^{27}C(O)R^{28}$, $-NR^{27}C(O)OR^{28}$, $-CH_2C(O)NR^{27}R^{28}$, $-OCH_2C(O)NR^{27}R^{28}$, $-CH_2OR^{27}$, $-CH_2NR^{27}R^{28}$, $-OC(O)R^{27}$, $-OC_1-C_6$ -Alkyl- $C(O)OR^{27}$, $-SC_1-C_6$ -Alkyl- $C(O)OR^{27}$, $-C_2-C_6$ -Alkenyl- $C(=O)OR^{27}$, $-NR^{27}-C(=O)-C_1-C_6$ -Alkyl- $C(=O)OR^{27}$, $-NR^{27}-C(=O)-C_1-C_6$ -Alkenyl- $C(=O)OR^{27}$, $-C(=O)NR^{27}-C_1-C_6$ -Alkyl- $C(=O)OR^{27}$, $-C_1-C_6$ -Alkyl- $C(=O)OR^{27}$, or $-C(O)OR^{27}$,

- C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl oder C_2-C_6 -Alkinyl,

die wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{29} ,

- Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aroyl, Aryl- C_1-C_6 -alkoxy, Aryl- C_1-C_6 -alkyl, Aryl- C_2-C_6 -alkenyl, Aryl- C_2-C_6 -alkinyl, Heteroaryl, Heteroaryl- C_1-C_6 -alkyl, Heteroaryl- C_2-C_6 -alkenyl oder Heteroaryl- C_2-C_6 -alkinyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{30} ,

R^{27} und R^{28} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_1-C_6 -alkyl, Aryl- C_1-C_6 -alkyl oder Aryl oder R^{27}

und R^{28} falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, zusammen mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der wahlweise ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wahlweise eine oder zwei Doppelbindungen enthält, R^{29} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{27}$ und $-\text{NR}^{27}\text{R}^{23}$, R^{30} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, oder ein Enantiomer, Diastereomer, einschließlich eines racemischen Gemischs, Tautomer, sowie ein Salz davon mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder Base.

[0304] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist D eine Valenzbindung.

[0305] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist D $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder Aryl.

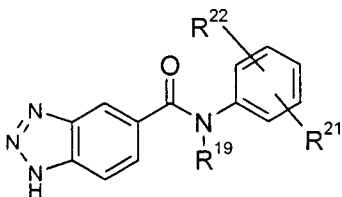
[0306] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist E Aryl oder Heteroaryl, wobei das Aryl oder Heteroaryl wahlweise substituiert ist mit bis zu drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{21} , R^{22} und R^{23} .

[0307] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist E Aryl, wahlweise substituiert mit bis zu drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{21} , R^{22} und R^{23} .

[0308] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist E ausgewählt aus ArG1 und wahlweise substituiert mit bis zu drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{21} , R^{22} und R^{23} .

[0309] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist E Phenyl, wahlweise substituiert mit bis zu drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{21} , R^{22} und R^{23} .

[0310] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist der zinkbindende Ligand



[0311] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{21} , R^{22} und R^{23} unabhängig ausgewählt aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{SR}^{27}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{27}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{27}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{SC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{-C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{-C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{27}$,

- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ oder $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkinyl}$,

die wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{29} ,

- Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aroyl, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Aryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$, Aryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkinyl}$, Heteroaryl, Heteroaryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Heteroaryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$ oder Heteroaryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkinyl}$, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{30} .

[0312] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{21} , R^{22} und R^{23} unabhängig ausgewählt aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{SR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{27}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{SC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$,

- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{29} ,

- Aryl, Aryloxy, Aroyl, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Heteroaryl, Heteroaryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$,

unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{30} .

[0313] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{21} , R^{22} und R^{23} unabhängig ausgewählt aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{SR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{27}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{SC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{27}$,
- Methyl, Ethyl, Propyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{29} ,
- Aryl, Aryloxy, Aroyl, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Heteroaryl, Heteroaryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{30} .

[0314] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{21} , R^{22} und R^{23} unabhängig ausgewählt aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{SR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{27}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{SC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{27}$,
- Methyl, Ethyl, Propyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{29} ,
- ArG1 , ArG1-O- , $\text{ArG1-C}(\text{O})\text{-}$, $\text{MG1-C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$, $\text{ArG1-C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Het3 , $\text{Het3-C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{30} .

[0315] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{21} , R^{22} und R^{23} unabhängig ausgewählt aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{SR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{27}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{SC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{27}$,
- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{29} ,
- Phenyl, Phenylloxy, Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$, Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{30} .

[0316] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{19} Wasserstoff oder Methyl.

[0317] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{19} Wasserstoff.

[0318] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{27} Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder Aryl.

[0319] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{27} Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$.

[0320] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{28} Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$.

[0321] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist F eine Valenzbindung.

[0322] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist F $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder Aryl.

[0323] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist G $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder Aryl, wobei das Aryl wahlweise substituiert ist mit bis zu drei Substituenten R^{24} , R^{25} und R^{26} .

[0324] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist G $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder ArG1 , wobei das Aryl wahlweise substituiert ist mit bis zu drei Substituenten R^{24} , R^{25} und R^{26} .

[0325] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist G $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$.

[0326] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist G Phenyl, wahlweise substituiert mit bis zu drei Substituenten R^{24} , R^{25} und R^{26} .

[0327] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{24} , R^{25} und R^{26} unabhängig ausgewählt aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{SR}^{27}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{27}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{27}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{SC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{-C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{-C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alke-}$

nyl-C(=O)OR²⁷-, -C(=O)NR²⁷-C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷, -C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷ oder -C(O)OR²⁷,
 • C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkenyl oder C₁-C₆-Alkyl, die wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R²⁹,
 • Aryl, Aryloxy, Aryloxy-carbonyl, Aroyl, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Aryl-C₁-C₆-alkenyl, Aryl-C₁-C₆-alkinyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl oder Heteroaryl-C₁-C₆-alkinyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R³⁰.

[0328] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R²⁴, R²⁵ und R²⁶ unabhängig ausgewählt aus

- Wasserstoff, Halogen, -OCF₃, -OR²⁷, -NR²⁷R²⁸, -SR²⁷, -NR²⁷C(O)R²⁸, -NR²⁷C(O)OR²⁸, -OC(O)R²⁷, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -SC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)OR²⁷, -C(=O)NR²⁷-C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷, -C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷ oder -C(O)OR²⁷,
- C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkenyl oder C₁-C₆-Alkyl, die wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R²⁹,
- Aryl, Aryloxy, Aryloxy-carbonyl, Aroyl, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Aryl-C₁-C₆-alkenyl, Aryl-C₁-C₆-alkinyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl-C₁-C₆-alkenyl oder Heteroaryl-C₁-C₆-alkinyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R³⁰.

[0329] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R²⁴, R²⁵ und R²⁶ unabhängig ausgewählt aus

- Wasserstoff, Halogen, -OCF₃, -OR²⁷, -NR²⁷R²⁸, -SR²⁷, -NR²⁷C(O)R²⁸, -NR²⁷C(O)OR²⁸, -OC(O)R²⁷, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -SC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -C₁-C₆-Alkenyl-C(=O)OR²⁷, -C(=O)NR²⁷-C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷, -C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷ oder -C(O)OR²⁷,
- C₁-C₆-Alkyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R²⁹,
- Aryl, Aryloxy, Aroyl, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R³⁰.

[0330] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R²¹, R²² und R²³ unabhängig ausgewählt aus

- Wasserstoff, Halogen, -OCF₃, -OR²⁷, -NR²⁷R²⁸, -SR²⁷, -NR²⁷C(O)R²⁸, -NR²⁷C(O)OR²⁸, -OC(O)R²⁷, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -SC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)OR²⁷, -C(=O)NR²⁷-C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷, -C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷ oder -C(O)OR²⁷,
- Methyl, Ethyl, Propyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R²⁹,
- ArG1, ArG1-O-, ArG1-C(O)-, ArG1-C₁-C₆-alkoxy, ArG1-C₁-C₆-alkyl, Het3, Het3-C₁-C₆-alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R³⁰.

[0331] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R²¹, R²² und R²³ unabhängig ausgewählt aus

- Wasserstoff, Halogen, -OCF₃, -OR²⁷, -NR²⁷R²⁸, -SR²⁷, -NR²⁷C(O)R²⁸, -NR²⁷C(O)OR²⁸, -OC(O)R²⁷, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -SC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)OR²⁷, -C(=O)NR²⁷-C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷, -C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷ oder -C(O)OR²⁷,
- Methyl, Ethyl, Propyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R²⁹,
- ArG1, ArG1-O-, ArG1-C(O)-, ArG1-C₁-C₆-alkoxy, ArG1-C₁-C₆-alkyl, Het3, Het3-C₁-C₆-alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R³⁰.

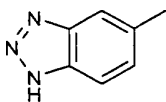
[0332] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R²¹, R²² und R²³ unabhängig ausgewählt aus

- Wasserstoff, Halogen, -OCF₃, -OR²⁷, -NR²⁷R²⁸, -SR²⁷, -NR²⁷C(O)R²⁸, -NR²⁷C(O)OR²⁸, -OC(O)R²⁷, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -SC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)OR²⁷, -C(=O)NR²⁷-C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷, -C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR²⁷ oder -C(O)OR²⁷,
- Methyl, Ethyl, Propyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R²⁹,
- ArG1, ArG1-O-, ArG1-C₁-C₆-alkoxy, ArG1-C₁-C₆-alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R³⁰.

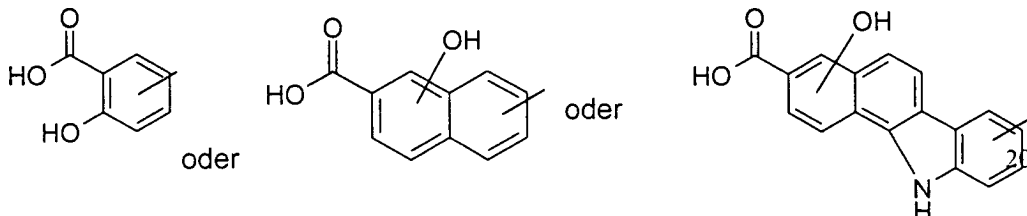
[0333] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R²⁰ Wasserstoff oder Methyl.

- [0334]** In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{20} Wasserstoff.
- [0335]** In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{27} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder Aryl.
- [0336]** In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{27} Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl oder ArG1.
- [0337]** In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{27} Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl.
- [0338]** In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{28} Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl.
- [0339]** In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{17} und R^{18} unabhängig ausgewählt aus
- Wasserstoff, Halogen, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR²⁷, -NR²⁷R²⁸, -SR²⁷, -S(O)R²⁷, -S(O)₂R²⁷, -C(O)NR²⁷R²⁸, -CH₂OR²⁷, -OC(O)R²⁷, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷, -SC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR²⁷ oder -C(O)OR²⁷,
 - C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkynyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{29} ,
 - Aryl, Aryloxy, Aroyl, Aryl- C_1 - C_6 -alkoxy, Aryl- C_1 - C_6 -alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{30} .
- [0340]** In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{17} und R^{18} unabhängig ausgewählt aus
- Wasserstoff, Halogen, -CN, -CF₃, -NO₂, -OR²⁷, -NR²⁷R²⁸ oder -C(O)OR²⁷,
 - C_1 - C_6 -Alkyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{29} ,
 - Aryl, Aryloxy, Aroyl, Aryl- C_1 - C_6 -alkoxy, Aryl- C_1 - C_6 -alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{30} .
- [0341]** In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{17} und R^{18} unabhängig ausgewählt aus
- Wasserstoff, Halogen, -CN, -CF₃, -NO₂, -OR²⁷, -NR²⁷R²⁸ oder -C(O)OR²⁷,
 - Methyl, Ethyl, Propyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{29} ,
 - Aryl, Aryloxy, Aroyl, Aryl- C_1 - C_6 -alkoxy, Aryl- C_1 - C_6 -alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{30} .
- [0342]** In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{17} und R^{18} unabhängig ausgewählt aus
- Wasserstoff, Halogen, -CN, -CF₃, -NO₂, -OR²⁷, -NR²⁷R²⁸ oder -C(O)OR²⁷,
 - Methyl, Ethyl, Propyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{19} ,
 - ArG1, ArG1-O-, ArG1-C(O)-, ArG1- C_1 - C_6 -alkoxy, ArG1- C_1 - C_6 -alkyl, Het3, Het3- C_1 - C_6 -alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{30} .
- [0343]** In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{17} und R^{18} unabhängig ausgewählt aus
- Wasserstoff, Halogen, -CN, -CF₃, -NO₂, -OR²⁷, -NR²⁷R²⁸ oder -C(O)OR²⁷,
 - C_1 - C_6 -Alkyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{29} ,
 - Phenyl, Phenylloxy, Phenyl- C_1 - C_6 -alkoxy, Phenyl- C_1 - C_6 -alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{30} .
- [0344]** In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{27} Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl.
- [0345]** In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{27} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl.
- [0346]** In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{28} Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl.
- [0347]** In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{28} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl.
- [0348]** In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{72} -OH oder Phenyl.

[0349] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist der zinkbindende Ligand



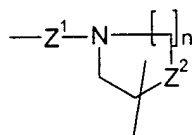
[0350] In einer anderen Ausführungsform hiervon weist der zinkbindende Ligand die Form H-I-J auf wobei H



ist, wobei die Phenyl-, Naphthalin- oder Benzocarbazolringe wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{31} ,

I ausgewählt ist aus

- einer Valenzbindung,
- $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{32})-$ oder $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{33})-$,



wobei Z^1 $\text{S}(\text{O})_2$ oder CH_2 ist, Z^2 $-\text{NH}-$ ist, $-\text{O}-$ oder $-\text{S}-$ ist und n 1 oder 2 ist,

J

- C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkynyl, die jeweils wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{34} ,
- Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl-, Aroyl, Aryl- C_1 - C_6 -alkoxy-, Aryl- C_1 - C_6 -alkyl-, Aryl- C_2 - C_6 -alkenyl-, Aryl- C_2 - C_6 -alkynyl-, Heteroaryl, Heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl-, Heteroaryl- C_2 - C_6 -alkenyl- oder Heteroaryl- C_2 - C_6 -alkynyl-, wobei die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{37} ,
- Wasserstoff,

ist,

R^{31} unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{35}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{SR}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{36}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{35}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{NR}^{35}\text{C}(\text{O})\text{R}^{36}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{CHOR}^{35}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{OC}_1$ - C_6 -Alkyl- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{SC}_1$ - C_6 -Alkyl- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{C}_1$ - C_6 -Alkenyl- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - C_6 -Alkyl- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - C_6 -Alkenyl- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkanoyl oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$,

R^{32} und R^{33} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkanoyl,

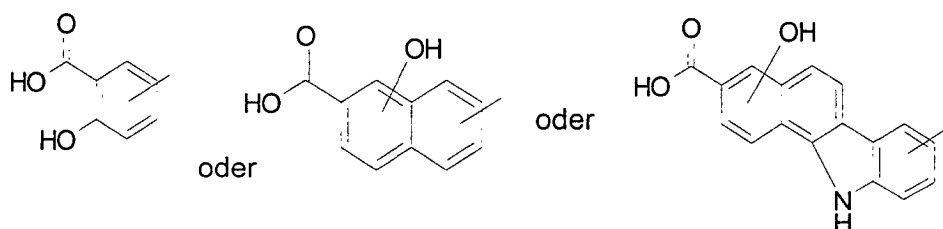
R^{34} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{35}$ und $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$,

R^{35} und R^{36} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Aryl- C_1 - C_6 -alkyl oder Aryl oder R^{35} und R^{36} , falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, zusammen mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der wahlweise ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wahlweise eine oder zwei Doppelbindungen enthält,

R^{37} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, OR^{35} , $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkanoyl,

oder ist ein Enantiomer, Diastereomer, einschließlich eines racemischen Gemischs, Tautomer, sowie ein Salz davon mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder Base.

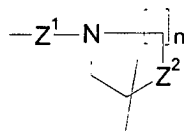
[0351] In einer anderen Ausführungsform hiervon weist der zinkbindende Ligand die Form H-I-J auf, wobei H



ist, wobei die Phenyl-, Naphthalin- oder Benzocarbazolringe wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{31} ,

I ausgewählt ist aus

- einer Valenzbindung,
- $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{32})-$ oder $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{33})-$,



wobei Z^1 $\text{S}(\text{O})_2$ oder CH_2 ist, Z^2 N, -O- oder -S- ist und n 1 oder 2 ist,

J

- C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkynyl, die jeweils wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{34} ,
- Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl-, Aroyl, Aryl- C_1 - C_6 -alkoxy-, Aryl- C_1 - C_6 -alkyl-, Aryl- C_2 - C_6 -alkenyl-, Aryl- C_2 - C_6 -alkynyl-, Heteroaryl, Heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl-, Heteroaryl- C_2 - C_6 -alkenyl- oder Heteroaryl- C_2 - C_6 -alkynyl-, wobei die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{37} ,
- Wasserstoff,

R^{31} unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{35}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{SR}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{36}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{35}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{NR}^{35}\text{C}(\text{O})\text{R}^{36}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{35}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{OC}_1$ - C_6 -Alkyl- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{SC}_1$ - C_6 -Alkyl- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{C}_1$ - C_6 -Alkenyl- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - C_6 -Alkyl- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - C_6 -Alkenyl- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkanoyl oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$,

R^{32} und R^{33} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkanoyl,

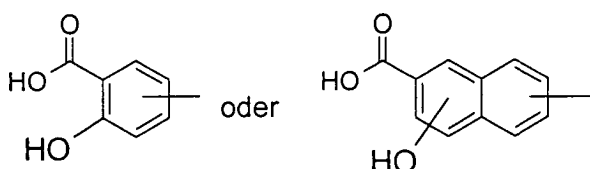
R^{34} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{35}$ und $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$,

R^{35} und R^{36} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Aryl- C_1 - C_6 -alkyl oder Aryl oder R^{35} und R^{36} , falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, zusammen mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der wahlweise ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wahlweise eine oder zwei Doppelbindungen enthält,

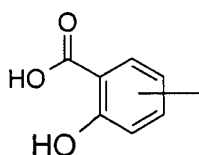
R^{37} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, OR^{35} , $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkanoyl,

oder ist ein Enantiomer, Diastereomer, einschließlich eines racemischen Gemischs, Tautomer, sowie einem Salz davon mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder Base, mit der Maßgabe, dass nicht beide Reste R^{31} und J Wasserstoff sein können.

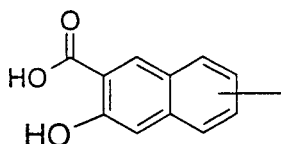
[0352] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist H



[0353] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist H



[0354] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist H



[0355] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist I eine Valenzbindung, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{32})-$ oder $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{33})-$.

[0356] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist I eine Valenzbindung.

[0357] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist J

- Wasserstoff,
- C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkynyl, die wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{35}$ und $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$,
- Aryl oder Heteroaryl, wobei die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{37} .

[0358] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist J

- Wasserstoff,
- Aryl oder Heteroaryl, wobei die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{37} .

[0359] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist J

- Wasserstoff,
- ArG1 oder Het3, wobei die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{37} .

[0360] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist J

- Wasserstoff,
- Phenyl oder Naphthyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{37} .

[0361] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist J Wasserstoff.

[0362] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{32} und R^{33} unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl.

[0363] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{34} Wasserstoff, Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{35}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{SR}^{35}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{NR}^{35}\text{C}(\text{O})\text{R}^{36}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{OC}_1$ - C_6 -Alkyl- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{SC}_1$ - C_6 -Alkyl- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$.

[0364] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{34} Wasserstoff, Halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, $-\text{SR}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{C}(\text{O})\text{R}^{36}$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$.

[0365] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{34} Wasserstoff, Halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$ oder $-\text{NR}^{35}\text{C}(\text{O})\text{R}^{36}$.

[0366] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{34} Wasserstoff, Halogen oder $-\text{OR}^{35}$.

[0367] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{35} und R^{36} unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder Aryl.

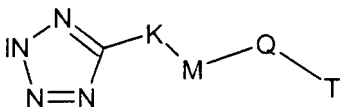
[0368] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{35} und R^{36} unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl.

[0369] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{37} Halogen, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{35}$, $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkanoyl.

[0370] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{37} Halogen, $-C(O)OR^{35}$, $-OR^{35}$, $-NR^{35}R^{36}$, C_1-C_6 -Alkyl oder C_1-C_6 -Alkanoyl.

[0371] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{37} Halogen, $-C(O)OR^{35}$ oder $-OR^{35}$.

[0372] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist der zinkbindende Ligand



wobei K eine Valenzbindung, C_1-C_6 -Alkylen, $-NH-C(=O)-U-$, $-C_1-C_6$ -Alkyl-S-, $-C_1-C_6$ -Alkyl-O-, $-C(=O)-$ oder $-C(=O)-NH-$ ist, wobei jegliche C_1-C_6 -Alkyleinheit wahlweise substituiert ist mit R^{38} ,

U eine Valenzbindung, C_1-C_6 -Alkenylen, $-C_1-C_6$ -Alkyl-O- oder C_1-C_6 -Alkylen ist, wobei jegliche C_1-C_6 -Alkyleinheit wahlweise substituiert ist mit C_1-C_6 -Alkyl,

R^{38} C_1-C_6 -alkyl, Aryl ist, wobei die Alkyl- oder Aryleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{39} ,

R^{39} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, Cyano, Nitro, Amino,

M eine Valenzbindung, Arylen oder Heteroarylen ist, wobei die Aryl- oder Heteroaryleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{40} ,

R^{40} ausgewählt ist aus

- Wasserstoff, Halogen, $-CN$, $-CH_2CN$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-S(O)_2CF_3$, $-OS(O)_2CF_3$, $-SCF_3$, $-NO_2$, $-OR^{41}$, $-NR^{41}R^{42}$, $-SR^{41}$, $-NR^{41}S(O)_2R^{42}$, $-S(O)_2NR^{41}R^{42}$, $-S(O)NR^{41}R^{42}$, $-S(O)R^{41}$, $-S(O)_2R^{41}$, $-OS(O)_2R^{41}$, $-C(O)NR^{41}R^{42}$, $-OC(O)NR^{41}R^{42}$, $-NR^{41}C(O)R^{42}$, $-CH_2C(O)NR^{41}R^{42}$, $-OC_1-C_6$ -Alkyl- $C(O)NR^{41}R^{42}$, $-CH_2OR^{41}$, $-CH_2OC(O)R^{41}$, $-CH_2NR^{41}R^{42}$, $-OC(O)R^{41}$, $-OC_1-C_6$ -Alkyl- $C(O)OR^{41}$, $-OC_1-C_6$ -Alkyl- OR^{41} , $-S-C_1-C_6$ -Alkyl- $C(O)OR^{41}$, $-C_2-C_6$ -Alkenyl- $C(=O)OR^{41}$, $-NR^{41}-C(=O)-C_1-C_6$ -Alkyl- $C(=O)OR^{41}$, $-NR^{41}-C(=O)-C_1-C_6$ -Alkenyl- $C(=O)OR^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $-C_2-C_6$ -Alkenyl- $C(=O)R^{41}$, $=O$, $-NH-C(=O)-O-C_1-C_6$ -Alkyl oder $-NH-C(=O)-C(=O)-O-C_1-C_6$ -Alkyl,

- C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl oder C_2-C_6 -Alkynyl, die jeweils wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{43} ,

- Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aroyl, Arylsulfanyl, Aryl- C_1-C_6 -alkoxy, Aryl- C_1-C_6 -alkyl, Aryl- C_2-C_6 -alkenyl, Aroyl- C_2-C_6 -alkenyl, Aryl- C_2-C_6 -alkynyl, Heteroaryl, Heteroaryl- C_1-C_6 -alkyl, Heteroaryl- C_2-C_6 -alkenyl oder Heteroaryl- C_2-C_6 -alkynyl, wobei die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{44} ,

R^{41} und R^{42} unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff, $-OH$, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkenyl, Aryl- C_1-C_6 -Alkyl oder Aryl, wobei die Alkyleinheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{45} , und die Aryleinheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{46} ; R^{41} und R^{42} falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring mit dem Stickstoffatom bilden können, wobei der heterocyclische Ring wahlweise zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wahlweise eine oder zwei Doppelbindungen enthält,

R^{43} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{41}$ und $-NR^{41}R^{42}$,

R^{44} unabhängig ausgewählt aus Halogen, $-C(O)OR^{41}$, $-CH_2C(O)OR^{41}$, $-CH_2OR^{41}$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-OR^{41}$, $-NR^{41}R^{42}$ und C_1-C_6 -Alkyl,

R^{45} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-O-C_1-C_6$ -Alkyl, $-C(O)-O-C_1-C_6$ -alkyl, $-CO-OH$ und $-NH_2$,

R^{46} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-C(O)OC_1-C_6$ -Alkyl, $-COOH$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-OH$, $-OC_1-C_6$ -Alkyl, $-NH_2$, $C(=O)$ oder C_1-C_6 -Alkyl,

Q eine Valenzbindung, C_1-C_6 -Alkylen, $-C_1-C_6$ -Alkyl-O-, $-C_1-C_6$ -Alkyl-NH-, $-NH-C_1-C_6$ -Alkyl, $-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$, $-O-C_1-C_6$ -Alkyl, $-C(=O)-$ oder $-C_1-C_6$ -Alkyl- $C(=O)-N(R^{47})-$ ist, wobei die Alkyleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{48} ,

R^{47} und R^{48} unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, Aryl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren R^{49} , R^{49} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen und $-COOH$,

T

- Wasserstoff,

- C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl, C_1-C_6 -Alkyloxy-carbonyl, wobei die Alkyl-, Alkenyl- und Alkynyleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{50} ,

- Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aryl- C_1-C_6 -alkyl, Aroyl, Aryl- C_1-C_6 -alkoxy, Aryl- C_2-C_6 -alkenyl, Aryl- C_2-C_6 -alkynyl-, Heteroaryl, Heteroaryl- C_1-C_6 -alkyl, Heteroaryl- C_2-C_6 -alkenyl, Heteroaryl- C_2-C_6 -alkynyl, wobei jegliche Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und Heteroaryleinheit wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren

Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{50} ,

ist,

R^{50} C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Aryl- C_1 - C_6 -alkoxy, $-C(=O)-NH-C_1$ - C_6 -Alkylaryl, $-C(=O)-NR^{50A}-C_1$ - C_6 -alkyl, $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_m-C_1$ - C_6 -alkyl-COOH, Heteroaryl, Heteroaryl- C_1 - C_6 -alkoxy, $-C_1$ - C_6 -alkyl-COOH, $-O-C_1$ - C_6 -alkyl-COOH, $-S(O)2R^{51}$, $-C_2$ - C_6 -alkenyl-COOH, $-OR^{51}$, $-NO_2$, Halogen, $-COOH$, $-CF_3$, $-CN$, $=O$, $-N(R^{51}R^{52})$ ist, wobei m 1, 2, 3 oder 4 ist, und wobei die Aryl- oder Heteroaryleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren R^{53} , und die Alkyleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren R^{50B} ,

R^{50A} und R^{50B} unabhängig ausgewählt sind aus $-C(O)OC_1$ - C_6 -alkyl, $-COOH$, $-C_1$ - C_6 -Alkyl- $C(O)OC_1$ - C_6 -Alkyl, $-C_1$ - C_6 -Alkyl-COOH oder C_1 - C_6 -Alkyl,

R^{51} und R^{52} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und C_1 - C_6 -Alkyl,

R^{53} unabhängig ausgewählt ist aus C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, $-C_1$ - C_6 -Alkyl-COOH, $-C_2$ - C_6 -Alkenyl-COOH, $-OR^{51}$, $-NO_2$, Halogen, $-COOH$, $-CF_3$, $-CN$ oder $-N(R^{51}R^{52})$,

oder ist ein Enantiomer, Diastereomer, einschließlich eines racemischen Gemischs, Tautomer, sowie einem Salz davon mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder Base.

[0373] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist K eine Valenzbindung, C_1 - C_6 -Alkylen, $-NH-C(=O)-U$, $-C_1$ - C_6 -Alkyl-S-, $-C_1$ - C_6 -Alkyl-O- oder $-C(=O)-$, wobei jegliche C_1 - C_6 -Alkyleinheit wahlweise substituiert ist mit R^{38} .

[0374] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist K eine Valenzbindung, C_1 - C_6 -Alkylen, $-NH-C(=O)-U$, $-C_1$ - C_6 -Alkyl-S- oder $-C_1$ - C_6 -Alkyl-O, wobei jegliche C_1 - C_6 -Alkyleinheit wahlweise substituiert ist mit R^{38} .

[0375] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist K eine Valenzbindung, C_1 - C_6 -Alkylen oder $-NH-C(=O)-U$, wobei jegliche C_1 - C_6 -Alkyleinheit wahlweise substituiert ist mit R^{38} .

[0376] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist K eine Valenzbindung oder C_1 - C_6 -Alkylen, wobei jegliche C_1 - C_6 -Alkyleinheit wahlweise substituiert ist mit R^{38} .

[0377] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist K eine Valenzbindung oder $-NH-C(=O)-U$.

[0378] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist K eine Valenzbindung.

[0379] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist U eine Valenzbindung oder $-C_1$ - C_6 -Alkyl-O-.

[0380] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist U eine Valenzbindung.

[0381] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist M Arylen oder Heteroarylen, wobei die Arylen- oder Heteroaryleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{40} .

[0382] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist M ArG1 oder Het1, wobei die Arylen- oder Heteroaryleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{40} .

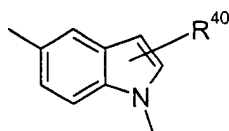
[0383] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist M ArG1 oder Het2, wobei die Arylen- oder Heteroaryleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{40} .

[0384] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist M ArG1 oder Het3, wobei die Arylen- oder Heteroaryleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{40} .

[0385] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist M Phenylen, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{40} .

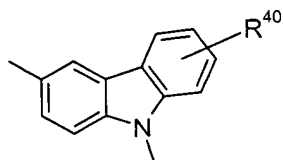
[0386] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist M Indolylen, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{40} .

[0387] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist M



[0388] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist M Carbazolylen, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{40} .

[0389] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist M



[0390] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{40} ausgewählt aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{41}$, $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{SR}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$, $-\text{NR}^{41}\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{O})\text{OR}^{41}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{41}$, $=\text{O}$, $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-O-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-C}(\text{O})\text{-O-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, die jeweils wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{43} ,
- Aryl, Aryloxy, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Aryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$, Heteroaryl, Heteroaryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ oder Heteroaryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$, wobei die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{44} .

[0391] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{40} ausgewählt aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{41}$, $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{SR}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$, $-\text{NR}^{41}\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{O})\text{OR}^{41}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{41}$, $=\text{O}$, $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-O-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-C}(\text{O})\text{-O-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, die jeweils wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{43} ,
- ArG1 , ArG1-O- , $\text{ArG1-C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$, $\text{ArG1-C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $\text{ArG1-C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$, Het3 , $\text{Het3-C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ oder $\text{Het3-C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$, wobei die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{44} .

[0392] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{40} ausgewählt aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{41}$, $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{41}$, $=\text{O}$ oder $-\text{NR}^{41}\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$,
- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$,
- ArG1 .

[0393] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{40} Wasserstoff.

[0394] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{40} ausgewählt aus

- Halogen, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{41}$, $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{41}$ oder $-\text{NR}^{41}\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$,
- Methyl,
- Phenyl.

[0395] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{41} und R^{42} unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder Aryl, wobei die Aryleinheiten wahlweise substituiert sein können mit Halogen oder $-\text{COOH}$.

[0396] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{41} und R^{42} unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Phenyl, wobei die Phenyleinheiten wahlweise substituiert sein können mit Halogen oder $-\text{COOH}$.

[0397] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist Q eine Valenzbindung, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-O-}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-NH-}$, $-\text{NH-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NH-}$, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-}$ oder $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}^{47})\text{-}$, wobei die Alkyleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{48} .

[0398] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist Q eine Valenzbindung, $-\text{CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-O-}$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{C}(=\text{O})-$.

[0399] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{47} und R^{48} unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff, Methyl und Phenyl.

[0400] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist T

- Wasserstoff,
- C_1-C_6 -Alkyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{50} ,
- Aryl, Aryl- C_1-C_6 -alkyl, Heteroaryl, wobei die Alkyl-, Aryl- und Heteroaryleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{50} .

[0401] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist T

- Wasserstoff,
- C_1-C_6 -Alkyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{50} ,
- ArG1, ArG1- C_1-C_6 -alkyl, Het3, wobei die Alkyl-, Aryl- und Heteroaryleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{50} .

[0402] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist T

- Wasserstoff,
- C_1-C_6 -Alkyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{50} ,
- Phenyl, Phenyl- C_1-C_6 -alkyl, wobei die Alkyl- und Phenyleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{50} .

[0403] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist T Phenyl, substituiert mit R^{50} .

[0404] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{50} C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Aryl- C_1-C_6 -Alkoxy, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl-aryl, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{50\text{A}}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl-COOH, Heteroaryl, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl-COOH, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl-COOH, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{51}$, $-\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkenyl-COOH, $-\text{OR}^{51}$, $-\text{NO}_2$, Halogen, $-\text{COOH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{N}(\text{R}^{51}\text{R}^{52})$, wobei die Aryl- oder Heteroaryleinheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren R^{53} .

[0405] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{50} C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Aryl, Aryloxy, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{50\text{A}}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl-COOH, Aryl- C_1-C_6 -alkoxy, $-\text{OR}^{51}$, $-\text{NO}_2$, Halogen, $-\text{COOH}$, $-\text{CF}_3$, wobei jegliche Aryleinheit wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren R^{53} .

[0406] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{50} C_1-C_6 -alkyl, Aryloxy, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{50\text{A}}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl-COOH, Aryl- C_1-C_6 -alkoxy, $-\text{OR}^{51}$, Halogen, $-\text{COOH}$, $-\text{CF}_3$, wobei jegliche Aryleinheit wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren R^{53} .

[0407] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{50} C_1-C_6 -Alkyl, ArG1-O-, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{50\text{A}}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl-COOH, ArG1- C_1-C_6 -alkoxy, $-\text{OR}^{51}$, Halogen, $-\text{COOH}$, $-\text{CF}_3$, wobei jegliche Aryleinheit wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren R^{53} .

[0408] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{50} $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{50\text{A}}\text{CH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2$ -1-COOH oder $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{50\text{A}}\text{CH}_2\text{CH}_2$.

[0409] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{50} Phenyl, Methyl oder Ethyl.

[0410] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{50} Methyl oder Ethyl.

[0411] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist m 1 oder 2.

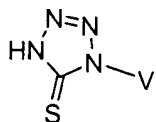
[0412] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{51} Methyl.

[0413] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{53} C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, $-\text{OR}^{51}$, Halogen oder $-\text{CF}_3$.

[0414] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{50A} $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-COOH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2COOH$, Methyl oder Ethyl.

[0415] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{50B} $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-COOH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2COOH$, Methyl oder Ethyl.

[0416] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist der zinkbindende Ligand



wobei V C_1 - C_6 -Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aryl- C_{1-6} -alkyl- oder Aryl- C_{2-6} -alkenyl- ist, wobei das Alkyl oder Alkenyl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{54} , und das Aryl oder Heteroaryl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{55} ,

R^{54} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, Aryl, $-COOH$ und $-NH_2$,

R^{55} unabhängig ausgewählt ist aus

- Wasserstoff, Halogen, $-CN$, $-CH_2CN$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-S(O)_2CF_3$, $-OS(O)_2CF_3$, $-SCF_3$, $-NO_2$, $-OR^{56}$, $-NR^{56}R^{57}$, $-SR^{56}$, $-NR^{56}S(O)_2R^{57}$, $-S(O)_2NR^{56}R^{57}$, $-S(O)NR^{56}R^{57}$, $-S(O)R^{56}$, $-S(O)_2R^{56}$, $-OS(O)_2R^{56}$, $-C(O)NR^{56}R^{57}$, $-OC(O)NR^{56}R^{57}$, $-NR^{56}C(O)R^{57}$, $-CH_2C(O)NR^{56}R^{57}$, $-OC_1-C_6$ -Alkyl- $C(O)NR^{56}R^{57}$, CH_2OR^{56} , $-CH_2OC(O)R^{56}$, $-CH_2NR^{56}R^{57}$, $-OC(O)R^{56}$, $-OC_1-C_8$ -Alkyl- $C(O)OR^{56}$, $-OC_1-C_6$ -Alkyl- OR^{56} , $-SC_1-C_6$ -Alkyl- $C(O)OR^{56}$, $-C_2-C_6$ -Alkenyl- $C(=O)OR^{56}$, $-NR^{56}-C(=O)-C_1-C_6$ -Alkyl- $C(=O)OR^{56}$, $-NR^{56}-C(=O)-C_1-C_6$ -Alkenyl- $C(=O)OR^{56}$, $-C(O)OR^{56}$ oder $-C_2-C_6$ -Alkenyl- $C(=O)R^{56}$,

- C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkyl, die wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{58} ,

- Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aroyl, Arylsulfanyl, Aryl- C_1 - C_6 -alkoxy, Aryl- C_1 - C_6 -alkyl, Aryl- C_2 - C_6 -alkenyl, Aroyl- C_2 - C_6 -alkenyl, Aryl- C_2 - C_6 -alkinyl, Heteroaryl, Heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl, Heteroaryl- C_2 - C_6 -alkenyl oder Heteroaryl- C_2 - C_6 -alkinyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{59} ,

R^{56} und R^{57} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, OH, CF_3 , C_1 - C_{12} -Alkyl, Aryl- C_1 - C_6 -Alkyl, $-C(=O)-C_1-C_6$ -Alkyl oder Aryl, wobei die Alkylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{60} , und die Arylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{61} ; R^{56} und R^{57} , falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring mit dem Stickstoffatom bilden können, wobei der heterocyclische Ring wahlweise zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wahlweise eine oder zwei Doppelbindungen enthält,

R^{58} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{56}$ und $-NR^{56}R^{57}$, R^{59} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-C(O)OR^{56}$, $-CH_2C(O)OR^{56}$, $-CH_2OR^{56}$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-OR^{56}$, $-NR^{56}R^{57}$ und C_1 - C_6 -Alkyl,

R^{60} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OC_1-C_6$ -Alkyl, $-C(O)OC_1-C_6$ -alkyl, $-C(=O)-R^{62}$, $-COOH$ und $-NH_2$,

R^{61} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-C(O)OC_1-C_6$ -Alkyl, $-COOH$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-OH$, $-OC_1-C_6$ -Alkyl, $-NH_2$, $C(=O)$ oder C_1 - C_6 -Alkyl,

R^{62} C_1 - C_6 -Alkyl, Aryl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen oder Heteroaryl, wahlweise unabhängig substituiert mit einem oder mehreren C_1 - C_6 -Alkyl, ist,

oder ein Enantiomer, Diastereomer, einschließlich eines racemischen Gemischs, Tautomer, sowie einem Salz davon mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder Base.

[0417] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist V Aryl, Heteroaryl oder Aryl- C_{1-6} -alkyl-, wobei das Alkyl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{54} , und das Aryl oder Heteroaryl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{55} .

[0418] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist V Aryl, Het1 oder Aryl- C_{1-6} -alkyl-, wobei das Alkyl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{54} , und die Aryl- oder Heteroaryleinheit wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausge-

wählt aus R^{55} .

[0419] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist V Aryl, Het2 oder Aryl- C_{1-6} -alkyl-, wobei das Alkyl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{54} , und die Aryl- oder Heteroaryleinheit wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{55} .

[0420] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist V Aryl, Het3 oder Aryl- C_{1-6} -alkyl-, wobei das Alkyl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{54} , und die Aryl- oder Heteroaryleinheit wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{55} .

[0421] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist V Aryl wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{55} .

[0422] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist V ArG1 wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{55} .

[0423] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist V Phenyl, Naphthyl oder Anthranyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{55} .

[0424] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist V Phenyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{55} .

[0425] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{55} unabhängig ausgewählt aus

- Halogen, C_1 - C_6 -alkyl, -CN, -OCF₃, -CF₃, -NO₂, -OR⁵⁶, -NR⁵⁶R⁵⁷, -NR⁵⁶C(O)R⁵⁷, -SR⁵⁶, -OC₁-C₈-alkyl-C(O)OR⁵⁶ oder -C(O)OR⁵⁶,
- C_1 - C_6 -Alkyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{58} ,
- Aryl, Aryl- C_1 - C_6 -alkyl, Heteroaryl oder Heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{59} .

[0426] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{55} unabhängig ausgewählt aus

- Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, -CN, -OCF₃, -CF₃, -NO₂, -OR⁵⁶, -NR⁵⁶R⁵⁷, -NR⁵⁶C(O)R⁵⁷, -SR⁵⁶, -OC₁-C₈-alkyl-C(O)OR⁵⁶ oder -C(O)OR⁵⁶,
- C_1 - C_6 -Alkyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{58} ,
- ArG1, ArG1- C_1 - C_6 -alkyl, Het3 oder Het3- C_1 - C_6 -alkyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{59} .

[0427] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{55} unabhängig ausgewählt aus Halogen, -OR⁵⁶, -NR⁵⁶R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁶, -OC₁-C₈-Alkyl-C(O)OR⁵⁶, -NR⁵⁶C(O)R⁵⁷ oder C_1 - C_6 -Alkyl.

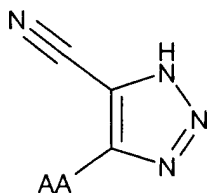
[0428] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R^{55} unabhängig ausgewählt aus Halogen, -OR⁵⁶, -NR⁵⁶R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁶, -OC₁-C₈-alkyl-C(O)OR⁵⁶, -NR⁵⁶C(O)R⁵⁷, Methyl oder Ethyl.

[0429] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{56} und R^{57} unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff, CF₃, C_1 - C_{12} -Alkyl oder -C(=O)- C_1 - C_6 -Alkyl; können R^{56} und R^{57} , falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden.

[0430] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{56} und R^{57} unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder C_1 - C_{12} -Alkyl, können R^{56} und R^{57} , falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden.

[0431] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R^{56} und R^{57} unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder Methyl, Ethyl, Propyl Butyl, können R^{56} und R^{57} falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden.

[0432] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist der zinkbindende Ligand



wobei AA C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aryl-C₁₋₆-alkyl- oder Aryl-C₂₋₆-alkenyl- ist, wobei das Alkyl oder Alkenyl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶³, und das Aryl oder Heteroaryl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁴,

R⁶³ unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -CN, -CF₃, -OCF₃, Aryl, -COOH und -NH₂,

R⁶⁴ unabhängig ausgewählt ist aus

- Wasserstoff, Halogen, -CN, -CH₂CN, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -S(O)₂CF₃, -OS(O)₂CF₃, -SCF₃, -NO₂, -OR⁶⁵, -NR⁶⁵R⁶⁶, -SR⁶⁵, -NR⁶⁵S(O)₂R⁶⁶, -S(O)₂NR⁶⁵R⁶⁶, -S(O)NR⁶⁵R⁶⁶, -S(O)R⁶⁵, -S(O)₂R⁶⁵, -OS(O)₂R⁶⁵, -C(O)NR⁶⁵R⁶⁶, -OC(O)NR⁶⁵R⁶⁶, -NR⁶⁵C(O)R⁶⁶, -CH₂C(O)NR⁶⁵R⁶⁶, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)NR⁶⁵R⁶⁶, CH₂OR⁶⁵, -CH₂OC(O)R⁶⁵, -CH₂NR⁶⁵R⁶⁶, -OC(O)R⁶⁵, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR⁶⁵, -OC₁-C₆-Alkyl-OR⁶⁵, -SC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR⁶⁵, -C₁-C₆-Alkenyl-C(=O)OR⁶⁵, -NR⁶⁵-C(=O)-C₁-C₆-Alkyl-C(=O)OR⁶⁵, -NR⁶⁵-C(=O)-C₁-C₆-Alkenyl-C(=O)OR⁶⁵, -C(O)OR⁶⁵ oder -C₂-C₆-Alkenyl-C(=O)R⁶⁵,

- C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkyl, wobei jedes davon wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R⁶⁷,

- Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aroyl, Arylsulfanyl, Aryl-C₁-C₆-alkoxy, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Aryl-C₂-C₆-alkenyl, Aroyl-C₂-C₆-alkenyl, Aryl-C₂-C₆-alkinyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl oder Heteroaryl-C₂-C₆-alkinyl, unter welchen die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁸,

R⁶⁵ und R⁶⁶ unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, OH, CF₃, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, -C(=O)-R⁶⁹, Aryl oder Heteroaryl, wobei die Alkylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R⁷⁰, und die Aryl- und Heteroarylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁷¹; R⁶⁵ und R⁶⁶, falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring mit dem Stickstoffatom bilden können, wobei der heterocyclische Ring wahlweise zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wahlweise eine oder zwei Doppelbindungen enthält,

R⁶⁷ unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR⁶⁵ und -NR⁶⁵R⁶⁶,

R⁶⁸ unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -C(O)OR⁶⁵, -CH₂C(O)OR⁶⁵, -CH₂OR⁶⁵, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR⁶⁵, -NR⁶⁵R⁶⁶ und C₁-C₆-Alkyl,

R⁶⁹ unabhängig ausgewählt ist aus C₁-C₆-Alkyl, Aryl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Halogen oder Heteroaryl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren C₁-C₆-Alkyl,

R⁷⁰ unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OC₁-C₆-Alkyl, -C(O)OC₁-C₆-Alkyl, -COOH und -NH₂,

R⁷¹ unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -C(O)OC₁-C₆-Alkyl, -COOH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OH, -OC₁-C₆-alkyl, -NH₂, C(=O) oder C₁-C₆-Alkyl,

oder ein Enantiomer, Diastereomer, einschließlich eines racemischen Gemischs, Tautomer, sowie einem Salz davon mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder Base.

[0433] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist AA Aryl, Heteroaryl oder Aryl-C₁₋₆-alkyl-, wobei das Alkyl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren R⁶³, und das Aryl oder Heteroaryl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁴.

[0434] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist AA Aryl oder Heteroaryl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁴.

[0435] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist AA ArG1 oder Het1, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁴.

[0436] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist AA ArG1 oder Het2 wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁴.

[0437] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist AA ArG1 oder Het3 wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁴.

[0438] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist AA Phenyl, Naphthyl, Anthryl, Carbazolyl, Thienyl, Pyridyl oder Benzodioxyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁴.

[0439] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist AA Phenyl oder Naphthyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁴.

[0440] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R⁶⁴ unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, -CF₃, -OCF₃, -OR⁶⁵, -NR⁶⁵R⁶⁶, C₁-C₆-Alkyl, -OC(O)R⁶⁵, -OC₁-C₆-Alkyl-C(O)OR⁶⁵, Aryl-C₁-C₆-alkenyl, Aryloxy oder Aryl, wobei C₁-C₆-Alkyl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁷, und die cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁸.

[0441] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R⁶⁴ unabhängig ausgewählt aus Halogen, -CF₃, -OCF₃, -OR⁶⁵, -NR⁶⁵R⁶⁶, Methyl, Ethyl, Propyl, -OC(O)R⁶⁵, -OCH₂-C(O)OR⁶⁵, -OCH₂-CH₂-C(O)OR⁶⁵, Phenoxy, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁶⁸.

[0442] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R⁶⁵ und R⁶⁶ unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff, CF₃, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl oder Heteroaryl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁷¹.

[0443] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R⁶⁵ und R⁶⁶ unabhängig Wasserstoff, C₁-C₁₂-alkyl, Aryl oder Heteroaryl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁷¹.

[0444] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R⁶⁵ und R⁶⁶ unabhängig Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, 2,2-Dimethylpropyl, ArG1 oder Het1, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁷¹.

[0445] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R⁶⁵ und R⁶⁶ unabhängig Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, 2,2-Dimethylpropyl, ArG1 oder Het2, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁷¹.

[0446] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R⁶⁵ und R⁶⁶ unabhängig Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, 2,2-Dimethylpropyl, ArG1 oder Het3, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁷¹.

[0447] In einer anderen Ausführungsform hiervon sind R⁶⁵ und R⁶⁶ unabhängig Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, 2,2-Dimethylpropyl, Phenyl, Naphthyl, Thiadiazolyl, wahlweise unabhängig substituiert mit einem oder mehreren R⁷¹; oder Isoxazolyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R⁷¹.

[0448] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R⁷¹ Halogen oder C₁-C₆-Alkyl.

[0449] In einer anderen Ausführungsform hiervon ist R⁷¹ Halogen oder Methyl.

[0450] Die folgenden Aspekte sind ebenfalls durch die vorliegende Erfindung bereitgestellt, wobei es sich bei den Verbindungen der Erfindung um beliebige der vorstehenden Ausführungsformen handeln kann.

[0451] In einem Aspekt stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei das Insulin schnell wirkendes Insulin ist.

[0452] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei das Insulin ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Humaninsulin, einem Analogon davon, eine Derivat davon und Kombinationen von beliebigen davon.

[0453] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei das Insulin ein Humaninsulinanalogon, ausgewählt aus Gruppe, bestehend aus

- i. einem Analogon, wobei Position B28 Asp, Lys, Leu, Val oder Ala ist und Position B29 Lys oder Pro ist; und
- ii. des(B23-B30)-, des(B27)- oder des(B30)-Humaninsulin

ist.

[0454] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei das Insulin ein Humaninsulinanalogon ist, wobei Position B28 Asp oder Lys ist und Position B29 Lys oder Pro ist.

[0455] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei das Insulin des(B30) Humaninsulin ist.

[0456] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei das Insulin ein Humaninsulinanalogon ist, wobei Position B3 Lys ist und Position B29 Glu oder Asp ist.

[0457] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei das Insulin Humaninsulinderivat mit einem oder mehreren lipophilen Substituenten ist.

[0458] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei das Insulinderivat ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus B29-N^ε-Myristoyl-des(B30)-Humaninsulin, B29-N^ε-Palmitoyl-des(B30)-Humaninsulin, B29-N^ε-Myristoyl-Humaninsulin, B29-N^ε-Palmitoyl-Humaninsulin, B28-N^ε-Myristoyl Lys^{B28}Pro^{B29}-Humaninsulin, B28-N^ε-Palmitoyl Lys^{B28}Pro^{B29}-Humaninsulin, B30-N^ε-Myristoyl-Thr^{B29}Lys^{B30}-Humaninsulin, B30-N^ε-Palmitoyl-Thr^{B29}Lys^{B30}-Humaninsulin, B29-N^ε-(N-Palmitoyl-γ-glutamyl)-des(B30)-Humaninsulin, B29-N^ε-(N-Lithocholyl-γ-glutamyl)-des(B30)-Humaninsulin, B29-N^ε-(ω-Carboxyheptadecanoyl)-des(B30)-Humaninsulin und B29-N^ε-(ω-Carboxyheptadecanoyl)-Humaninsulin.

[0459] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, wobei das Insulinderivat B29-N^ε-Myristoyl-des(B30)-Humaninsulin ist.

[0460] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, das 2–6 mol Zink²⁺-Ionen pro mol Insulin umfasst.

[0461] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, das 2–3 mol Zink²⁺-Ionen pro mol Insulin umfasst.

[0462] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, das ferner mindestens 3 Moleküle einer Phenolverbindung pro Insulinhexamer umfasst.

[0463] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, das ferner ein Isotoniemittel umfasst.

[0464] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, das ferner eine Puffer-substanz umfasst.

[0465] Ein Verfahren zum Stabilisieren einer Insulinzusammensetzung umfasst die Zugabe eines zinkbindenden Liganden zu der Insulinzusammensetzung.

[0466] Die beanspruchte Zusammensetzung kann in einem Verfahren zum Behandeln von Diabetes Typ 1 oder Typ 2, umfassend das Verabreichen einer pharmazeutisch wirksamen Dosis einer Insulinzusammensetzung einem dies benötigenden Patienten, verwendet werden.

[0467] In einer Ausführungsform der Erfindung liegt die Konzentration an zugesetztem Liganden für die Zinkstelle zwischen dem 0,2- und 10-Fachen derjenigen von Zinkion im Präparat. In einer anderen Ausführungsform liegt die Konzentration zwischen dem 0,5- und 5-Fachen derjenigen von Zinkion. In einer anderen Ausführungsform ist die Ligandkonzentration mit derjenigen von Zinkion im Präparat identisch.

[0468] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können chiral sein, und es ist vorgesehen, dass jegliche Enantiomere, wie abgetrennte, reine oder teilweise gereinigte Enantiomere und racemische Gemische davon im Umfang der Erfindung eingeschlossen sind.

[0469] Weiterhin können Diastereomere gebildet werden, falls eine Doppelbindung oder ein vollständig oder teilweise gesättigtes Ringsystem oder mehr als ein Asymmetriezentrum oder eine Bindung mit eingeschränkter Drehbarkeit im Molekül vorliegt. Es ist vorgesehen, dass jegliche Diastereomere, wie abgetrennte, reine oder teilweise gereinigte Diastereomere und racemische Gemische davon im Umfang der Erfindung eingeschlossen

sen sind.

[0470] Weiterhin können einige der Verbindungen der vorliegenden Erfindung in unterschiedlichen tautomeren Formen vorliegen, und es ist vorgesehen, dass jegliche tautomere Formen, die die Verbindungen bilden können, im Umfang der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sind.

[0471] Die vorliegende Erfindung umfasst pharmazeutisch verträgliche Salze der vorliegenden Verbindungen. Derartige Salze schließen pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze, pharmazeutisch verträgliche Metallsalze, Ammonium- und alkylierte Ammoniumsalze ein. Säureadditionssalze schließen Salze von anorganischen Säuren, sowie organischen Säuren ein. Repräsentative Beispiele für geeignete anorganische Säuren schließen Salz-, Bromwasserstoff-, Iodwasserstoff-, Phosphor, Schwefel-, Salpetersäure und dergleichen ein. Repräsentative Beispiele für geeignete organische Säuren schließen Ameisen-, Essig-, Trichloressig-, Trifluoressig-, Propion-, Benzoe-, Zimt-, Zitronen-, Fumar-, Glycol-, Milch-, Malein-, Äpfel-, Malon-, Mandel-, Pikrin-, Brenztrauben-, Bernstein-, Methansulfon-, Ethansulfon-, Wein-, Ascorbin-, Pamoä-, Ethandisulfon-, Glucon-, Citracon-, Aspartam-, Stearin-, Palmitin-, Glycol-, p-Aminobenzoe-, Glutamin-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen ein. Weitere Beispiele für pharmazeutisch verträgliche anorganische oder organische Säureadditionssalze schließen die pharmazeutisch verträglichen Salze ein, die in J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, das hier unter Bezugnahme eingebracht ist, aufgelistet sind. Beispiele für Metallsalze schließen Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesiumsalze und dergleichen ein. Beispiele für Ammonium- und alkylierte Ammoniumsalze schließen Ammonium-, Methyl-, Dimethyl-, Trimethyl-, Ethyl-, Hydroxyethyl-, Diethyl-, n-Butyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl-, Tetramethylammoniumsalze und dergleichen ein.

[0472] Auch vorgesehen als pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze sind die Hydrate, die die vorliegenden Verbindungen bilden können.

[0473] Weiterhin umfassend die pharmazeutisch verträglichen Salze basische Aminosäuresalze wie Lysin, Arginin und Ornithin.

[0474] Die Säureadditionssalze können als die direkten Produkte der Verbindungssynthese erhalten werden. Alternativ dazu kann die freie Base in einem geeigneten Lösungsmittel, das die entsprechende Säure enthält, gelöst und das Salz durch Abdampfen des Lösungsmittels oder sonstiges Trennen des Salzes und des Lösungsmittels isoliert werden.

[0475] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können mit standardmäßigen Lösungsmitteln mit niedrigem Molekulargewicht unter Verwendung von dem Fachmann bekannten Verfahren Solvate bilden. Derartige Solvate werden ebenfalls als im Umfang der vorliegenden Erfindung liegend betrachtet.

[0476] In einer Ausführungsform der Erfindung werden stabilisierte Präparate in Verbindung mit Insulinpumpen verwendet. Die Insulinpumpen können vorgefüllt und wegwerfbar sein, oder die Insulinzusammensetzungen können aus einem Behälter zugeführt werden, der entfernbar ist. Insulinpumpen können an der Haut befestigt oder getragen werden, und der Weg der Insulinzusammensetzung von der Vorratsabteilung der Pumpe zum Patienten kann mehr oder weniger gewunden sein. Durch die erhöhte Temperatur und die erhöhte physikalische Beanspruchung wird die Insulinzusammensetzung folglich Herausforderungen in Bezug auf die Stabilität des Bestandteils Insulin ausgesetzt. Nicht-beschränkende Beispiele für Insulinpumpen sind in US 5,957,895, US 5,858,001, US 4,468,221, US 4,468,221, US 5,957,895, US 5,858,001, US 6,074,369, US 5,858,001, US 5,527,288 und US 6,074,369 offenbart.

[0477] In einer anderen Ausführungsform werden die stabilisierten Präparate in Verbindung mit penförmigen Injektionsvorrichtungen verwendet, die vorgefüllt und wegwerfbar sein können, oder die Insulinzusammensetzungen können von einem Behälter zugeführt werden, der entfernbar ist. Nicht-beschränkende Beispiele für penförmige Injektionsvorrichtungen sind FlexPen®, InnoLet®, InDuo™, Innovo®.

[0478] In einer weiteren Ausführungsform werden die stabilisierten Präparate in Verbindungen mit Vorrichtungen zur pulmonalen Verabreichung von wässrigen Insulinzusammensetzungen verwendet, wobei ein nicht-beschränkendes Beispiel dafür die AerX®-Vorrichtung ist.

[0479] In einem Aspekt der Erfindung werden die Liganden dem schnell wirkenden Insulin zugesetzt. Die erhaltenen Präparate weisen eine verbesserte physikalische und chemische Stabilität auf, während immer noch eine hohe Absorptionsrate vom subkutanen Gewebe beibehalten wird.

[0480] Die vorliegende Erfindung betrifft auch Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes bei einem eine derartige Behandlung benötigenden Patienten, das ein erfindungsgemäßes Insulinhexamer im R-Zustand zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst.

[0481] In einer Ausführungsform der Erfindung umfasst die Insulinzusammensetzung 60 bis 3000 nmol/ml Insulin.

[0482] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung umfasst die Insulinzusammensetzung 240 bis 1200 nmol/ml Insulin.

[0483] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung umfasst die Insulinzusammensetzung etwa 600 nmol/ml Insulin.

[0484] Zinkionen können in einer Menge, entsprechend 13 bis 33 µg Zn/100 U Insulin, stärker bevorzugt 15 bis 26 µg Zn/100 U Insulin, vorliegen.

[0485] Insulinformulierungen der Erfindung werden gewöhnlich aus Mehrfachdosisbehälter verabreicht, wobei eine konservierende Wirkung erwünscht ist. Da Phenolderivate auch das Hexamer im R-Zustand stabilisieren, können die Formulierungen bis zu 50 mM phenolische Moleküle enthalten. Nicht-beschränkende Beispiele für phenolische Moleküle sind Phenol, m-Cresol, Chlorcresol, Thymol, 7-Hydroxyindol oder beliebige Gemische davon.

[0486] In einer Ausführungsform der Erfindung können 0,5 bis 4,0 mg/ml Phenolverbindung eingesetzt werden.

[0487] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung können 0,6 bis 4,0 mg/ml of m-Cresol eingesetzt werden.

[0488] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung können 0,5 bis 4,0 mg/ml Phenol eingesetzt werden.

[0489] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung können 1,4 bis 4,0 mg/ml Phenol eingesetzt werden.

[0490] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung können 0,5 bis 4,0 mg/ml eines Gemischs aus m-Cresol oder Phenol eingesetzt werden.

[0491] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung können 1,4 bis 4,0 mg/ml eines Gemischs aus m-Cresol oder Phenol eingesetzt werden.

[0492] Das Arzneimittel kann ferner eine Puffersubstanz wie einen IRIS-, Phosphat-, Glycin- oder Glycylglycinpuffer (oder einen Puffer aus einer anderen zwitterionischen Substanz), ein Isotoniemittel wie NaCl, Glycerin, Mannit und/oder Lactose umfassen. Chlorid würde mit mäßigen Konzentrationen, in einer Ausführungsform der Erfindung bis zu 50 mM, verwendet werden, um eine Konkurrenz mit den Zinkstellenliganden der vorliegenden Erfindung zu vermeiden. In einer anderen Ausführungsform wäre die Chloridkonzentration 3 bis 20 mM.

[0493] Die in-vivo-Wirkung von Insulin kann durch die Zugabe von physiologisch verträglichen Mitteln, die die Viskosität des Arzneimittels erhöhen, modifiziert werden. So kann das erfindungsgemäße Arzneimittel weiterhin ein die Viskosität erhöhendes Mittel wie Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Copolymere davon, Dextrane und/oder Polylactide umfassen.

[0494] In einer Ausführungsform umfasst die Insulinzusammensetzung zwischen 0,0005 Gew.-% und 1 Gew.-% eines nicht-ionischen oder zwitterionischen oberflächenaktiven Mittels, z. B. von Tween 20 oder Polox 188. Ein nicht-ionisches Detergens kann zum Stabilisieren von Insulin gegen Fibrillierung während der Lagerung und Handhabung verwendet werden.

[0495] Die Insulinzusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann einen pH-Wert im Bereich von 3,0 bis 8,5, z. B. 7,4 bis 7,9 aufweisen.

BEISPIELE

[0496] Die folgenden Beispiele und allgemeinen Vorgehensweisen beziehen sich auf Zwischenverbindungen und Endprodukte, die in der Beschreibung und in den Syntheschemata identifiziert sind. Die Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung ist detailliert unter Verwendung der folgenden Beispiele beschrieben, die beschriebenen chemischen Reaktionen sind aber in Bezug auf deren allgemeine Anwendbarkeit auf die Herstellung von Verbindungen der Erfindung offenbart. Gelegentlich ist die Reaktion möglicherweise nicht wie beschrieben auf jede im offenbarten Umfang der Erfindung eingeschlossene Verbindung anwendbar. Die Verbindungen, bei welchen dies geschieht, sind dem Fachmann leicht erkenntlich. In diesen Fällen können die Reaktionen durch dem Fachmann bekannte gängige Modifikationen, d. h. durch geeigneten Schutz von störenden Gruppen, durch Wechseln zu anderen gängigen Reagenzien oder durch eine routinemäßige Modifikation von Reaktionsbedingungen erfolgreich durchgeführt werden. Alternativ dazu sind andere hier offenbarte oder sonstig gängige Reaktionen auf die Herstellung der entsprechenden Verbindungen der Erfindung anwendbar. In sämtlichen präparativen Verfahren sind sämtliche Ausgangsmaterialien bekannt oder können leicht aus bekannten Ausgangsmaterialien hergestellt werden. Sämtliche Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben, und, falls nicht anders angegeben, sind sämtliche Teile und Prozentanteile bezüglich Ausbeuten auf das Gewicht bezogen und sind sämtliche Teile bezüglich Lösungsmittel und Eluenten auf das Volumen bezogen.

HPLC-MS (Verfahren A)

[0497] Die folgende Geräteausstattung wurde verwendet:

- Behälterpumpe des Typs Hewlett Packard Serie 1100 G1312A
- Säulenabteilung des Typs Hewlett Packard Serie 1100
- Diodenarraydetektor des Typs Hewlett Packard Serie 1100 G13 15A DAD
- Hewlett Packard Serie 1100 MSD

[0498] Das Gerät wurde durch die Software HP Chemstation gesteuert.

[0499] Die HPLC-Pumpe war mit zwei Eluentbehältern verbunden, die Folgendes enthielten:

A: 0,01% TFA in Wasser
 B: 0,01% TFA in Acetonitril

[0500] Die Analyse wurde bei 40°C durchgerührt, indem ein geeignetes Volumens der Probe (vorzugsweise 1 µl) in die Säule eingespritzt wurde, die mit einem Acetonitrilgradienten eluiert wurde. Die HPLC-Bedingungen, Detektoreinstellungen und Massenspektrometereinstellungen sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Säule	Waters Xterra MS C-18 × 3 mm id
Gradient	10%–100% Acetonitril, linear innerhalb von 7,5 Min. mit 1,0 ml/Min.
Detektion	UV: 210 nm (analoger Ausgang vom DAD)
MS	Ionisationsmodus: API-ES Scan 100–1000 amu, Schritt 0,1 amu

HPLC-MS (Verfahren B)

[0501] Die folgende Geräteausstattung wurde verwendet:

Einzelquadropolmassenspektrometer des Typs Sciex API 100
 Quard-Pumpe des Typs Perkin Elmer Series 200
 Autosampler des Typs Perkin Elmer Series 200
 Detektor des Typs Applied Biosystems 785A UV
 Verdampfungslichtstreuungsdetektor des Typs Sedex 55

[0502] Eine Valco-Säulenschaltung mit einer durch zeitlich gesteuerte Vorgänge der Pumpe gesteuerten Valco-Betätigungsverrichtung.

[0503] Die an einem Computer des Typs Macintosh PowerPC 7200 betriebene Sciex-Probensteuerungssoftware wurde für die Gerätesteuerung und Datengewinnung verwendet.

[0504] Die HPLC-Pumpe war mit vier Eluentbehältern verbunden, die Folgendes enthielten:

A:	Acetonitril
B:	Wasser
C:	0,5% TFA in Wasser
D:	0,02 M Ammoniumacetat

[0505] Bei den Anforderungen für die Proben handelt es sich darum, dass sie ungefähr 500 µg/ml der zu analysierenden Verbindung in einem verträglichen Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Acetonitril, THF, Wasser und Gemische davon enthalten. (Hohe Konzentrationen von stark eluierenden Lösungsmitteln stören die Chromatographie bei geringen Acetonitrilkonzentrationen.)

[0506] Die Analyse wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, indem 20 µl der Probenlösung in die Säule eingespritzt wurden, die mit einem Acetonitrilgradienten in entweder 0,05% TFA oder 0,002 M Ammoniumacetat eluiert wurde. Je nach dem Analyseverfahren variierende Elutionsbedingungen wurden verwendet.

[0507] Das Eluat aus der Säule wurde durch ein flussspaltendes T-Verbindungsstück geleitet, das ungefähr 20 µl/Min. durch eine ungefähr 1 m lange Quarzstaubkapillare mit 75 µ an der API-Schnittstelle des Spektrometers des Typs API 100 leitete.

[0508] Die übrigen 1,48 ml/Min. wurden durch den UV-Detektor und zum ELS-Detektor geleitet.

[0509] Während der LC-Analyse wurden die Detektionsdaten gleichzeitig von dem Massenspektrometer, dem UV-Detektor und dem ELS-Detektor gewonnen.

[0510] Die für die verschiedenen Verfahren verwendeten IC-Bedingungen, Detektoreinstellungen und Massenspektrometereinstellungen sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Säule	YMC ODS-A 120 Å s – 5 µ 3 mm × 50 mm id	
Gradient	5%–90% Acetonitril in 0,05% TFA, linear innerhalb von 7,5 Min. mit 1,5	
	ml/Min.	
Detektion	UV: 214 nm	ELS: 40°C
MS	Versuch: Start: 100 amu, Stop: 800 amu, Schritt: 0,2 amu Verweilen: 0,571 mSek Verfahren: Scan 284-fach = 9,5 Min.	

HPLC-MS (Verfahren C)

[0511] Die folgende Geräteausstattung wird verwendet:

- Behälterpumpe des Typs Hewlett Packard Serie 1100 G1312A
- Säulenabteilung des Typs Hewlett Packard Serie 1100
- Diodenarraydetektor des Typs Hewlett Packard Serie 1100 G1315A DAD
- Hewlett Packard Serie 1100 MSD
- Verdampfungslichtstreuungsdetektor des Typs Sedere 75

[0512] Das Gerät wird durch die Software HP Chemstation gesteuert.

[0513] Die HPLC-Pumpe ist mit zwei Eluentbehältern verbunden, die folgendes enthalten:

A	0,01% TFA in Wasser
B	0,01% TFA in Acetonitril

[0514] Die Analyse wurde bei 40°C durchgeführt, indem ein geeignetes Volumens der Probe (vorzugsweise 1 µl) in die Säule eingespritzt wurde, die mit einem Acetonitrilgradienten eluiert wurde. Die HPLC-Bedingungen, Detektoreinstellungen und Massenspektrometereinstellungen sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Säule	Waters Xterra MS C-18 × 3 mm id 5 µm
Gradient	5%–100% Acetonitril, linear innerhalb von 7,5 Min. mit 1,5 ml/Min.
Detektion	210 nm (analoger Ausgang vom DAD) ELS (analoger Ausgang vom ELS)
MS	Ionisationsmodus API-ES Scan 100–1000 amu, Schritt 0,1 amu

[0515] Nach dem DAD wird der Fluss aufgeteilt, wodurch ungefähr 1 ml/Min. für den ELS und 0,5 ml/Min. für das MS erhalten wurden.

HPLC-MS (Verfahren D)

[0516] Die folgende Geräteausstattung wurde verwendet:

- Einzelquadropolmassenspektrometer des Typs Sciex API 150
- Behälterpumpe des Typs Hewlett Packard Series 1100 G1312A
- Mikroinjektor des Typs Gilson 215
- Diodenarraydetektor des Typs Hewlett Packard Series 1100 G1315A DAD
- Verdampfungslichtstreuungsdetektor des Typs Sedex 55
- Eine Valco-Säulenschaltung mit einer durch zeitlich gesteuerte Vorgänge der Pumpe gesteuerten Valco-Betätigungsverrichtung.

[0517] Die an einem Computer des Typs Macintosh PowerPC 7200 betriebene Sciex-Probensteuerungssoftware wurde für die Gerätesteuerung und Datengewinnung verwendet.

[0518] Die HPLC-Pumpe war mit zwei Eluentbehältern verbunden, die Folgendes enthielten:

A: Acetonitril, enthaltend 0,05% TFA
B: Wasser, enthaltend 0,05% TFA

[0519] Bei den Anforderungen für die Proben handelt es sich darum, dass sie ungefähr 500 µg/ml der zu analysierenden Verbindung in einem verträglichen Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Acetonitril, THF, Wasser und Gemische davon enthalten. (Hohe Konzentrationen von stark eluierenden Lösungsmitteln stören die Chromatographie bei geringen Acetonitrilkonzentrationen.)

[0520] Die Analyse wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, indem 20 µl der Probenlösung in die Säule eingespritzt wurden, die mit einem Acetonitrilgradienten in entweder 0,05% TFA oder 0,002 M Ammoniumacetat eluiert wurde. Je nach dem Analyseverfahren variierende Elutionsbedingungen wurden verwendet.

[0521] Das Eluat aus der Säule wurde durch ein flussspaltendes T-Verbindungsstück geleitet, das ungefähr 20 µl/Min. durch eine ungefähr 1 m lange Quarzstaubkapillare mit 75 µm an der API-Schnittstelle des Spektrometers des Typs API 100 leitete.

[0522] Die übrigen 1,48 ml/Min. wurden durch den UV-Detektor und zum ELS-Detektor geleitet.

[0523] Während der LC-Analyse wurden die Detektionsdaten gleichzeitig von dem Massenspektrometer, dem UV-Detektor und dem ELS-Detektor gewonnen.

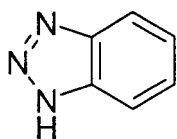
[0524] Die für die verschiedenen Verfahren verwendeten LC-Bedingungen, Detektoreinstellungen und Massenspektrometereinstellungen sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Säule	Waters X-terra C18 5 μ 3 mm $\times$ 50 mm id	
Gradient	5%–90% Acetonitril in 0,05% TFA, linear innerhalb von 7,5 Min. mit 1,5 ml/Min.	
Detektion	UV: 214 nm	ELS: 40°C
MS	Versuch: Start: 100 amu, Stop: 800 amu, Schritt: 0,2 amu Verweilen: 0,571 mSek Verfahren: Scan 284-fach = 9,5 Min.	

BEISPIELE

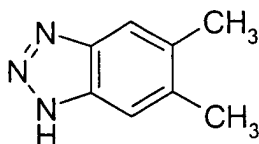
0102-0000-0273 Beispiel 1 HBOL

1H-Benzotriazol



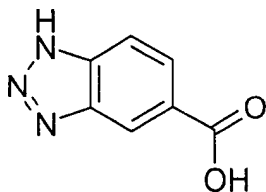
0102-0000-0274 Beispiel 2 HBOL

5,6-Dimethyl-1H-benzotriazol



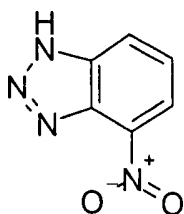
0102-0000-0275 Beispiel 3 HBOL

1H-Benzotriazol-5-carbonsäure



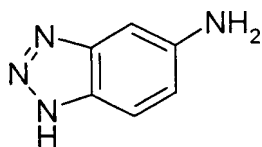
0102-0000-0280 Beispiel 4 HBOL

4-Nitro-1H-benzotriazol



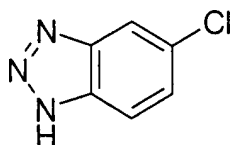
0102-0000-0284 Beispiel 5 HBOL

5-Amino-1H-benzotriazol



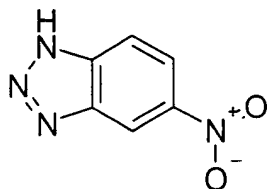
0102-0000-0287 Beispiel 6 HBOL

5-Chloro-1H-benzotriazol



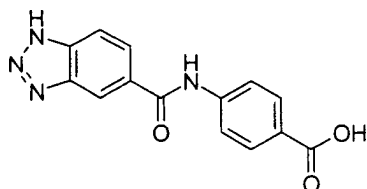
0102-0000-0286 Beispiel 7 HBOL

5-Nitro-1H-benzotriazol



0102-0000-3015 Beispiel 8 PEM

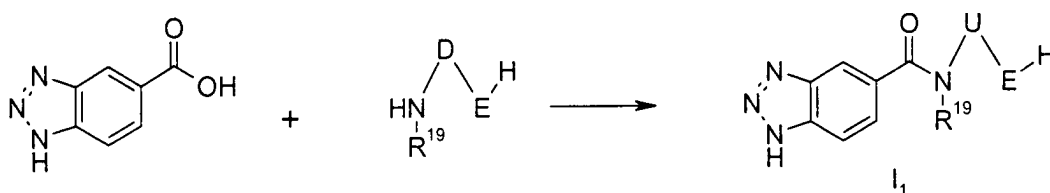
4-[(1H-Benzotriazol-5-carbonyl)amino]benzoesäure



[0525] 4-[(1H-Benzotriazol-5-carbonyl)amino]benzoesäuremethylester (5,2 g, 17,6 mmol) wurde in THF (60 ml) gelöst, und Methanol (10 ml) wurde zugesetzt, gefolgt von 1N Natriumhydroxidlösung (35 ml). Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 16 Stunden gerührt, und dann wurde 1 N Salzsäure (45 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde Wasser (200 ml) zugesetzt und mit Ethylacetat (2 × 500 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum eingedampft, um 0,44 g 4-[(1H-Benzotriazol-5-carbonyl)amino]benzoesäure zu erhalten. Durch Filtration der wässrigen Phase wurde ein weiterer Ertrag an 4-[(1H-Benzotriazol-5-carbonyl)amino]benzoesäure isoliert (0,52 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,97 (4H, s), 8,03 (2H, m), 8,66 (1H, bs), 10,7 (1H, s), 12,6 (1H, bs); HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 283 (M+1); Rt = 1,85 Min.

Allgemeine Vorgehensweise (A) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I₁:



wobei D, E und R¹⁹ wie vorstehend definiert sind, und E wahlweise unabhängig substituiert ist mit bis zu drei

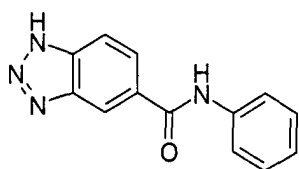
wie vorstehend definierten Substituenten R^{21} , R^{22} und R^{23} .

[0526] Die Carbonsäure von 1H-Benzotriazol-5-carbonsäure wird aktiviert, d. h. die OH-Funktionalität wird in eine Abgangsgruppe L (ausgewählt z. B. aus Fluor, Chlor, Brom, Iod, 1-Imidazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1-Benzotriazolyl, 1-(4-Azabenzotriazolyl)oxy, Pentafluorphenoxy, N-Succinyloxy-3,4-dihydro-4-oxo-3-(1,2,3-benzotriazinyl)oxy, Benzotriazol-5-COO oder einer beliebigen Abgangsgruppe, von welcher bekannt ist, dass sie als Abgangsgruppen in Acylierungsreaktionen fungiert) umgewandelt. Die aktivierte Benzotriazol-5-carbonsäure wird dann mit $R^2-(CH_2)_n-B'$ in Gegenwart einer Base umgesetzt. Die Base kann entweder fehlen (d. h. $R^2-(CH_2)_n-B'$ fungiert als Base) oder Triethylamin, N-Ethyl-N,N-diisopropylamin, N-Methylmorpholin, 2,6-Lutidin, 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Cäsiumcarbonat oder eine beliebige andere Base sein, von welcher bekannt ist, dass sie in Acylierungsreaktionen nützlich ist. Die Reaktion wird in einem Lösungsmittel wie THF, Dioxan, Toluol, Dichlormethan, DMF, NMP oder einem Gemisch von zwei oder mehreren davon durchgeführt. Die Reaktion wird zwischen 0°C und 80°C, vorzugsweise zwischen 20°C und 40°C durchgeführt. Ist die Acylierung vollständig, wird das Produkt durch Extraktion, Filtration, Chromatographie oder andere dem Fachmann bekannte Verfahren isoliert.

[0527] Die allgemeine Vorgehensweise (A) wird im folgenden Beispiel veranschaulicht:

0102-0000-1020 Beispiel 9 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

1H-Benzotriazol-5-carbonsäurephenylamid



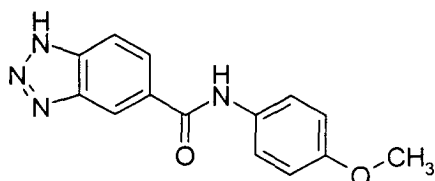
[0528] Benzotriazol-5-carbonsäure (856 mg), HOAt (715 mg) und EDAC (1,00 g) wurden in DMF (17,5 ml) gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 1 Stunde gerührt. Ein aliquoter Teil von 0,5 ml dieses Gemischs wurde Anilin (13,7 µl, 0,15 mmol) zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 16 Stunden kräftig geschüttelt. 1 N Salzsäure (2 ml) und Ethylacetat (1 ml) wurden zugesetzt, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 2 Stunden kräftig geschüttelt. Die organische Phase wurde isoliert und im Vakuum eingeeengt, um die Titelverbindung, zu erhalten.

HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 239 (M+1); Rt = 3,93 Min.

[0529] Die Verbindungen in den folgenden Beispielen wurden auf die gleiche Weise hergestellt. Wahlweise können die Verbindungen durch Filtration oder durch Chromatographie isoliert werden.

0102-0000-1019 Beispiel 10 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

1H-Benzotriazol-5-carbonsäure(4-methoxyphenyl)amid

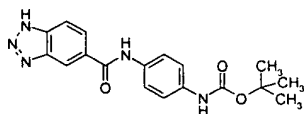


HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 269 (M+1) & 291 (M+23); Rt = 2,41 Min.

HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 239 (M+1); Rt = 3,93 Min.

0102-0000-1021 Beispiel 11 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

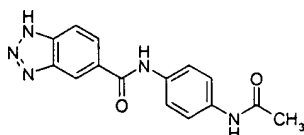
{4-[(1H-Benzotriazol-5-carbonyl)amino]phenyl}carbaminsäure-tert-butylester



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 354 (M+1); Rt = 4,58 Min.

0102-0000-1022 Beispiel 12 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

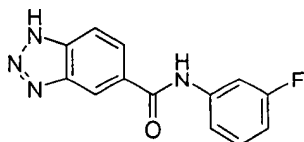
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure(4-acetylaminophenyl)amid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 296 (M+1); Rt = 3,32 Min.

0102-0000-1023 Beispiel 13 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

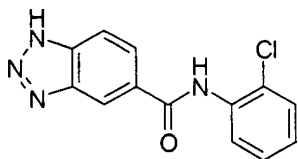
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure(3-fluorphenyl)amid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 257 (M+1); Rt = 4,33 Min.

0102-0000-1024 Beispiel 14 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

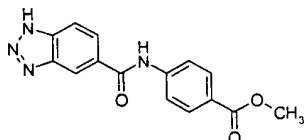
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure(2-chlorphenyl)amid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 273 (M+1); Rt = 4,18 Min.

0102-0000-1025 Beispiel 15 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

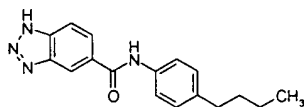
4-[(1H-Benzotriazol-5-carbonyl)amino]benzoesäuremethylester



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 297 (M+1); Rt: 2,60 Min. HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 297 (M+1); Rt = 4,30 Min.

0102-0000-1026 Beispiel 16 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

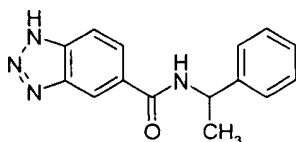
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure(4-butylphenyl)amid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 295 (M+1); Rt = 5,80 Min.

0102-0000-1027 Beispiel 17 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

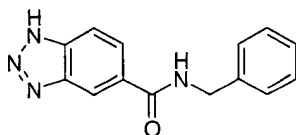
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure(1-phenylethyl)amid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 267 (M+1); Rt = 4,08 Min.

0102-0000-1028 Beispiel 18 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

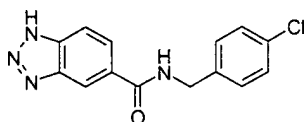
1H-Benzotriazol-5-carbonsäurebenzylamid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 253 (M+1); Rt = 3,88 Min.

0102-0000-1029 Beispiel 19 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

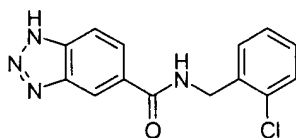
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure-4-chlorbenzylamid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 287 (M+1); Rt = 4,40 Min.

0102-0000-1030 Beispiel 20 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

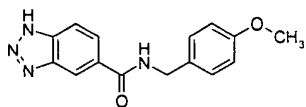
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure-2-chlorbenzylamid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 287 (M+1); Rt = 4,25 Min.

0102-0000-1031 Beispiel 21 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

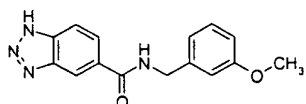
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure-4-methoxybenzylamid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 283 (M+1); Rt = 3,93 Min.

0102-0000-1032 Beispiel 22 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

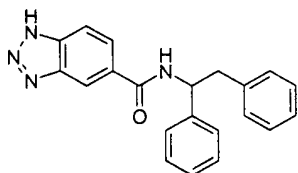
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure-3-methoxybenzylamid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 283 (M+1); Rt = 3,97 Min.

0102-0000-1033 Beispiel 23 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

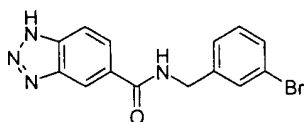
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure(1,2-diphenylethyl)amid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 343 (M+1); Rt = 5,05 Min.

0102-0000-1034 Beispiel 24 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

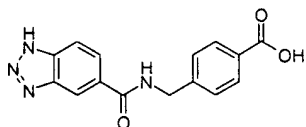
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure-3-brombenzylamid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 331 (M+1); Rt = 4,45 Min.

0102-0000-1035 Beispiel 25 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

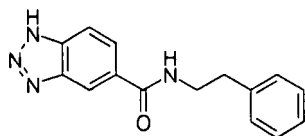
4-[[[1H-Benzotriazol-5-carbonyl)amino]methyl]benzoesäure



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 297 (M+1); Rt = 3,35 Min.

0102-0000-1036 Beispiel 26 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

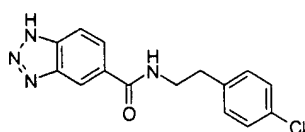
1H-Benzotriazol-5-carbonsäurephenethylamid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 267 (M+1); Rt = 4,08 Min.

0102-0000-1037 Beispiel 27 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

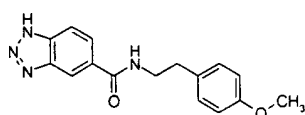
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure[2-(4-chlorphenyl)ethyl]amid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 301 (M+1); Rt = 4,50 Min.

0102-0000-1038 Beispiel 28 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

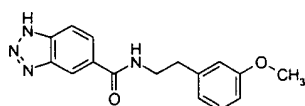
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]amid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 297 (M+1); Rt = 4,15 Min.

0102-0000-1039 Beispiel 29 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

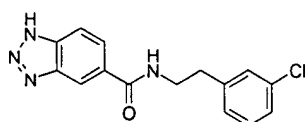
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]amid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 297 (M+1); Rt = 4,13 Min.

0102-0000-1040 Beispiel 30 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

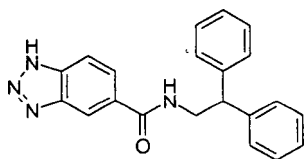
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure[2-(3-chlorphenyl)ethyl]amid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 301 (M+1); Rt = 4,55 Min.

0102-0000-1041 Beispiel 31 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

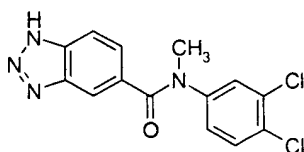
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure(2,2-diphenylethyl)amid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 343 (M+1); Rt = 5,00 Min.

0102-0000-1042 Beispiel 32 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

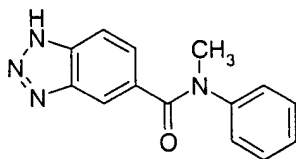
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure(3,4-dichlorphenyl)methylamid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 321 (M+1); Rt = 4,67 Min.

0102-0000-1043 Beispiel 33 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

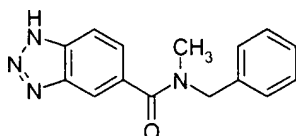
1H-Benzotriazol-5-carbonsäuremethylphenylamid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 253 (M+1); Rt = 3,82 Min.

0102-0000-1044 Beispiel 34 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

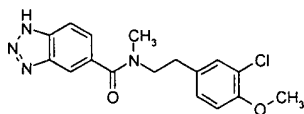
1H-Benzotriazol-5-carbonsäurebenzylmethylamid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 267 (M+1); Rt = 4,05 Min.

0102-0000-1045 Beispiel 35 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

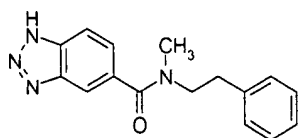
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure[2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)ethyl]methylamid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 345 (M+1); Rt = 4,37 Min.

0102-0000-1046 Beispiel 36 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

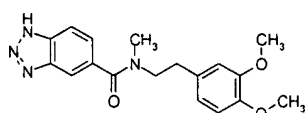
1H-Benzotriazol-5-carbonsäuremethylphenethylamid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 281 (M+1); Rt = 4,15 Min.

0102-0000-1047 Beispiel 37 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

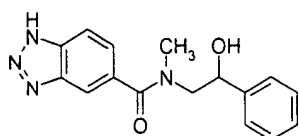
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]methyamid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 341 (M+1); Rt = 3,78 Min.

0102-0000-1048 Beispiel 38 (Allgemeine Vorgehensweise (A))PEM

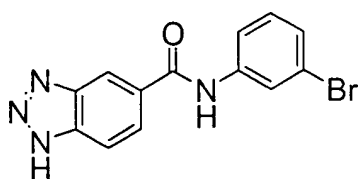
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure(2-hydroxy-2-phenylethyl)methyamid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 297 (M+1); Rt = 3,48 Min.

Beispiel 39 (Allgemeine Vorgehensweise (A))

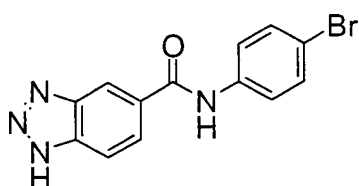
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure(3-bromphenyl)amid



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 317 (M+1); Rt = 3,19 Min.

Beispiel 40 (Allgemeine Vorgehensweise (A))

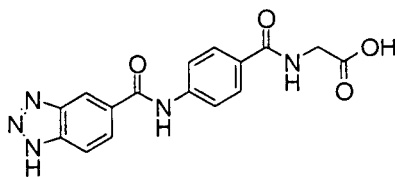
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure(4-bromphenyl)amid



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 317 (M+1); Rt = 3,18 Min.

Beispiel 41 (Allgemeine Vorgehensweise (A))

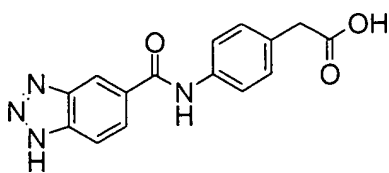
{4-[(1H-Benzotriazol-5-carbonyl)amino]benzoylamino}essigsäure



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 340 (M+1); Rt = 1,71 Min.

Beispiel 42 (Allgemeine Vorgehensweise (A))

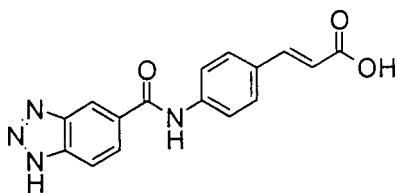
{4-[(1H-Benzotriazol-5-carbonyl)amino]phenyl}essigsäure



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 297 (M+1); Rt = 2,02 Min.

Beispiel 43 (Allgemeine Vorgehensweise (A))

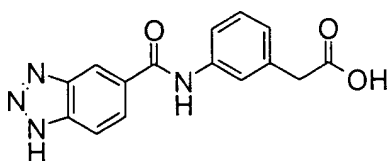
3-{4-[(1H-Benzotriazol-5-carbonyl)amino]phenyl}acrylsäure



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 309 (M+1); Rt = 3,19 Min.

Beispiel 44 (Allgemeine Vorgehensweise (A))

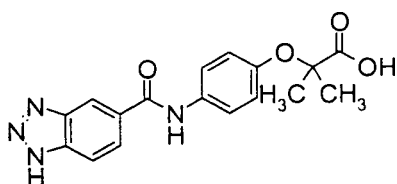
{3-[(1H-Benzotriazol-5-carbonyl)amino]phenyl}essigsäure



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 297 (M+1); Rt = 2,10 Min.

Beispiel 45 (Allgemeine Vorgehensweise (A))

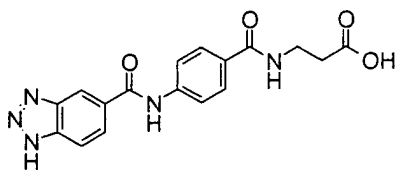
2-{4-[(1H-Benzotriazol-5-carbonyl)amino]phenoxy}-2-methylpropionsäure



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 341 (M+1); Rt = 2,42 Min.

Beispiel 46 (Allgemeine Vorgehensweise (A))

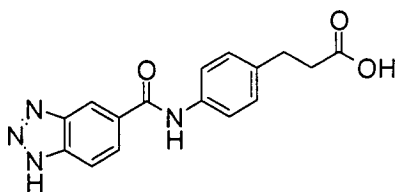
3-{4-[(1H-Benzotriazol-5-carbonyl)amino]benzoylamino}propionsäure



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 354 (M+1); Rt = 1,78 Min.

Beispiel 47 (Allgemeine Vorgehensweise (A))

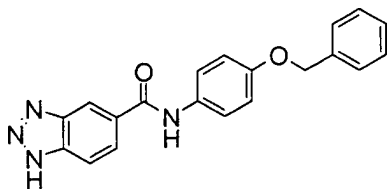
3-{4-[(1H-Benzotriazol-5-carbonyl)amino]phenyl}propionsäure



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 311 (M+1); Rt = 2,20 Min.

Beispiel 48 (Allgemeine Vorgehensweise (A))

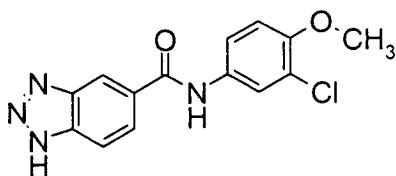
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure(4-benzyloxyphenyl)amid



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 345 (M+1); Rt = 3,60 Min.

Beispiel 49 (Allgemeine Vorgehensweise (A))

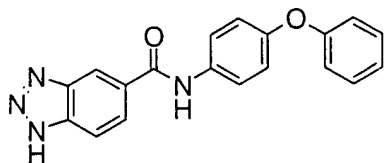
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure(3-chlor-4-methoxyphenyl)amid



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 303 (M+1); Rt = 2,88 Min.

Beispiel 50 (Allgemeine Vorgehensweise (A))

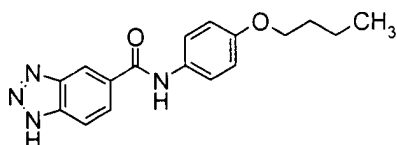
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure(4-phenoxphenyl)amid



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 331 (M+1); Rt = 3,62 Min.

Beispiel 51 (Allgemeine Vorgehensweise (A))

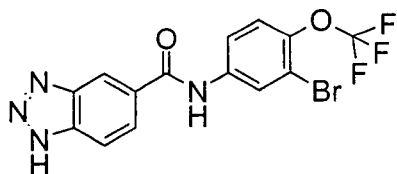
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure(4-butoxyphenyl)amid



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 311 (M+1); Rt = 3,59 Min.

Beispiel 52 (Allgemeine Vorgehensweise (A))

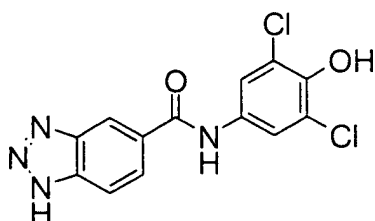
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure(3-brom-4-trifluormethoxyphenyl)amid



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 402 (M+1); Rt = 3,93 Min.

Beispiel 53 (Allgemeine Vorgehensweise (A))

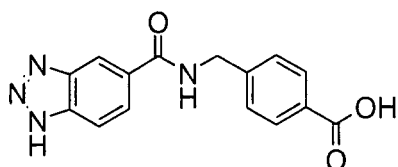
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure(3,5-dichlor-4-hydroxyphenyl)amid



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 323 (M+1); Rt = 2,57 Min.

Beispiel 54 (Allgemeine Vorgehensweise (A))

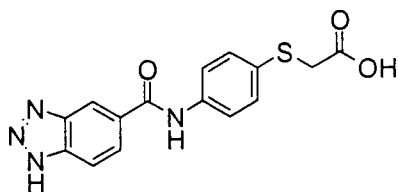
4-[[1H-Benzotriazol-5-carbonyl)amino]methyl}benzoesäure



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 297 (M+1); Rt = 1,86 Min.

Beispiel 55 (Allgemeine Vorgehensweise (A))

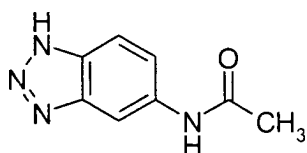
{4-[(1H-Benzotriazol-5-carbonyl)amino]phenylsulfanyl}essigsäure



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 329 (M+1); Rt = 2,34 Min.

Beispiel 56

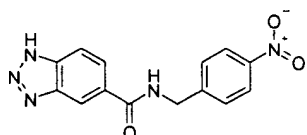
N-(1H-Benzotriazol-5-yl)acetamid



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 177 (M+1); Rt = 0,84 Min.

Beispiel 57 (Allgemeine Vorgehensweise (A))

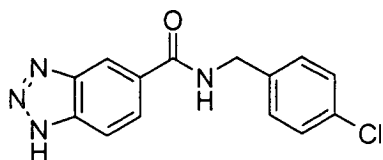
1H-Benzotriazol-5-carbonsäure-4-nitrobenzylamid



[0530] Die folgende Verbindung wird gemäß der wie nachstehend beschriebenen allgemeinen Vorgehensweise (N) hergestellt:

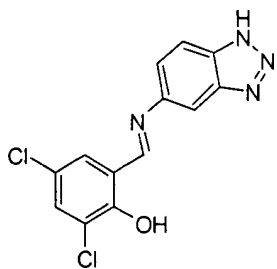
Beispiel 58 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

1H-Benzotriazol-5-carbonsäure-4-chlorbenzylamid

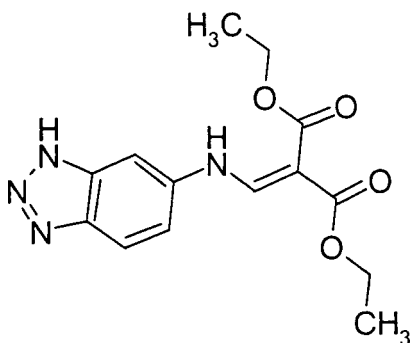


HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 287 (M+1); Rt = 4,40 Min.

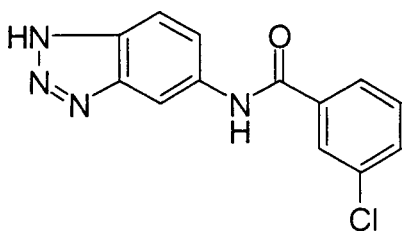
Beispiel 59 2-[(1H-Benzotriazol-5-ylimino)methyl]-4,6-dichlorphenol



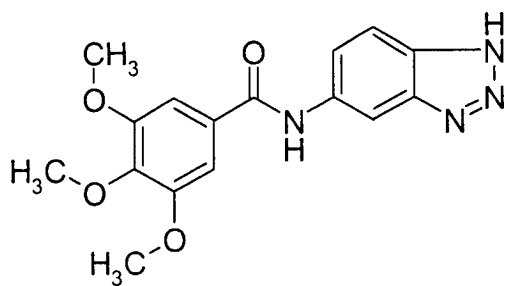
Beispiel 60 Diethyl-2-[(1H-benzotriazol-6-ylamino)methyliden]malonat



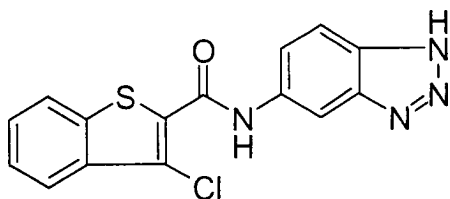
Beispiel 61 N1-(1H-Benzotriazol-5-yl)-3-chlorbenzamid



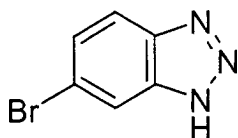
Beispiel 62 N1-(1H-Benzotriazol-5-yl)-3,4,5-trimethoxybenzamid



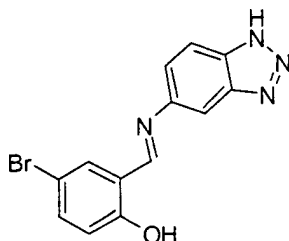
Beispiel 63 N2-(1H-Benzotriazol-5-yl)-3-chlorbenzo[b]thiophen-2-carboxamid



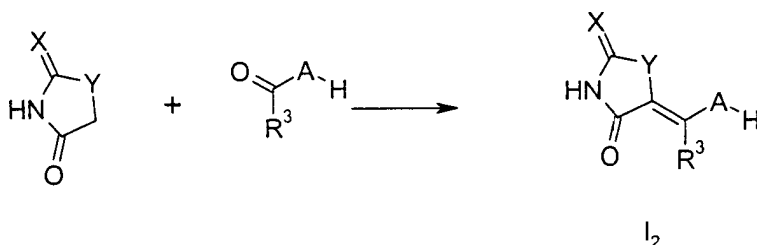
Beispiel 64 6-Bromo-1H-benzotriazol



Beispiel 65 2-[(1H-Benzotriazol-5-ylimino)methyl]-4-bromphenol



Allgemeine Vorgehensweise (B) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I₂:



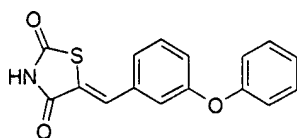
wobei X, Y, A und R³ wie vorstehend definiert sind und A wahlweise substituiert ist mit bis zu vier wie vorstehend definierten Substituenten R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰.

[0531] Die chemischen Vorgänge sind bekannt (z. B. Lohray et al., J. Med. Chem., 1999, 42, 2569–81) und werden im Allgemeinen durch Umsetzen einer Carbonylverbindung (Aldehyd oder Keton) mit dem heterocyclischen Ring (z. B. Thiazolidin-2,4-dion (X = O; Y = S), Rhodanin (X = Y = S) und Hydantoin (X = O; Y = NH)) in Gegenwart einer Base wie Natriumacetat, Kaliumacetat, Ammoniumacetat, Piperidiniumbenzoat oder eines Amins (z. B. Piperidin, Triethylamin und dergleichen) in einem Lösungsmittel (z. B. Essigsäure, Ethanol, Methanol, DMSO, DMF, NMP, Toluol, Benzol) oder in einem Gemisch aus zwei oder mehr dieser Lösungsmittel durchgeführt. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur, am häufigsten am oder nahe am Siedepunkt des Gemischs durchgeführt. Wahlweise kann eine azeotrope Entfernung des gebildeten Wassers durchgeführt werden.

[0532] Diese allgemeine Vorgehensweise (B) wird im folgenden Beispiel veranschaulicht:

Beispiel 66 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

5-(3-Phenorybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



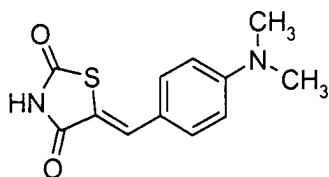
[0533] Eine Lösung von Thiazolidin-2,4-dion (90%ig, 78 mg, 0,6 mmol) und Ammoniumacetat (92 mg, 1,2 mmol) in Essigsäure (1 ml) wurde zu 3-Phenoxybenzaldehyd (52 µL, 0,6 mmol) zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde bei 115°C für eine Dauer von 16 Stunden geschüttelt. Nach Abkühlen wurde das Gemisch im Vakuum eingeeengt, um die Titelverbindung zu erhalten.
HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 298 (M+1); Rt = 4,54 Min.

[0534] Die Verbindungen in den folgenden Beispielen wurden auf die gleiche Weise hergestellt. Wahlweise können die Verbindungen durch Filtration und Waschen mit Wasser, Ethanol und/oder Heptan statt Einengung

im Vakuum gereinigt werden. Auch können die Verbindungen wahlweise durch Waschen mit Ethanol, Wasser und/oder Heptan oder durch Chromatographie wie präparative HPLC gereinigt werden.

Beispiel 67 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

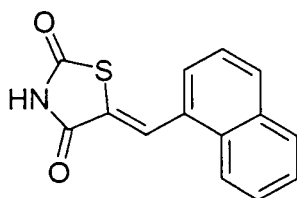
5-(4-Dimethylaminobenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 249 (M+1); Rt = 4,90 Min.

Beispiel 68 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

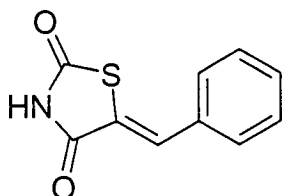
5-Naphthalin-1-ylmethylenethiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 256 (M+1); Rt = 4,16 Min.

Beispiel 69 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

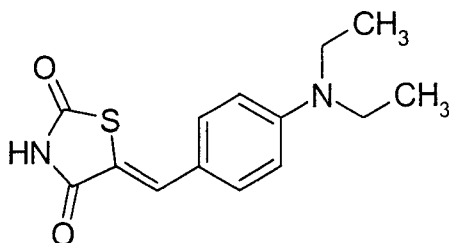
5-Benzyliden-thiazolidin-2,4-dion



HP LC-MS (Verfahren A): m/z: 206 (M+1); Rt = 4,87 Min.

Beispiel 70 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

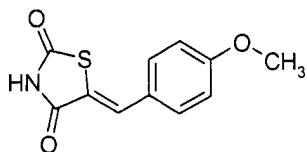
5-(4-Diethylaminobenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 277 (M+1); Rt = 4,73 Min.

Beispiel 71 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

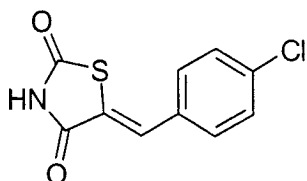
5-(4-Methoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 263 (M+1); Rt = 4,90 Min.

Beispiel 72 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

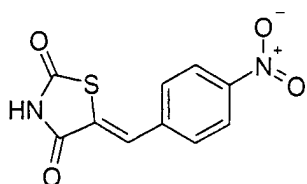
5-(4-Chloro-benzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 240 (M+1); Rt = 5,53 Min.

Beispiel 73 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

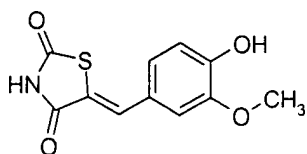
5-(4-Nitrobenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 251 (M+1); Rt = 4,87 Min.

Beispiel 74 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

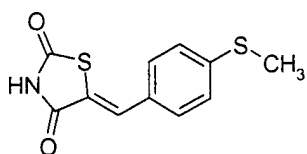
5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 252 (M+1); Rt = 4,07 Min.

Beispiel 75 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

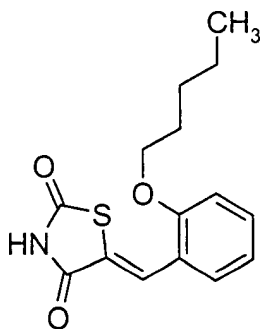
5-(4-Methylsulfanylbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 252 (M+1); Rt = 5,43 Min.

Beispiel 76 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

5-(2-Pentyloxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion

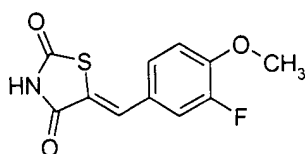


HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 292 (M+1); Rt = 4,75 Min.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0,90 (3H, t), 1,39 (4H, m), 1,77 (2H, p), 4,08 (2H, t), 7,08 (1H, t), 7,14 (1H, d), 7,43 (2H, m), 8,03 (1H, s), 12,6 (1H, bs).

Beispiel 77 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

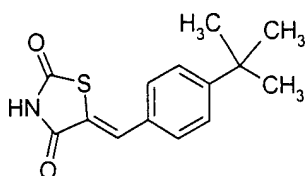
5-(3-Fluor-4-methoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 354 (M+1); Rt = 4,97 Min.

Beispiel 78 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

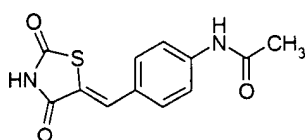
5-(4-tert-Butylbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 262 (M+1); Rt = 6,70 Min.

Beispiel 79 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

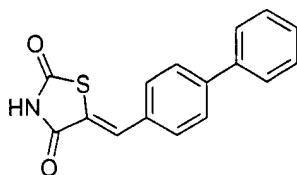
N-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenyl]acetamid



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 263 (M+1); Rt = 3,90 Min.

Beispiel 80 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

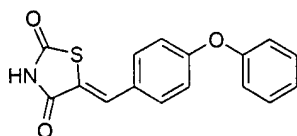
5-Biphenyl-4-ylmethylen-thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 282 (M+1); Rt = 4,52 Min.

Beispiel 81 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

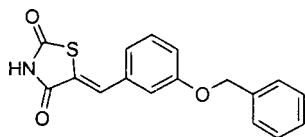
5-(4-Phenoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 298 (M+1); Rt = 6,50 Min.

Beispiel 82 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

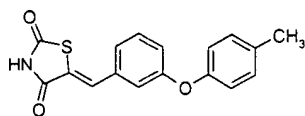
5-(3-Benzoyloxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 312 (M+1); Rt = 6,37 Min.

Beispiel 83 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

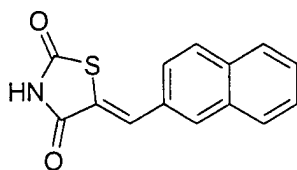
5-(3-p-Tolyloxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 312 (M+1); Rt = 6,87 Min.

Beispiel 84 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

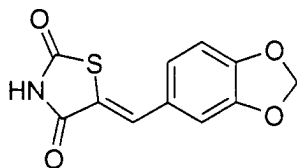
5-Naphthalin-2-ylmethylen-thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 256 (M+1); Rt = 4,15 Min.

Beispiel 85 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

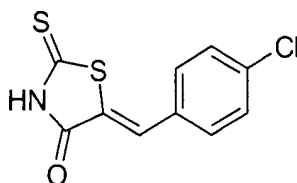
5-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethythiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 250 (M+1), Rt = 3,18 Min.

Beispiel 86 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

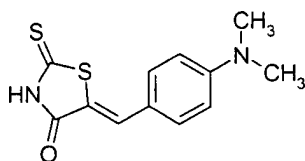
5-(4-Chlorbenzyliden)-2-thioxothiazolidin-4-on



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 256 (M+1); Rt = 4,51 Min.

Beispiel 87 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

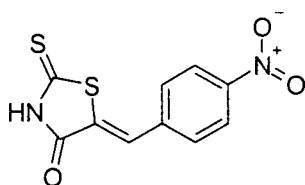
5-(4-Dimethylaminobenzyliden)-2-thioxothiazolidin-4-on



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 265 (M+1); Rt = 5,66 Min.

Beispiel 88 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

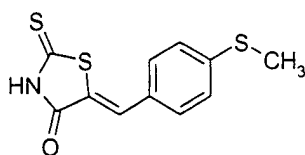
5-(4-Nitrobenzyliden)-2-thioxothiazolidin-4-on



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 267 (M+1); Rt = 3,94 Min.

Beispiel 89 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

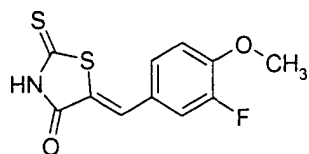
5-(4-Methylsulfanylbenezyliden)-2-thioxothiazolidin-4-on



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 268 (M+1); Rt = 6,39 Min.

Beispiel 90 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

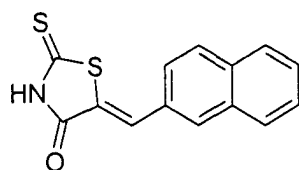
5-(3-Fluor-4-methoxybenzyliden)-2-thioxothiazolidin-4-on



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 270 (M+1); Rt = 5,52 Min.

Beispiel 91 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

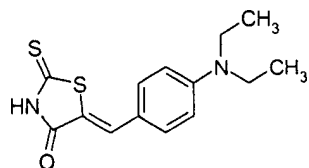
5-Naphthalin-2-ylmethyliden-2-thioxothiazolidin-4-on



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 272 (M+1); Rt = 6,75 Min.

Beispiel 92 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

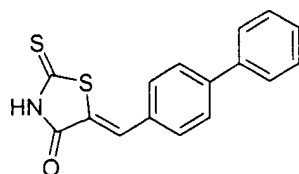
5-(4-Diethylaminobenzyliden)-2-thioxothiazolidin-4-on



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 293 (M+1); Rt = 5,99 Min.

Beispiel 93 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

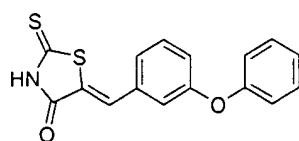
5-Biphenyl-4-ylmethyliden-2-thioxothiazolidin-4-on



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 298 (M+1); Rt = 7,03 Min.

Beispiel 94 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

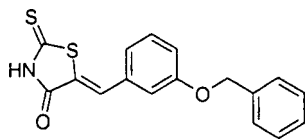
5-(3-Phenoxybenzyliden)-2-thioxothiazolidin-4-on



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 314 (M+1); Rt = 6,89 Min.

Beispiel 95 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

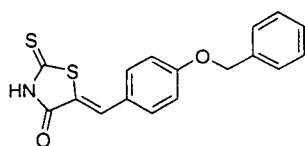
5-(3-Benzoyloxybenzyliden)-2-thioxothiazolidin-4-on



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 328 (M+1); Rt = 6,95 Min.

Beispiel 96 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

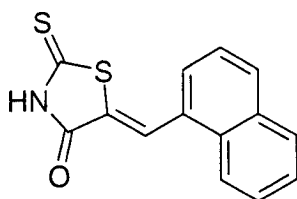
5-(4-Benzoyloxybenzyliden)-2-thioxothiazolidin-4-on



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 328 (M+1); RT = 6,89 Min.

Beispiel 97 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

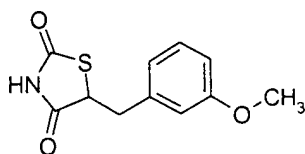
5-Naphthalin-1-ylmethyliden-2-thioxothiazolidin-4-on



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 272 (M+1); Rt = 6,43 Min.

Beispiel 98 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

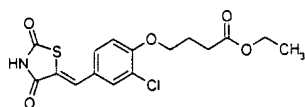
5-(3-Methoxybenzyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 236 (M+1); Rt = 3,05 Min.

Beispiel 99 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

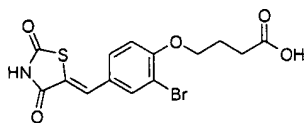
4-[2-Chlor-4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]buttersäureethylester



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 392 (M+23), Rt = 4,32 Min.

Beispiel 100 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

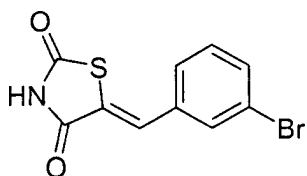
4-[2-Brom-4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]buttersäure



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 410 (M+23); Rt = 3,35 Min.

Beispiel 101 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

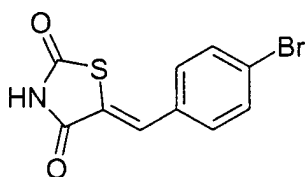
5-(3-Brombenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 285 (M+1); Rt = 4,01 Min.

Beispiel 102 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

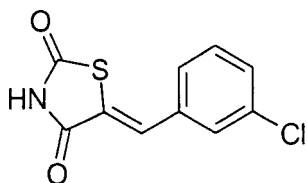
5-(4-Brombenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 285 (M+1); Rt = 4,05 Min.

Beispiel 103 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

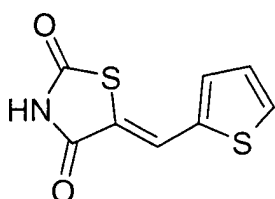
5-(3-Chlorbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 240 (M+1); Rt = 3,91 Min.

Beispiel 104 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

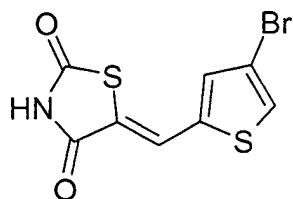
5-Thiophen-2-ylmethylen-thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 212 (M+1); Rt = 3,09 Min.

Beispiel 105 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

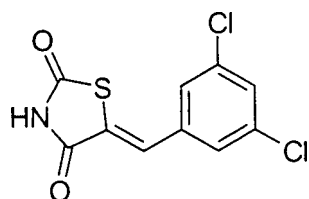
5-(4-Bromthiophen-2-ylmethylen)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 291 (M+1); Rt = 3,85 Min.

Beispiel 106 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

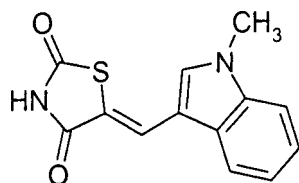
5-(3,5-Dichlorbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 274 (M+1); Rt = 4,52 Min.

Beispiel 107 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

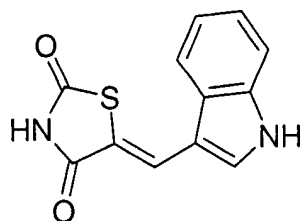
5-(1-Methyl-1H-indol-3-ylmethylen)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 259 (M+1); Rt = 3,55 Min.

Beispiel 108 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

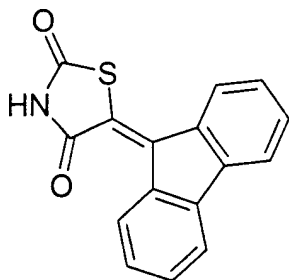
5-(1H-Indol-3-ylmethylen)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 245 (M+1); Rt = 2,73 Min.

Beispiel 109 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

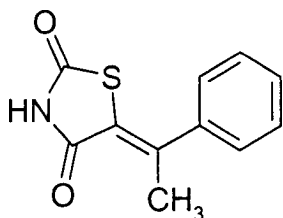
5-Fluoren-9-ylidenthiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 280 (M+1); Rt = 4,34 Min.

Beispiel 110 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

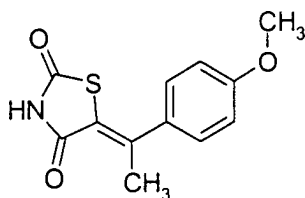
5-(1-Phenylethyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 220 (M+1); Rt = 3,38 Min.

Beispiel 111 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

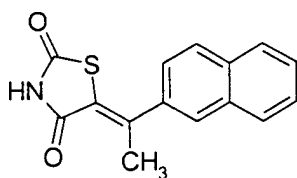
5-[1-(4-Methoxyphenyl)ethyliden]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 250 (M+1); Rt = 3,55 Min.

Beispiel 112 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

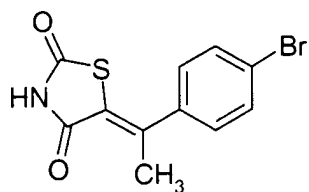
5-(1-Naphthalin-2-yl-ethyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 270 (M+1); Rt = 4,30 Min.

Beispiel 113 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

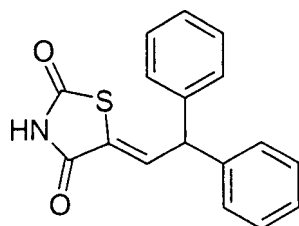
5-[1-(4-Bromphenyl)ethyliden]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 300 (M+1); Rt = 4,18 Min.

Beispiel 114 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

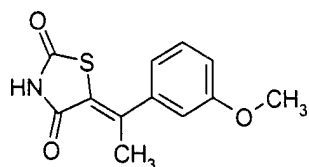
5-(2,2-Diphenylethyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 296 (M+1); Rt = 4,49 Min.

Beispiel 115 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

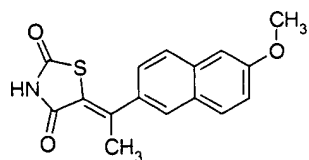
5-[1-(3-Methoxyphenyl)ethyliden]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 250 (M+1); Rt = 3,60 Min.

Beispiel 116 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

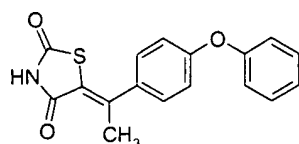
5-[1-(6-Methoxynaphthalin-2-yl)ethyliden]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 300 (M+1); Rt = 4,26 Min.

Beispiel 117 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

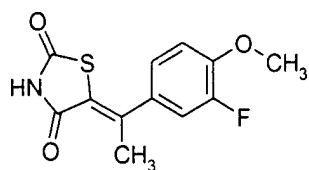
5-[1-(4-Phenoxyphenyl)ethyliden]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 312 (M+1); Rt = 4,68 Min.

Beispiel 118 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

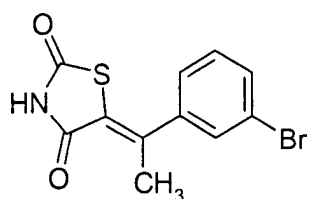
5-[1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)ethyliden]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 268 (M+1); Rt = 3,58 Min.

Beispiel 119 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

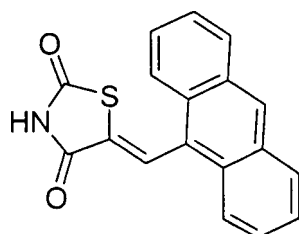
5-[1-(3-Bromphenyl)ethyliden]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 300 (M+1); Rt = 4,13 Min.

Beispiel 120 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

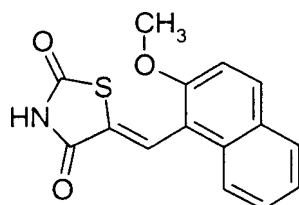
5-Anthracen-9-ylmethylen-thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 306 (M+1); Rt = 4,64 Min.

Beispiel 121 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

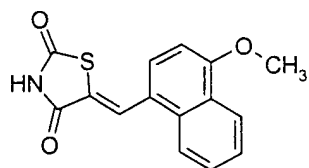
5-(2-Methoxynaphthalin-1-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 286 (M+1); Rt = 4,02 Min.

Beispiel 122 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

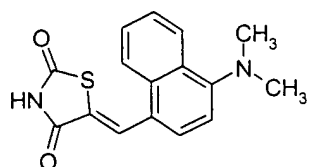
5-(4-Methoxynaphthalin-1-ylmethylen)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 286 (M+1); Rt = 4,31 Min.

Beispiel 123 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

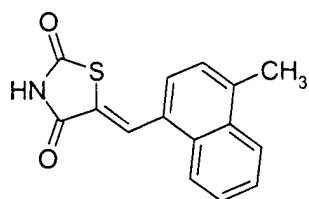
5-(4-Dimethylaminonaphthalin-1-ylmethylen)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 299 (M+1); Rt = 4,22 Min.

Beispiel 124 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

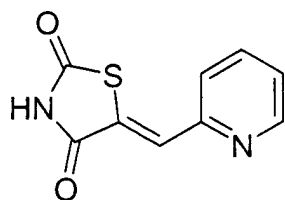
5-(4-Methylnaphthalin-1-ylmethylen)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 270 (M+1); Rt = 4,47 Min.

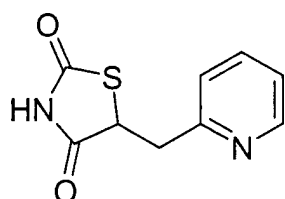
Beispiel 125 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

5-Pyridin-2-ylmethylthiazolidin-2,4-dion



Beispiel 126

5-Pyridin-2-ylmethylthiazolidin-2,4-dion



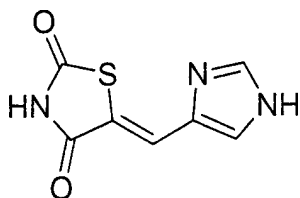
[0535] 5-Pyridin-2-ylmethylthiazolidin-2,4-dion (5 g) in Tetrahydrofuran (300 ml) wurde 10% Pd/C (1 g) zu-

gesetzt, und das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur für eine Dauer von 16 Stunden hydriert. Mehr 10% Pd/C (5 g) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde bei 50 psi für eine Dauer von 16 Stunden hydriert. Nach Filtration und Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie, eluierend mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Heptan (1:1), gereinigt. Dadurch wurde die Titelverbindung, (0,8 g, 16%) als Feststoff erhalten.

DSC: $R_f = 0,30$ (SiO_2 ; EtOAc: Heptan 1:1)

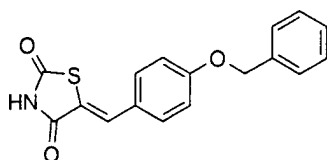
Beispiel 127 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

5-(1H-Imidazol-4-ylmethylen)thiazolidin-2,4-dion



Beispiel 128 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

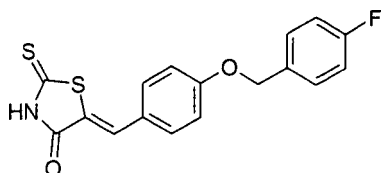
5-(4-Benzoyloxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z : 6,43 Min.; 99% (2A)

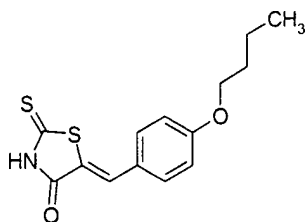
Beispiel 129 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

5-[4-(4-Fluorbenzyloxy)benzyliden]-2-thioxothiazolidin-4-on



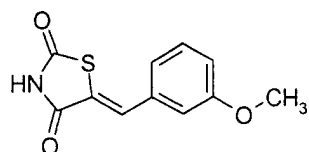
Beispiel 130 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

5-(4-Butoxybenzyliden)-2-thioxothiazolidin-4-on



Beispiel 131 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

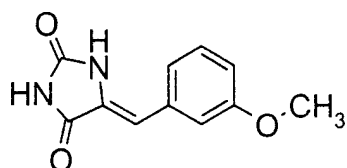
5-(3-Methoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 236 (M+1); Rt = 4,97 Min

Beispiel 132 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

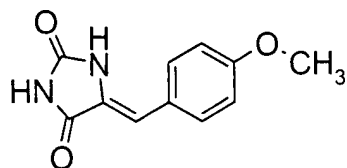
5-(3-Methoxybenzyliden)imidazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 219 (M+1); Rt = 2,43 Min.

Beispiel 133 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

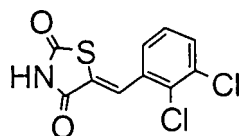
5-(4-Methoxybenzyliden)imidazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 219 (M+1); Rt = 2,38 Min.

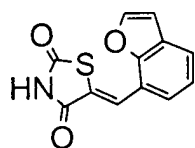
Beispiel 134 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

5-(2,3-Dichlorbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



Beispiel 135 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

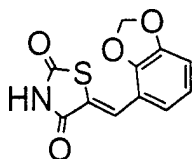
5-Benzofuran-7-ylmethylenthiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 247 (M+1); Rt = 4,57 Min.

Beispiel 136 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

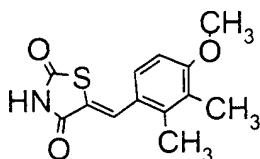
5-Benzo[1,3]dioxol-4-ylmethylthiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 250 (M+1); Rt = 4,00 Min.

Beispiel 137 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

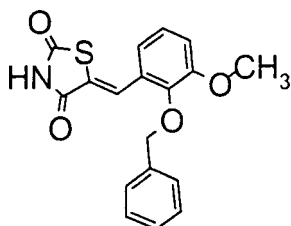
5-(4-Methoxy-2,3-dimethylbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 264 (M+1); Rt = 5,05 Min.

Beispiel 138 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

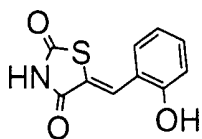
5-(2-Benzyloxy-3-methoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 342 (M+1); Rt = 5,14 Min.

Beispiel 139 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

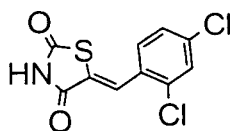
5-(2-Hydroxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 222 (M+1); Rt = 3,67 Min.

Beispiel 140 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

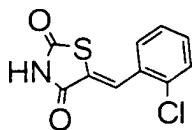
5-(2,4-Dichlorbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



¹H-NMR (DMSO-d₆): 7,60 (2H, "s"), 7,78 (1H, s), 7,82 (1H, s).

Beispiel 141 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

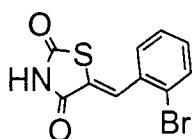
5-(2-Chlorbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 7,40 (1H, t), 7,46 (1H, t), 7,57 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,74 (1H, s).

Beispiel 142 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

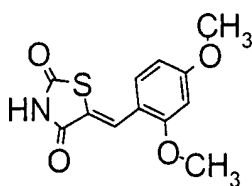
5-(2-Brombenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 7,33 (1H, t), 7,52 (1H, t), 7,60 (1H, d), 7,71 (1H, s), 7,77 (1H, d).

Beispiel 143 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

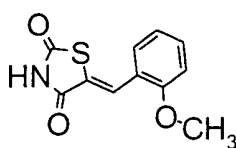
5-(2,4-Dimethoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 266 (M+1) R_t = 4,40 Min.

Beispiel 144 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

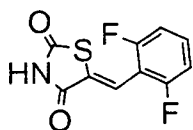
5-(2-Methoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 236 (M+1); R_t = 4,17 Min.

Beispiel 145 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

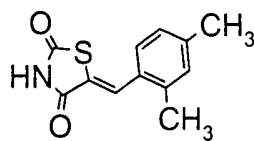
5-(2,6-Difluorbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 242 (M+1); R_t = 4,30 Min.

Beispiel 146 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

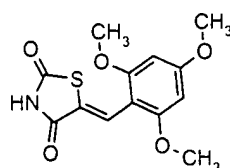
5-(2,4-Dimethylbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 234 (M+1); Rt = 5,00 Min.

Beispiel 147 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

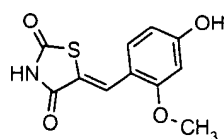
5-(2,4,6-Trimethoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 296 (M+1); Rt = 4,27 Min.

Beispiel 148 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

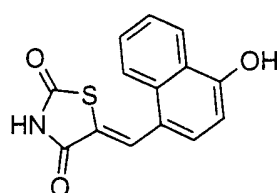
5-(4-Hydroxy-2-methoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 252 (M+1); Rt = 3,64 Min.

Beispiel 149 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

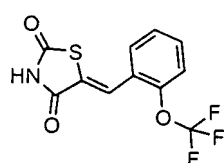
5-(4-Hydroxynaphthalin-1-ylmethyliden)thiazolidin-2,4-dion



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 7,04 (1H, d), 7,57 (2H, m), 7,67 (1H, t), 8,11 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,39 (1H, s), 11,1 (1H, s), 12,5 (1H, bs). HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 272 (M+1); Rt = 3,44 Min.

Beispiel 150 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

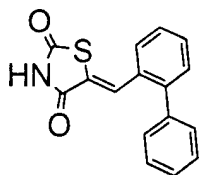
5-(2-Trifluormethoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 290 (M+1); Rt = 4,94 Min.

Beispiel 151 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

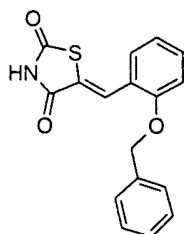
5-Biphenyl-2-ylmethylen-thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 282 (M+1); Rt = 5,17 Min.

Beispiel 152 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

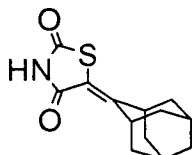
5-(2-Benzyloxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 312 (M+1); Rt = 5,40 Min.

Beispiel 153 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

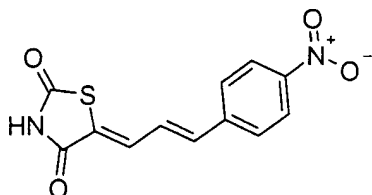
5-Adamantan-2-ylidenthiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 250 (M+1); Rt = 4,30 Min.

Beispiel 154 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

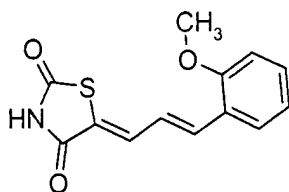
5-[3-(4-Nitrophenyl)allyliden]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 277 (M+1); Rt = 3,63 Min.

Beispiel 155 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

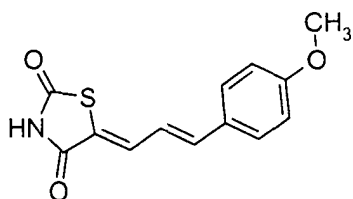
5-[3-(2-Methoxyphenyl)allyliden]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 262 (M+1); Rt = 3,81 Min.

Beispiel 156 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

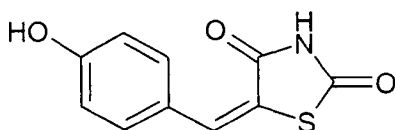
5-[3-(4-Methoxyphenyl)allyliden]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 262 (M+1); Rt = 3,67 Min.

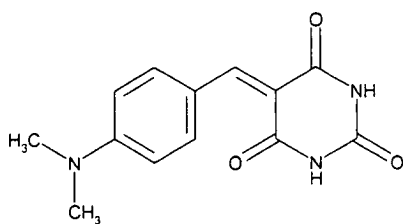
Beispiel 157 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

5-(4-Hydroxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



Beispiel 158 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

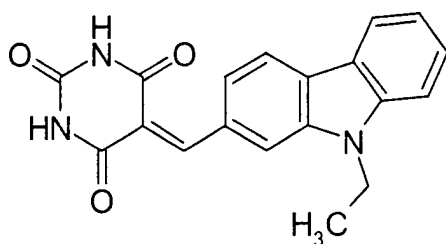
5-(4-Dimethylaminobenzyliden)pyrimidin-2,4,6-trion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 260 (M+1) Rt = 2,16 Min.

Beispiel 159 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

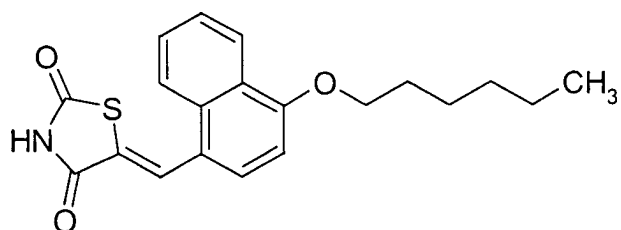
5-(9-Ethyl-9H-carbazol-2-ylmethyliden)pyrimidin-2,4,6-trion



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 334$ (M+1); $R_t = 3,55$ Min.

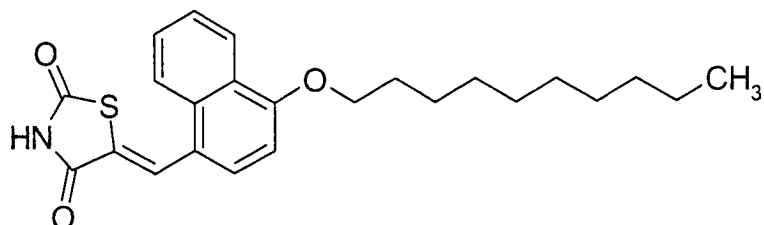
Beispiel 160 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

5-(4-Hexyloxynaphthalin-1-ylmethylenthiazolidin-2,4-dion

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 356$ (M+1); $R_t = 5,75$ Min.

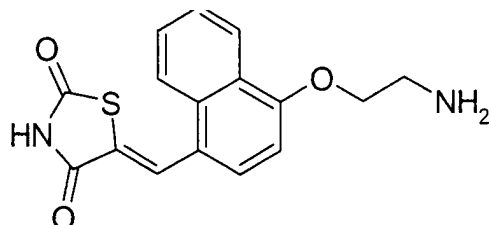
Beispiel 161 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

5-(4-Decyloxynaphthalin-1-ylmethylenthiazolidin-2,4-dion

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 412$ (M+1); $R_t = 6,44$ Min.

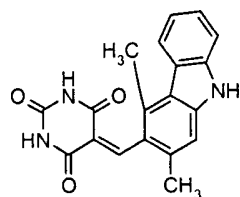
Beispiel 162 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

5-[4-(2-Aminoethoxy)naphthalin-1-ylmethylenthiazolidin-2,4-dion

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 315$ (M+1); $R_t = 3,24$ Min.

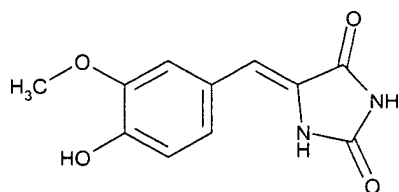
Beispiel 163 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

5-(2,4-Dimethyl-9H-carbazol-3-ylmethylenthiazolidin-2,4,6-trion

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 334$ (M+1); $R_t = 3,14$ Min.

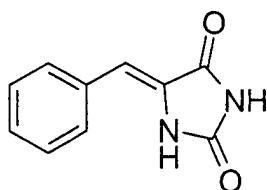
Beispiel 164 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

4-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidin)hydantoin

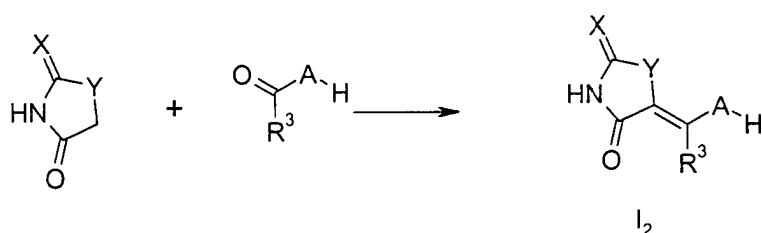


Beispiel 165 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

5-Benzylidenhydantoin



Allgemeine Vorgehensweise (C) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I₂:

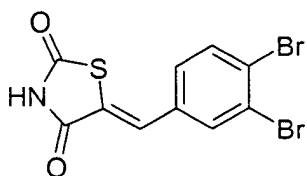


wobei X, Y, A und R³ wie vorstehend definiert sind und A wahlweise substituiert ist mit bis zu vier wie vorstehend definierten Substituenten R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰.

[0536] Diese allgemeine Vorgehensweise (C) gleicht ziemlich der allgemeinen Vorgehensweise (B) und wird im folgenden Beispiel veranschaulicht:

Beispiel 166 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

5-(3,4-Dibrombenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



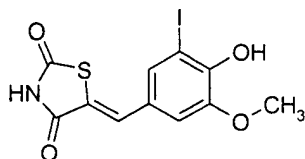
[0537] Ein Gemisch aus Thiazolidin-2,4-dion (90%, 65 mg, 0,5 mmol), 3,4-Dibrombenzaldehyd (132 mg, 0,5 mmol) und Piperidin (247 μ L, 2,5 mmol) wurde in Essigsäure (2 ml) bei 110°C für eine Dauer von 16 Stunden geschüttelt. Nach Abkühlen wurde das Gemisch im Vakuum zur Trockene eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Wasser geschüttelt, zentrifugiert und der Überstand verworfen. Anschließend wurde der Rückstand weiter zur Trockene eingedampft, um die Titelverbindung zu erhalten.

¹H-NMR (Aceton-d₆): δ_{H} 7,99 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (d, 1H); HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 364 (M+1); Rt = 4,31 Min.

[0538] Die Verbindungen in den folgenden Beispielen wurden auf die gleiche Weise hergestellt. Wahlweise können die Verbindungen durch Filtration und Waschen mit Wasser statt Einengen im Vakuum weiter gereinigt werden. Auch können die Verbindungen wahlweise durch Waschen mit Wasser, Ethanol und/oder Heptan oder durch präparative HPLC gereinigt werden.

Beispiel 167 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

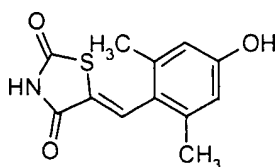
5-(4-Hydroxy-3-iod-5-methoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



Schmp. = 256°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ = 12,5 (s, breit, 1H), 10,5 (s, breit, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,19 (d, 1H) 3,88 (s, 3H), $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ_{C} = 168,0, 167,7, 149,0, 147,4, 133,0, 131,2, 126,7, 121,2, 113,5, 85,5, 56,5; HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 378 (M+1); Rt = 3,21 Min.

Beispiel 168 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

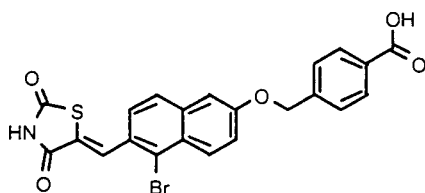
5-(4-Hydroxy-2,6-dimethylbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 250 (M+1); Rt = 2,45 Min.

Beispiel 169 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

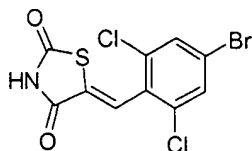
4-[5-Brom-6-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-2-yloxymethyl]benzoesäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 506 (M+23); Rt = 4,27 Min.

Beispiel 170 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

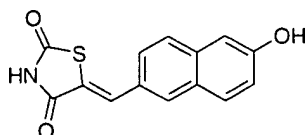
5-(4-Brom-2,6-dichlorbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 354 (M+1); Rt = 4,36 Min.

Beispiel 171 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

5-(6-Hydroxy-2-naphthylmethylen)thiazolidin-2,4-dion



Schmp. 310–314°C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ_{H} = 12,5 (s, breit, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,90–7,78 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,20–7,12 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): δ_{C} = 166,2, 165,8, 155,4, 133,3, 130,1, 129,1, 128,6, 125,4, 125,3, 125,1, 124,3, 120,0, 117,8, 106,8; HPLC-MS (Verfahren A): m/z : 272 ($\text{M}+1$); R_t = 3,12 Min.

Herstellung des Ausgangsmaterials 6-Hydroxy-2-naphtalincarbaldehyd:

[0539] 6-Cyano-2-naphtalincarbaldehyd (1,0 g, 5,9 mmol) wurde in trockenem Hexan (15 ml) unter Stickstoff gelöst. Die Lösung wurde auf -60°C abgekühlt, und eine Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH) (15 ml, 1 M in Hexan) zugetropft. Nach der Zugabe wurde die Lösung bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Gesättigte Ammoniumchloridlösung (20 ml) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 20 Min. gerührt, anschließend wurde wässrige H_2SO_4 (10%ige Lösung, 15 ml) zugesetzt, gefolgt von Wasser, bis das gesamte Salz gelöst war. Die erhaltene Lösung wurde mit Ethylacetat (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet, zur Trockene eingedampft, um 0,89 g 6-Hydroxy-2-naphtalincarbaldehyd zu erhalten.

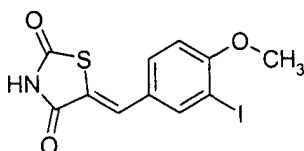
Schmp.: 153,5–156,5°C; HPLC-MS (Verfahren A): m/z : 173 ($\text{M}+1$); R_t = 2,67 Min.; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ_{H} = 10,32 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,42 (s, breit, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,82–7,78 (m, 2H), 7,23–7,18 (m, 2H).

Alternative Herstellung von 6-Hydroxy-2-naphtalincarbaldehyd:

[0540] Einem gekühlten Gemisch aus 6-Brom-2-hydroxynaphthalin (25,3 g, 0,113 mol) in THF (600 ml) bei -78°C wurde $n\text{-BuLi}$ (2,5 M, 100 ml, 0,250 mol) zugetropft. Das Gemisch wurde gelb, und die Temperatur stieg auf -64°C an. Nach ca. 5 Min. entstand eine Suspension. Nach der Zugabe wurde das Gemisch bei -78°C gehalten. Nach 20 Minuten wurde eine Lösung von DMF (28,9 ml, 0,373 mol) in THF (100 ml) über eine Dauer von 20 Minuten zugesetzt. Nach der Zugabe ließ man das Gemisch langsam auf Raumtemperatur aufwärmen. Nach 1 Stunde wurde das Gemisch in Eis/Wasser (200 ml) gegossen. Dem Gemisch wurde Zitronensäure auf einen pH-Wert von 5 zugesetzt. Das Gemisch wurde für eine Dauer von 0,5 Stunden gerührt. Ethylacetat (200 ml) wurde zugesetzt, und die organische Schicht wurde abgetrennt und mit Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Dem Rückstand wurde Heptan mit 20% Ethylacetat (ca. 50 ml) zugesetzt, und das Gemisch wurde für eine Dauer von 1 Stunde gerührt. Das Gemisch wurde filtriert und der Feststoff mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 16 g der Titelverbindung zu erhalten.

Beispiel 172 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

5-(3-Iod-4-methoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ_{H} 12,55 (s, breit, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 3,88 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): δ_{C} 168,1, 167,7, 159,8, 141,5, 132,0, 130,8, 128,0, 122,1, 112,5, 87,5, 57,3, HPLC-MS (Verfahren A): m/z : 362 ($\text{M}+1$); R_t = 4,08 Min.

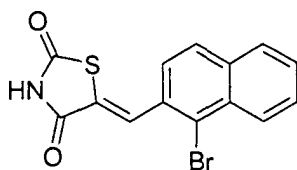
Herstellung des Ausgangsmaterials 3-Iod-4-methoxybenzaldehyd:

[0541] 4-Methoxybenzaldehyd (0,5 g, 3,67 mmol) und Silbertrifluoracetat (0,92 g, 4,19 mmol) wurden in Dichlormethan (25 ml) gelöst. Iod (1,19 g, 4,7 mmol) wurde in kleinen Portionen zugesetzt, und das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Das Gemisch wurde anschließend filtriert und der Rückstand mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden mit einer wässrigen Natriumthiosulfatlösung (1 M) behandelt, bis die Farbe verschwand. Durch anschließende Extraktion mit Dichlormethan (3 × 20 ml), gefolgt von Trocknen mit MgSO_4 und Eindampfen im Vakuum wurden 0,94 g 3-Iod-4-methoxybenzaldehyd erhalten.

Schmp. 104–107°C; HPLC-MS (Verfahren A): m/z : 263 ($\text{M}+1$); R_t = 3,56 Min.; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ_{H} = 8,80 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 3,99 (s, 3H).

Beispiel 173 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

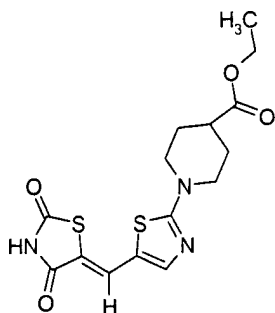
5-(1-Bromnaphthalin-2-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z : = 336 ($M+1$); R_t = 4,46 Min.

Beispiel 174 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

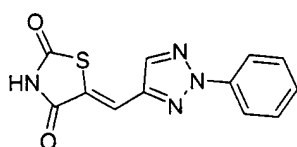
1-[5-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)thiazol-2-yl]piperidin-4-carbonsäureethylester



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ_H = 7,88 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,10 (q, 2H), 4,0-3,8 (m, 2H), 3,40-3,18 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,04-1,88 (m, 2H), 1,73-1,49 (m, 2H), 1,08 (t, 3H); HPLC-MS (Verfahren A): m/z : 368 ($M+1$); R_t = 3,41 Min.

Beispiel 175 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

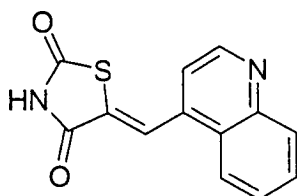
5-(2-Phenyl-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ_H = 12,6 (s, breit, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,08 (dd, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,70-7,45 (m, 3H). HPLC-MS (Verfahren A): m/z : 273 ($M+1$); R_t = 3,76 Min.

Beispiel 176 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

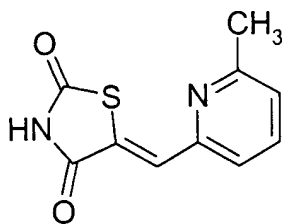
5-(Chinolin-4-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z : 257 ($M+1$); R_t = 2,40 Min.

Beispiel 177 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

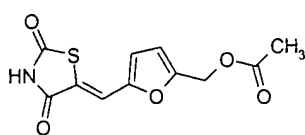
5-(6-Methylpyridin-2-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta_{\text{H}} = 12,35$ (s, breit, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 2,52 (s, 3H);
HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 221 (M+1); Rt = 3,03 Min.

Beispiel 178 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

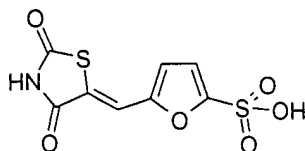
5-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)furan-2-ylmethylacetat



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta_{\text{H}} = 12,46$ (s, breit, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,10 (s, 3H).
HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 208 (M-CH₃COO); Rt = 2,67 Min.

Beispiel 179 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

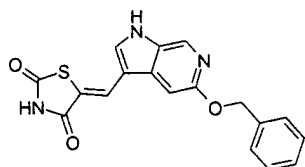
5-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)furan-2-sulfonsäure



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 276 (M+1); Rt = 0,98 Min.

Beispiel 180 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

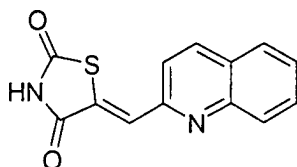
5-(5-Benzyloxy-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 352 (M+1); Rt = 3,01 Min.

Beispiel 181 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

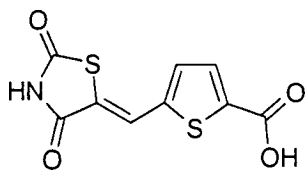
5-(Chinolin-2-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 257 (M+1); Rt = 3,40 Min.

Beispiel 182 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

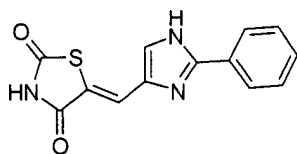
5-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)thiophen-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 256 (M+1); Rt = 1,96 Min.

Beispiel 183 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

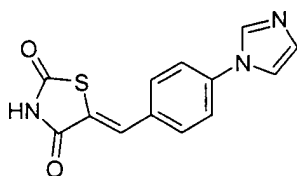
5-(2-Phenyl-1H-imidazol-4-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 272 (M+1); Rt = 2,89 Min.

Beispiel 184 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

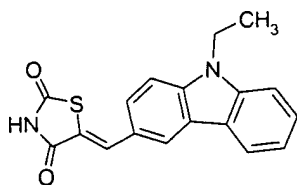
5-(4-Imidazol-1-yl-benzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 272 (M+1); Rt = 1,38 Min.

Beispiel 185 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

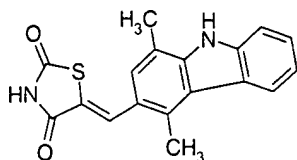
5-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 323 (M+1); Rt = 4,52 Min.

Beispiel 186 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

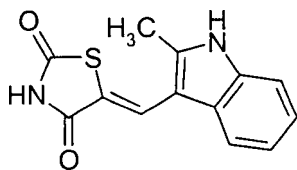
5-(1,4-Dimethyl-9H-carbazol-3-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 323 (M+1); Rt = 4,35 Min.

Beispiel 187 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

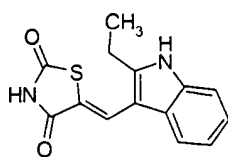
5-(2-Methyl-1H-indol-3-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 259 (M+1); Rt = 3,24 Min.

Beispiel 188 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

5-(2-Ethylindol-3-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



[0542] 2-Methylindol (1,0 g, 7,6 mmol), gelöst in Diethylether (100 ml) unter Stickstoff, wurde mit n-Butyllithium (2 M in Pentan, 22,8 mmol) und Kalium-tert-butoxid (15,2 mmol) unter Rühren bei RT für eine Dauer von 30 Min. behandelt. Die Temperatur wurde auf -70°C gesenkt, und Methyljodid (15,2 mmol) wurde zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde bei -70°C für eine Dauer von 2 Std. gerührt. Dann wurden 5 Tropfen Wasser zugesetzt, und man ließ das Gemisch auf RT aufwärmen. Anschließend wurde das Gemisch in Wasser (300 ml) gegossen, der pH-Wert wurde mithilfe von 1 N Salzsäure auf 6 eingestellt, und das Gemisch wurde mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Silicagel unter Verwendung von Heptan/Ether (4/1) als Eluent gereinigt. Dadurch wurden 720 mg (69%) 2-Ethylindol erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 10,85 (1H, s); 7,39 (1H, d); 7,25 (1H, d); 6,93 (1H, t); 6,90 (1H, t); 6,10 (1H, s); 2,71 (2H, q); 1,28 (3H, t).

[0543] 2-Ethylindol (0,5 g, 3,4 mmol), gelöst in DMF (2 ml), wurde einem kalten (0°C) vorgemischten (30 Minuten) Gemisch aus DMF (1,15 ml) und Phosphoroxychlorid (0,64 g, 4,16 mmol) zugesetzt. Nach der Zugabe von 2-Ethylindol wurde das Gemisch auf 40°C für eine Dauer von 1 Std. erwärmt, Wasser (5 ml) wurde zugesetzt, und der pH-Wert wurde mithilfe von 1 N Natriumhydroxid auf 5 eingestellt. Das Gemisch wurde anschließend mit Diethylether extrahiert, die organische Phase wurde isoliert, mit MgSO_4 getrocknet und zur Trockene eingedampft, um 2-Ethylindol-3-carbaldehyd (300 mg) zu erhalten.

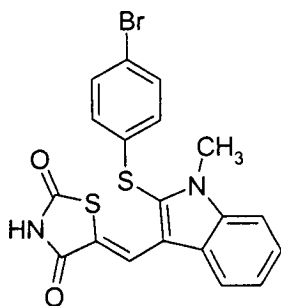
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 174 (M+1); Rt. = 2,47 Min.

[0544] 2-Ethylindol-3-carbaldehyd (170 mg) wurde mit Thiazolidin-2,4-dion unter Verwendung der allgemeinen Vorgehensweise (C) behandelt, um die Titelverbindung (50 mg) zu erhalten.

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 273 (M+1); Rt = 3,26 Min.

Beispiel 189 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

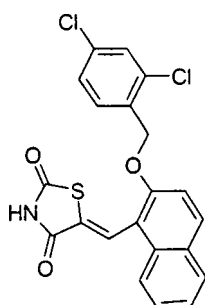
5-[2-(4-Bromphenylsulfanyl)-1-methyl-1H-indol-3-ylmethylen]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 447 (M+1); Rt = 5,25 Min.

Beispiel 190 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

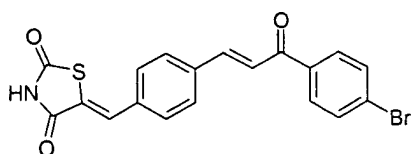
5-[2-(2,4-Dichlorbenzyloxy)-naphthalin-1-ylmethylen]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): (ein beliebiges 1) m/z: 430 (M+1); Rt = 5,47 Min.

Beispiel 191 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

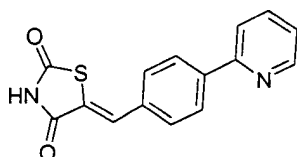
5-[4-[3-(4-Bromphenyl)-3-oxopropenyl]benzyliden}thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 416 (M+1); Rt = 5,02 Min.

Beispiel 192 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

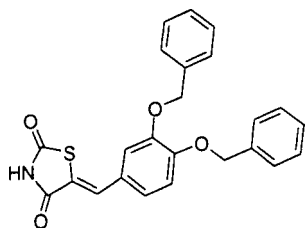
5-(4-Pyridin-2-ylbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 283 (M+1), Rt = 2,97 Min.

Beispiel 193 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

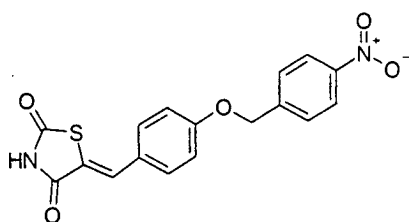
5-(3,4-Bisbenzyloxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 418 (M+1); Rt = 5,13 Min.

Beispiel 194 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

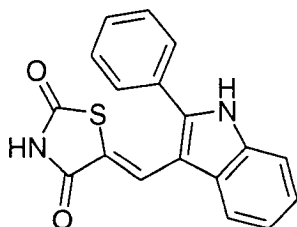
5-[4-(4-Nitrobenzyloxy)benzyliden]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 357 (M+1); Rt = 4,45 Min.

Beispiel 195 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

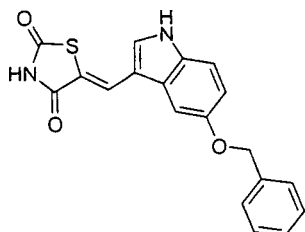
5-(2-Phenyl-1H-indol-3-ylmethyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 321 (M+1); Rt = 3,93 Min.

Beispiel 196 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

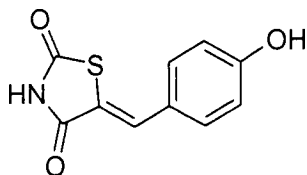
5-(5-Benzyloxy-1H-indol-3-ylmethyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 351 (M+1); Rt = 4,18 Min.

Beispiel 197 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

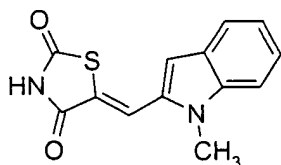
5-(4-Hydroxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 222 (M+1); Rt = 2,42 Min.

Beispiel 198 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

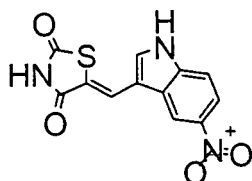
5-(1-Methyl-1H-indol-2-ylmethyliden)thiazolidin-2,4-dion



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ_{H} = 12,60 (s, breit, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,38 (dt, 1H), 7,11 (dt, 1H) 6,84 (s, 1H), 3,88 (s, 3H); HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 259 (M+1); Rt = 4,00 Min.

Beispiel 199 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

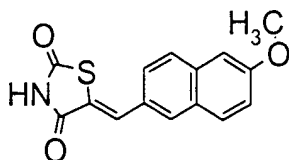
5-(5-Nitro-1H-indol-3-ylmethyliden)thiazolidin-2,4-dion



Schmp. 330–333°C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ_{H} = 12,62 (s, breit, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,98 (s, breit, 1H), 7,68 (d, 1H); HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 290 (M+1); Rt = 3,18 Min.

Beispiel 200 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

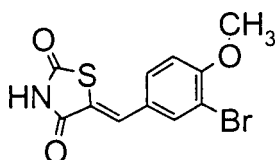
5-(6-Methoxynaphthalin-2-ylmethyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 286 (M+1); Rt = 4,27 Min.

Beispiel 201 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

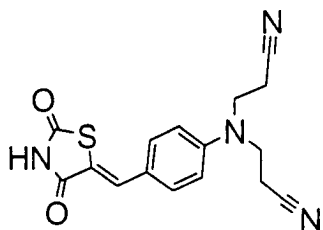
5-(3-Brom-4-methoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 314 (M+1), Rt = 3,96 Min.

Beispiel 202 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

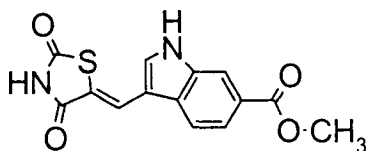
3-[(2-Cyanoethyl)-[4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenyl]amino]propionitril



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 327 (M+1); Rt = 2,90 Min.

Beispiel 203 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

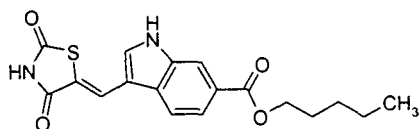
3-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)indol-6-carbonsäuremethylester



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 303 (M+1); Rt = 3,22-3,90 Min.

Beispiel 204

3-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)indol-6-carbonsäurepentylester.

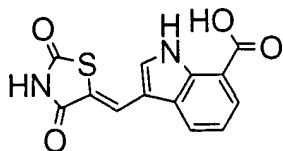


[0545] 3-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)indol-6-carbonsäuremethylester (Beispiel 203, 59 mg; 0,195 mmol) wurde in Pentanol (20 ml) bei 145°C für eine Dauer von 16 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde zur Trockene eingedampft, um die Titelverbindung, (69 mg) zu erhalten.

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 359 (M+1); Rt = 4,25 Min.

Beispiel 205 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

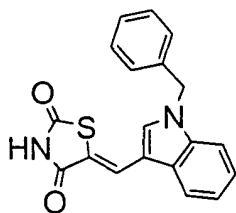
3-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)indol-7-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 289 (M+1); Rt = 2,67 Min.

Beispiel 206 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

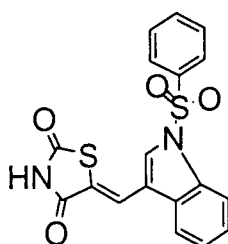
5-(1-Benzylindol-3-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 335 (M+1); Rt = 4,55 Min.

Beispiel 207 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

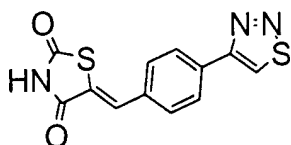
5-(1-Benzenesulfonylindol-3-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: = 385 (M+1); Rt = 4,59 Min.

Beispiel 208 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

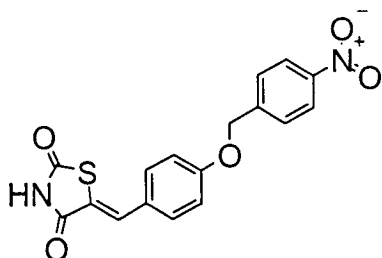
5-(4-[1,2,3]Thiadiazol-4-ylbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 290 (M+1); Rt = 3,45 Min.

Beispiel 209 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

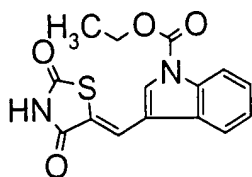
5-[4-(4-Nitrobenzyloxy)benzyliden]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 357 (M+1); Rt = 4,42 Min.

Beispiel 210 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

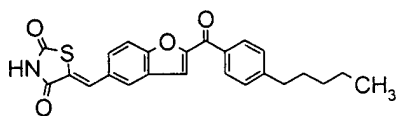
3-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)indol-1-carbonsäureethylester



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 317 (M+1); Rt = 4,35 Min.

Beispiel 211 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

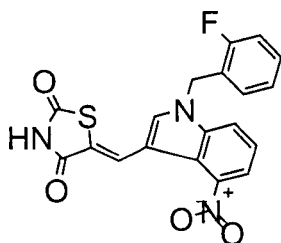
5-[2-(4-Pentylbenzoyl)benzofuran-5-ylmethylene]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 420 (M+1); Rt = 5,92 Min.

Beispiel 212 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

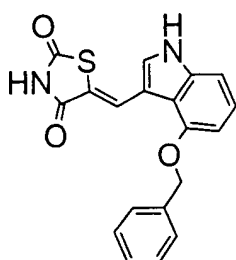
5-[1-(2-Fluorbenzyl)-4-nitroindol-3-ylmethylene]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): (ein beliebiges 1) m/z: 398 (M+1); Rt = 4,42 Min.

Beispiel 213 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

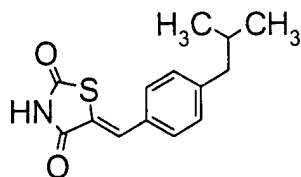
5-(4-Benzyloxyindol-3-ylmethylene)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 351 (M+1); Rt = 3,95 Min.

Beispiel 214 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

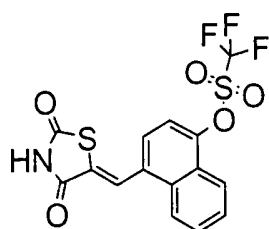
5-(4-Isobutylbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 262 (M+1); Rt = 4,97 Min.

Beispiel 215 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

Trifluormethansulfonsäure-4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-ylester



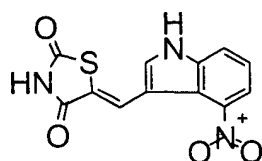
HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 404 (M+1); Rt = 4,96 Min.

Herstellung von Ausgangsmaterial:

[0546] 4-Hydroxy-1-naphthaldehyde (10 g, 58 mmol) wurde in Pyridin (50 ml) gelöst, und das Gemisch wurde auf 0–5°C abgekühlt. Unter Rühren wurde Trifluormethansulfonsäureanhydrid (11,7 ml, 70 mmol) zugetropft. Nach Vollendung der Zugabe ließ man das Gemisch auf Raumtemperatur aufwärmen, und Diethylether (200 ml) wurde zugesetzt. Das Gemisch wurde mit Wasser (2 × 250 ml), Salzsäure (3 N, 200 ml) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (100 ml) gewaschen. Nach Trocknen (MgSO₄), Filtration und Einengung im Vakuum wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie über Silicagel, eluierend mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Heptan (1:4) gereinigt. Dadurch wurden 8,35 g (47%) Trifluormethansulfonsäure-4-formyl-naphthalin-1-ylester erhalten, Schmp. 44–46,6°C.

Beispiel 216 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

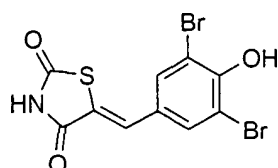
5-(4-Nitroindol-3-ylmethylen)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 290 (M+1); Rt = 3,14 Min.

Beispiel 217 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

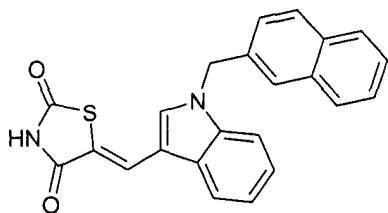
5-(3,5-Dibrom-4-hydroxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ_H = 12,65 (breit, 1H), 10,85 (breit, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,70 (s, 1H); HPLC-MS (Verfahren

A): m/z: 380 (M+1); Rt = 3,56 Min.

Beispiel 218 (Allgemeine Vorgehensweise (C))



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 385 (M+1); Rt = 5,08 Min.

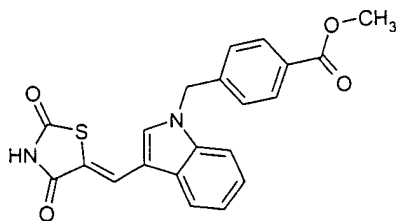
Allgemeine Vorgehensweise für die Herstellung von Ausgangsmaterialien der Beispiele 218–221:

[0547] Indol-3-carbaldehyd (3,8 g, 26 mmol) wurde mit Kaliumhydroxid (1,7 g) in Aceton (200 ml) bei RT gerührt, bis eine Lösung erhalten wurde, was auf die vollständige Umwandlung des Indolkaliumsalzes hinwies. Anschließend wurde die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in Aceton gelöst, um eine Lösung, enthaltend 2,6 mmol/20 ml zu erhalten.

[0548] Portionen von 20 ml dieser Lösung wurden mit äquimolaren Mengen an Arylmethylbromiden in Acetone (10 ml) gemischt. Die Gemische wurden bei RT für eine Dauer von 4 Tagen gerührt und anschließend zur Trockene eingedampft und durch HPLC-MS überprüft. Die Rohprodukte, 1-benzylierte Indol-3-carbaldehyde, wurden für die Umsetzung mit Thiazolidin-2,4-dion unter Verwendung der allgemeinen Vorgehensweise (C) verwendet.

Beispiel 219 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

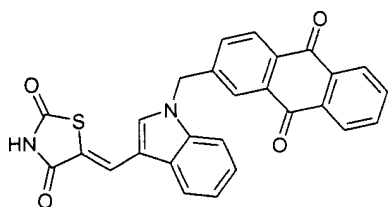
4-[3-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)indol-1-ylmethyl]benzoesäuremethylester



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 393 (M+1); Rt = 4,60 Min.

Beispiel 220 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

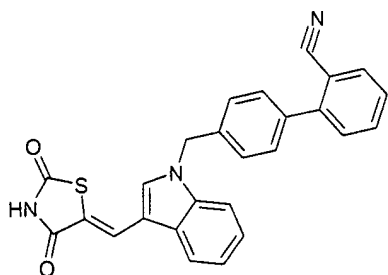
5-[1-(9,10-Dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-ylmethyl]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 465 (M+1); Rt = 5,02 Min.

Beispiel 221 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

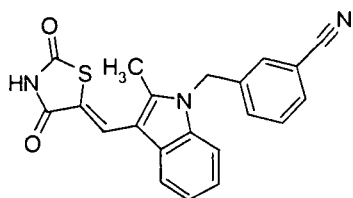
4'-[3-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)indol-1-ylmethyl]biphenyl-2-carbonitril



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 458 (M+23); Rt = 4,81 Min.

Beispiel 222 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

3-[3-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)-2-methylindol-1-ylmethyl]benzonitril

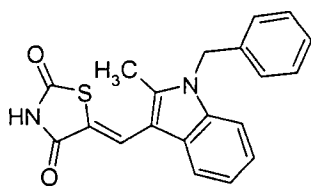


[0549] 2-Methylindol-3-carbaldehyd (200 mg, 1,26 mmol) wurde einer Aufschlammung von 3-Brommethylbenzolcarbonitril (1,26 mmol), gefolgt von Natriumhydrid, 60%ig, (1,26 mmol) in DMF (2 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde für eine Dauer von 16 Stunden geschüttelt, zur Trockene eingedampft und mit Wasser und Ethanol gewaschen. Der Rückstand wurde mit Thiazolidin-2,4-dion nach der allgemeinen Vorgehensweise (C) behandelt, um die Titelverbindung (100 mg) zu erhalten.

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 374 (M+1); Rt = 3,95 Min.

Beispiel 223 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

5-(1-Benzyl-2-methylindol-3-ylmethylen)thiazolidin-2,4-dion.

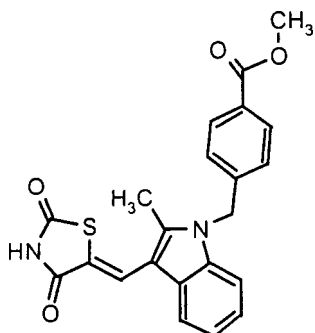


[0550] Diese Verbindung wurde analog zu der in Beispiel 222 beschriebenen Verbindung aus Benzylbromid und 2-Methylindol-3-carbaldehyd, gefolgt von der Umsetzung mit Thiazolidin-2,4-dion hergestellt, indem 50 mg of die Titelverbindung, erhalten wurden.

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 349 (M+1); Rt = 4,19 Min.

Beispiel 224

4-[3-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)-2-methylindol-1-ylmethyl]benzoesäuremethylester

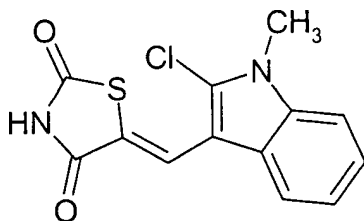


[0551] Diese Verbindung wurde analog zu der in Beispiel 222 beschriebenen Verbindung aus 4-(Brommethyl)benzoesäuremethylester und 2-Methylindol-3-carbaldehyd, gefolgt von der Umsetzung mit Thiazolidin-2,4-dion, hergestellt.

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 407 (M+1); Rt = 4,19 Min.

Beispiel 225 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

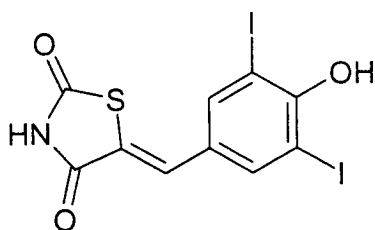
5-(2-Chlor-1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 293 (M+1); Rt = 4,10 Min.

Beispiel 226 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

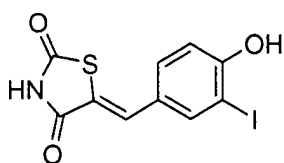
5-(4-Hydroxy-3,5-diiodbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 474 (M+1); Rt = 6,61 Min.

Beispiel 227 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

5-(4-Hydroxy-3-iodbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion

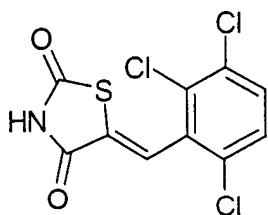


HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 348 (M+1); Rt = 3,13 Min

¹H-NMR: (DMSO-d₆): 11,5 (1H, breit); 7,95 (1H, d); 7,65 (1H, s); 7,45 (1H, dd); 7,01 (1H, dd); 3,4 (1H, breit).

Beispiel 228 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

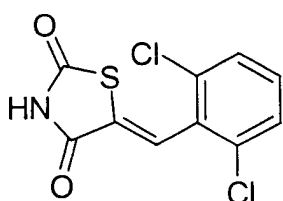
5-(2,3,6-Trichlorbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 309 (M+1); Rt = 4,07 Min

Beispiel 229 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

5-(2,6-Dichlorbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



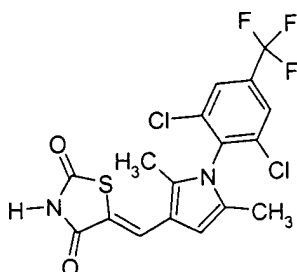
Schmp.. 152–154°C.

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 274 (M+1), Rt = 3,70 Min

¹H-NMR: (DMSO-d₆): 12,8 (1H, breit); 7,72 (1H, s); 7,60 (2H, d); 7,50 (1H, t).

Beispiel 230 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

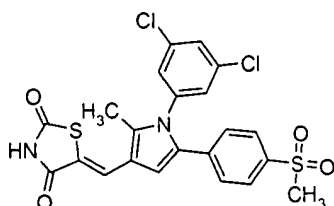
5-[1-(2,6-Dichlor-4-trifluormethylphenyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-ylmethylen]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 436 (M+1); Rt. 4,81 Min

Beispiel 231 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

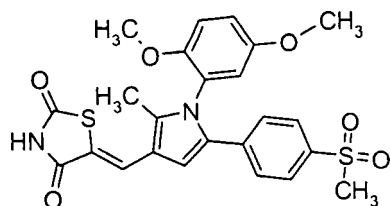
5-[1-(3,5-Dichlorphenyl)-5-(4-methansulfonylphenyl)-2-methyl-1H-pyrrol-3-ylmethylen]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 508 (M+1); Rt = 4,31 Min

Beispiel 232 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

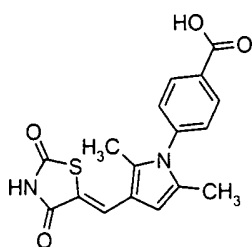
5-[1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-5-(4-methansulfonylphenyl)-2-methyl-1H-pyrrol-3-ylmethyl]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 499 (M+1); Rt = 3,70 Min

Beispiel 233 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

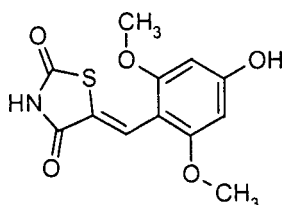
4-[3-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)-2,5-dimethylpyrrol-1-yl]benzoesäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 342 (M+1); Rt = 3,19 Min

Beispiel 234 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

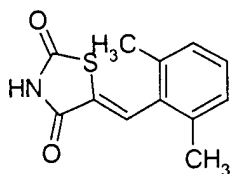
5-(4-Hydroxy-2,6-dimethoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 282 (M+1); Rt = 2,56, mp = 331–333°C

Beispiel 235 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

5-(2,6-Dimethylbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion

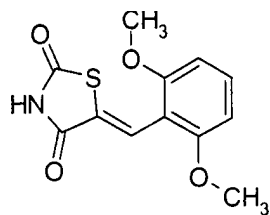


Schmp: 104–105°C

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 234 (M+1); Rt = 3,58 Min,

Beispiel 236 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

5-(2,6-Dimethoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion

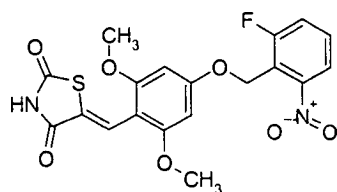


Schmp: 241–242°C

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 266 (M+1); Rt = 3,25 Min;

Beispiel 237 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

5-[4-(2-Fluor-6-nitrobenzyloxy)-2,6-dimethoxybenzyliden]thiazolidin-2,4-dion

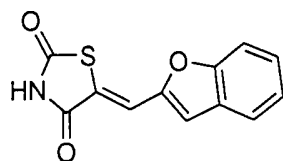


Schmp.: 255–256°C

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 435 (M+1), Rt 4,13 Min,

Beispiel 238 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

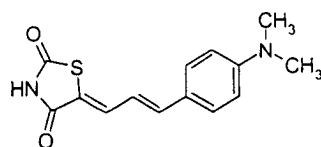
5-Benzofuran-2-ylmethylthiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 246 (M+1); Rt = 3,65 Min, Schmp = 265–266°C.

Beispiel 239 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

5-[3-(4-Dimethylaminophenyl)allyliden]thiazolidin-2,4-dion

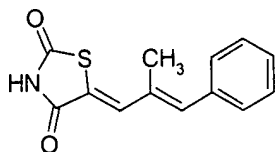


HPLC-MS (Verfahren C): m/z:276 (M+1); Rt = 3,63, Schmp = 259–263°C

¹H-NMR: (DMSO-d₆) δ = 12,3 (1H, breit); 7,46 (2H, d); 7,39 (1H, d); 7,11 (1H, d); 6,69 (2H, d); 6,59 (1H, dd); 2,98 (3H, s).

Beispiel 240 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

5-(2-Methyl-3-phenylallyliden)thiazolidin-2,4-dion

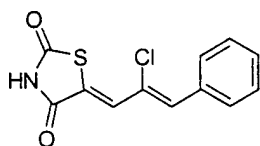


Schmp.: 203–210°C

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 246 (M+1); Rt = 3,79 Min.

Beispiel 241 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

5-(2-Chlor-3-phenylallyliden)thiazolidin-2,4-dion

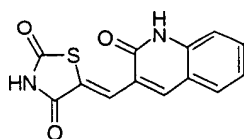


Schmp.: 251–254°C

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 266 (M+1); Rt = 3,90 Min.

Beispiel 242 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

5-(2-Oxo-1,2-dihydrochinolin-3-ylmethyliden)thiazolidin-2,4-dion

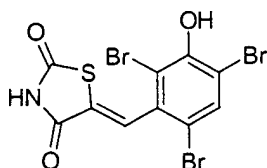


Schmp.: 338–347°C

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 273 (M+1); Rt = 2,59 Min.

Beispiel 243 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

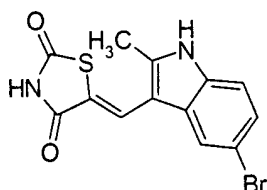
5-(2,4,6-Tribrom-3-hydroxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion.



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 459 (M+1); Rt = 3,65 Min.

Beispiel 244 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

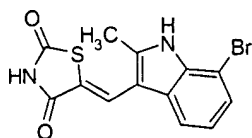
5-(5-Brom-2-methylindol-3-ylmethyliden)thiazolidin-2,4-dion.



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 339 (M+1); Rt = 3,37 min.

Beispiel 245 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

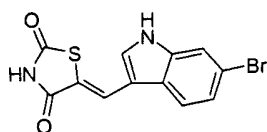
5-(7-Brom-2-methylindol-3-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion.



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 319 (M+1); Rt = 3,48 min.

Beispiel 246 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

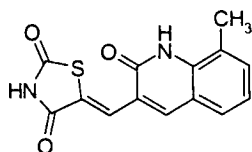
5-(6-Bromindol-3-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion.



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 325 (M+1); Rt = 3,54 Min.

Beispiel 247 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

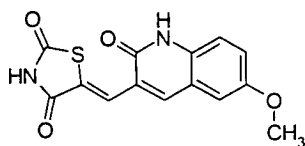
5-(8-Methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion.



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 287 (M+1); Rt = 2,86 Min.

Beispiel 248 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

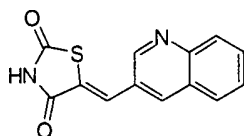
5-(6-Methoxy-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion.



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 303 (M+1); Rt = 2,65 Min.

Beispiel 249 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

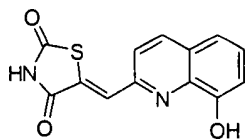
5-Chinolin-3-ylmethylen-thiazolidin-2,4-dion.



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 257 (M+1); Rt = 2,77 Min.

Beispiel 250 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

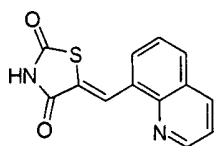
5-(8-Hydroxychinolin-2-ylmethylen)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 273 (M+1); Rt = 3,44 Min.

Beispiel 251 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

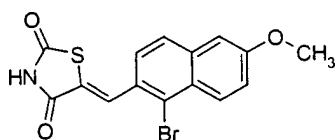
5-Chinolin-8-ylmethylen-thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 257 (M+1); Rt = 3,15 Min.

Beispiel 252 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

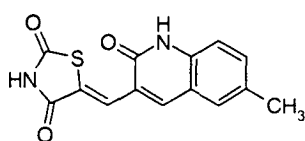
5-(1-Brom-6-methoxynaphthalin-2-ylmethylen)thiazolidin-2,4-dion.



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 366 (M+1); Rt = 4,44 Min.

Beispiel 253 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

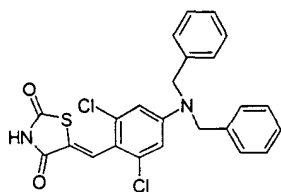
5-(6-Methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-ylmethylene)thiazolidin-2,4-dion.



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 287 (M+1); Rt = 2,89 Min.

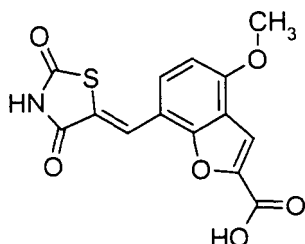
Beispiel 254 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

5-(2,6-Dichlor-4-dibenzylaminobenzyliden)thiazolidin-2,4-dion.



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 469 (M+1); Rt = 5,35 Min.

7-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)-4-methoxybenzofuran-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 320 (M+1); Rt = 2,71 Min.

Hg der Zwischenverbindung 7-Formyl-4-methoxybenzofuran-2-carbonsäure:

[0552] Ein Gemisch aus 2-Hydroxy-6-methoxybenzaldehyd (6,4 g, 42 mmol), Ethylbromacetat (14,2 ml, 128 mmol) und Kaliumcarbonat (26 g, 185 mmol) wurde auf 130°C erwärmt. Nach 3 Std. wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, und Aceton (100 ml) wurde zugesetzt, das Gemisch wurde anschließend filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Silicagel, eluierend mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Heptan (1:4), gereinigt. Dadurch wurden 7,5 g (55%) Ethyl-4-methoxybenzofuran-2-carboxylat erhalten.

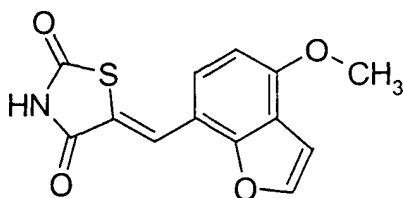
[0553] Eine Lösung von Ethyl-4-methoxybenzofuran-2-carboxylat (6,9 g, 31,3 mmol) in Dichlormethan (70 ml) wurde auf 0°C abgekühlt, und eine Lösung von Titan-tetrachlorid (13,08 g, 69 mmol) wurde zugetropft. Nach 10 Minuten wurde Dichlormethoxymethan (3,958 g, 34 mmol) über eine Dauer von 10 Minuten zugetropft. Nach der Zugabe wurde das Gemisch für eine Dauer von 18 Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt und das Gemisch in Salzsäure (2 N, 100 ml) gegossen. Das Gemisch wurde für eine Dauer von 0,5 Stunden gerührt und dann mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Toluol (1:1) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Silicagel, eluierend mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Heptan (1:4), gereinigt. Dadurch wurden 5,8 g (80%) Ethyl-7-formyl-4-methoxybenzofuran-2-carboxylat erhalten.

[0554] 7-Formyl-4-methoxybenzofuran-2-carboxylat (5,0 g, 21,5 mmol) und Natriumcarbonat (43 mmol) in Wasser (100 ml) wurden unter Rückfluss gekocht, bis eine klare Lösung entstand (etwa 0,5 Stunden). Die Lösung wurde filtriert und mit Salzsäure (2 N) auf pH = 1 angesäuert, das erhaltene Produkt wurde abfiltriert und mit Ethylacetat und Ethanol gewaschen und getrocknet, um 3,5 g (74%) 7-Formyl-4-methoxybenzofuran-2-carbonsäure als Feststoff zu erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 10,20 (s, 1H); 8,07 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,17 (d, 1H); 4,08 (s, 3H).

Beispiel 256 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

5-(4-Methoxybenzofuran-7-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 267 (M+1); Rt = 3,30 Min.

Herstellung der Zwischenverbindung 4-Methoxybenzofuran-7-carbaldehyd:

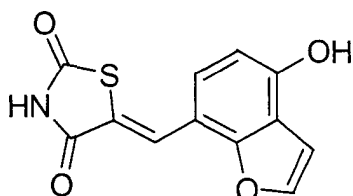
[0555] Ein Gemisch aus 7-Formyl-4-methoxybenzofuran-2-carbonsäure (3,0 g, 13,6 mmol) und Cu (0,6 g, 9,44 mmol) in Chinolin (6 ml) wurde unter Rückfluss gekocht. Nach 0,5 Std. wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, und Wasser (100 ml) und Salzsäure (10 N, 20 ml) wurden zugesetzt. Das Gemisch wurde mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Toluol (1:1) extrahiert, durch Celite filtriert, und die organische Schicht wurde abgetrennt und mit einer Natriumcarbonatlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im

Vakuum eingeengt, um 1,5 g Rohprodukt zu erhalten. Durch Säulenchromatographie, SiO₂, EtOAc/Heptane = 1/4 wurden 1,1 g (46%) 4-Methoxybenzofuran-7-carbaldehyd als Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ: 10,30 (s, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 6,98 (d, 1H); 6,87 (d, 1H); 4,10 (s, 3H). HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 177 (M+1); Rt = 7,65 Min.

Beispiel 257 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

5-(4-Hydroxybenzofuran-7-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: = 262 (M+1); Rt 2,45 Min.

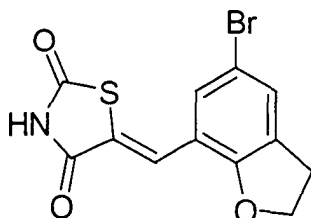
Herstellung der Zwischenverbindung 4-Hydroxybenzofuran-7-carbaldehyd

[0556] Ein Gemisch aus 4-Methoxybenzofuran-7-carbaldehyd (1,6 g, 9,1 mmol) und Pyridinhydrochlorid (4,8 g, 41,7 mmol) in Chinolin (8 ml) wurde unter Rückfluss gekocht. Nach 8 Std. wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser (100 ml) gegossen, und Salzsäure (2 N) wurde auf pH = 2 zugesetzt. Das Gemisch wurde mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Toluol (1:1) extrahiert, mit einer Natriumcarbonatlösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt, um 0,8 g Rohprodukt zu erhalten. Dies wurde durch Säulenchromatographie, eluierend mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Heptan (1:3) gereinigt. Dadurch wurden 250 mg 4-Hydroxybenzofuran-7-carbaldehyd als Feststoff erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 11,35 (s, breit, 1H); 10,15 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 6,83 (d, 1H). HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 163 (M+1); Rt = 6,36 Min.

Beispiel 258 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

5-(5-Brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 328 (M+1); Rt = 3,66 Min.

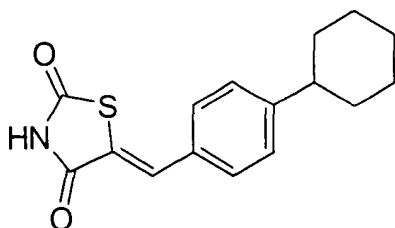
Herstellung der Zwischenverbindung 5-Brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-carbaldehyd:

[0557] Einem gekühlten (15°C) gerührten Gemisch aus Dihydrobenzofuran (50,9 g, 0,424 mol) in Essigsäure (500 ml) wurde eine Lösung von Brom (65,5 ml, 1,27 mol) in Essigsäure (200 ml) über eine Dauer von 1 Stunde zugetropft. Nach Rühren für eine Dauer von 18 Stunden wurde ein Gemisch aus Na₂S₂O₅ (150 g) in Wasser (250 ml) vorsichtig zugesetzt, und das Gemisch wurde im Vakuum eingeengt. Wasser (200 ml) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde mit Ethylacetat, enthaltend 10% Heptan extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt, um rohes 5,7-Dibrom-2,3-dihydrobenzofuran zu erhalten, das als solches für die folgenden Reaktionsschritte verwendet wurde. Einer gekühlten Lösung (-78°C) von rohem 5,7-Dibrom-2,3-dihydrobenzofuran (50,7 g, 0,182 mol) in THF (375 ml) wurde eine Lösung von n-BuLi (2,5 M, 80 ml, 0,200 mol) in Hexan zugesetzt. nach der Zugabe wurde das Gemisch für eine Dauer von 20 Min. gerührt. DMF (16 ml) wurde dann bei -78°C zugetropft. Nach der Zugabe wurde das Gemisch bei Raumtemperatur für eine Dauer von 3 Std. gerührt, und dann wurde das Gemisch in ein Gemisch aus Eiswasser (500 ml) und Salzsäure (10 N, 40 ml) gegossen und mit Toluol extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Durch Säulenchromatographie über Silicagel, eluierend mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Heptan (1:4) wurden 23 g 5-Brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-carbaldehyd als Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ : 10,18 (s, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 4,80 (t, 2H); 3,28 (t, 2H).

Beispiel 259 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

5-(4-Cyclohexylbenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z : 288 ($M+1$); R_t = 5,03 Min.

Herstellung der Zwischenverbindung 4-Cyclohexylbenzaldehyd:

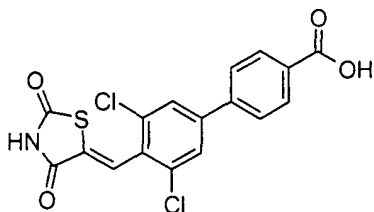
[0558] Diese Verbindung wurde nach einer modifizierten Literaturvorgehensweise (J. Org. Chem., 37, No. 24, (1972), 3972–3973) synthetisiert.

[0559] Cyclohexylbenzol (112,5 g, 0,702 mol) und Hexamethylentetramin (99,3 g, 0,708 mol) wurden in TFA (375 ml) gemischt. Das Gemisch wurde unter Stickstoff bei 90°C für eine Dauer von 3 Tagen gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das rotbraune Gemisch in Eiswasser (3600 ml) gegossen und für eine Dauer von 1 Stunde gerührt. Die Lösung wurde mit Na_2CO_3 (2 M Lösung in Wasser) neutralisiert und mit Dichlormethan (2,5 l) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das übrige rotbraune Öl wurde durch fraktionale Destillation gereinigt, um die Titelverbindung (51 g, 39%) zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,96 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 2,58 (m, 1H), 1,94–1,70 (m, 5H), 1,51–1,17 (m, 5H).

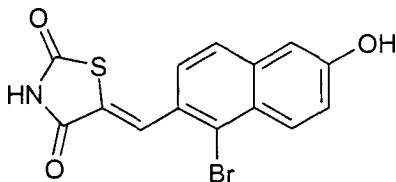
[0560] Andere Liganden der Erfindung schließen ein:

3',5'-Dichlor-4'-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)biphenyl-4-carbonsäure:



Beispiel 260 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

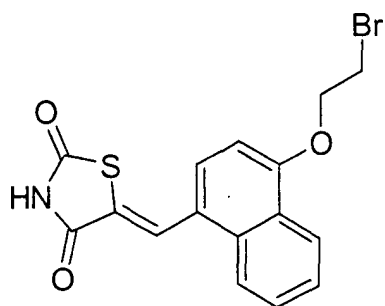
5-(1-Brom-6-hydroxynaphthalin-2-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 350 ($M+1$); R_t = 3,45 Min.

Beispiel 261 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

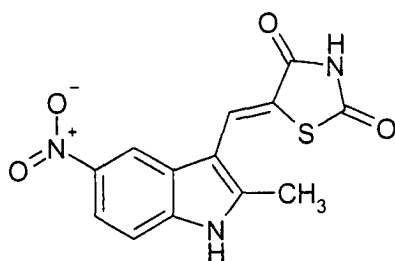
5-[4-(2-Bromethoxy)naphthalin-1-ylmethylen]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 380$ ($M+1$); $R_t = 3,52$ Min.

Beispiel 262 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

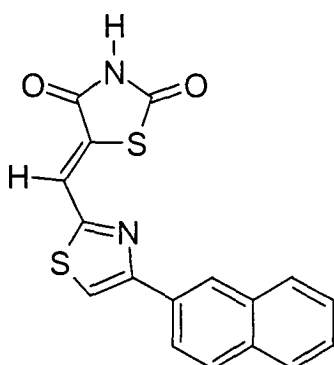
5-(2-Methyl-5-nitro-1H-indol-3-ylmethylen)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 304$ ($M+1$); $R_t = 2,95$ Min.

Beispiel 263 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

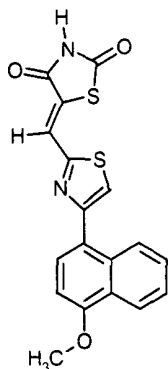
5-(4-Naphthalin-2-yl-thiazol-2-ylmethylen)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 339$ ($M+1$); $R_t = 4,498$ Min.

Beispiel 264 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

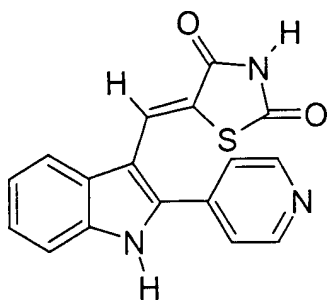
5-[4-(4-Methotynaphthalin-1-yl)thiazol-2-ylmethyl]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 369$ (M+1); $R_t = 4,456$ Min.

Beispiel 265 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

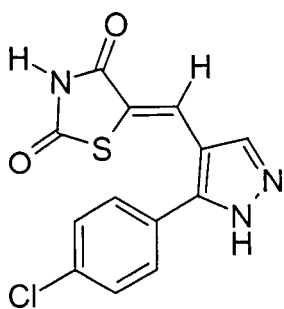
5-(2-Pyridin-4-yl-1H-indol-3-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 322$ (M+1); $R_t = 2,307$ Min.

Beispiel 266 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

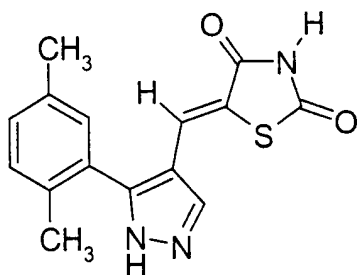
5-[5-(4-Chlorphenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 306$ (M+1); $R_t = 3,60$ Min.

Beispiel 267 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

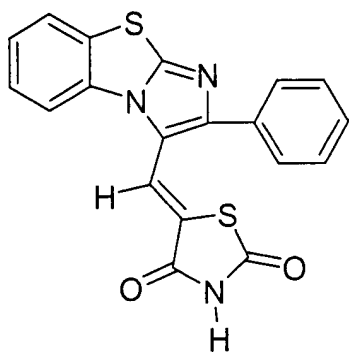
5-[5-(2,5-Dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 300$ (M+1); $R_t = 3,063$ Min.

Beispiel 268 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

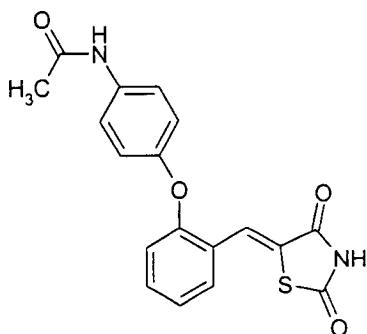
5-(2-Phenylbenzo[d]imidazo[2,1-b]thiazol-3-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 378$ (M+1); $R_t = 3,90$ Min.

Beispiel 269 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

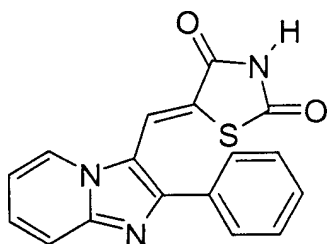
N-{4-[2-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]phenyl}acetamid



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 355$ (M+1); $R_t 3,33$ Min.

Beispiel 270 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

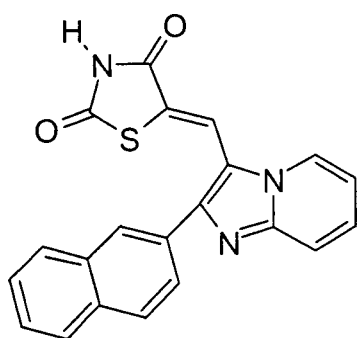
5-(2-Phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 322$ (M+1); $R_t = 2,78$ Min.

Beispiel 271 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

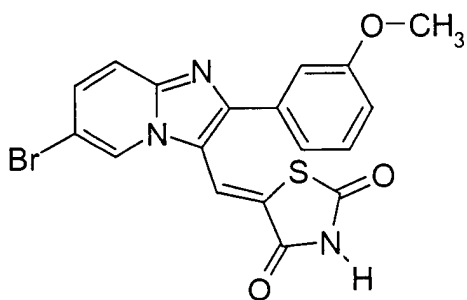
5-(2-Naphthalin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 372$ (M+1); $R_t = 2,78$ Min.

Beispiel 272 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

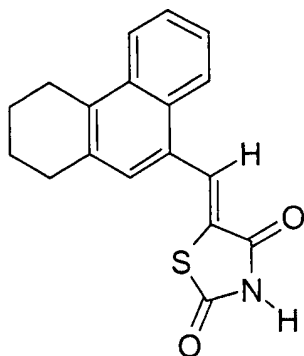
5-[6-Brom-2-(3-methoxyphenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 431$ (M+1); $R_t = 3,30$ Min.

Beispiel 273 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

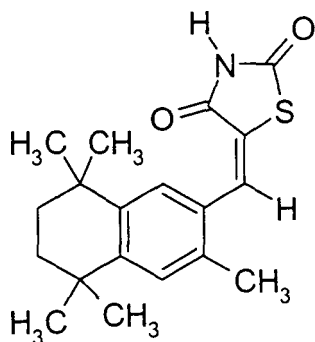
5-(1,2,3,4-Tetrahydrophenanthren-9-ylmethylen)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 310$ ($M+1$); $R_t = 4,97$ Min.

Beispiel 274 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

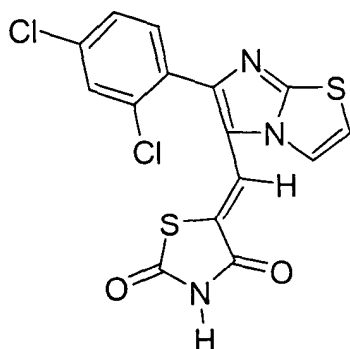
5-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ylmethylene)thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 330$ ($M+1$); $R_t = 5,33$ Min.

Beispiel 275 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

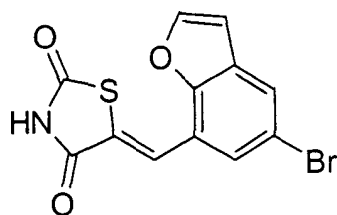
5-[6-(2,4-Dichlorphenyl)imidazo[2,1-b]thiazol-5-ylmethylene]thiazolidin-2,4-dion



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 396$ ($M+1$); $R_t = 3,82$ Min.

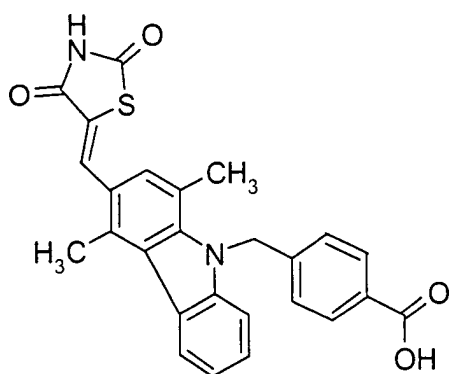
Beispiel 276 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

5-(5-Brombenzofuran-7-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 324$ ($M+1$); $R_t = 3,82$ Min.

Beispiel 277 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

4-[3-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)-1,4-dimethylcarbazol-9-ylmethyl]benzoesäure

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 457$ ($M+1$); $R_t = 4,23$ Min.

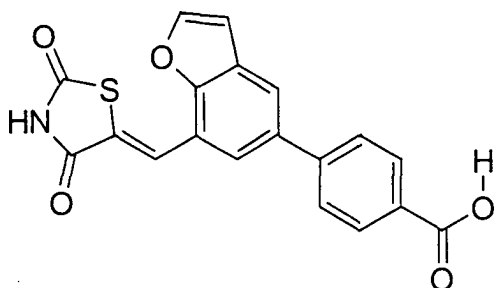
Herstellung des Zwischenaldehyds:

[0561] 1,4 Dimethylcarbazol-3-carbaldehyd (0,68 g, 3,08 mmol) wurde in trockenem DMF (15 ml) gelöst, NaH (mit Diethylether gewaschen) (0,162 g, 6,7 mol) wurde langsam unter Stickstoff zugesetzt, um das Gemisch wurde für eine Dauer von 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. 4-Brommethylbenzoesäure (0,73 g, 3,4 mmol) wurde langsam zugesetzt, und die erhaltene Aufschlämmung wurde für eine Dauer von 16 Stunden auf 40°C erwärmt. Wasser (5 ml) und Salzsäure (6 N, 3 ml) wurden zugesetzt. Nach Rühren für eine Dauer von 20 Min. bei Raumtemperatur wurde der Niederschlag abfiltriert und zweimal mit Aceton gewaschen, um nach Trocknen 0,38 g (34%) 4-(3-Formyl-1,4-dimethylcarbazol-9-ylmethyl)benzoesäure zu erhalten.

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 358$ ($M+1$), $RT = 4,15$ Min.

Beispiel 278 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

4-[7-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)benzofuran-5-yl]benzoesäure

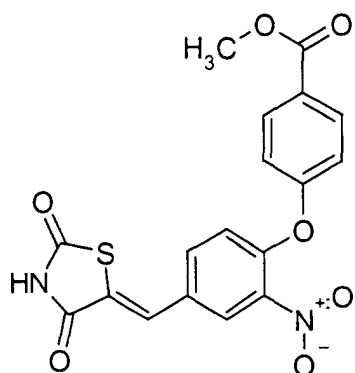


Ausgangsaldehyd, im Handel erhältlich (Syncom BV, NL)

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 366$ ($M+1$); $R_t = 3,37$ Min.

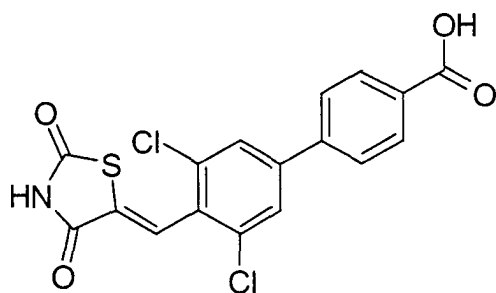
Beispiel 279 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

4-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)-2-nitrophenoxy]benzoesäuremethylester

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 401$ ($M+1$); $R_t = 4,08$ Min.

Beispiel 280 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

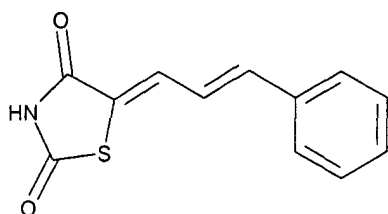
3',5'-Dichlor-4'-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)biphenyl-4-carbonsäure



Ausgangsaldehyd, im Handel erhältlich (Syncom BV, NL)

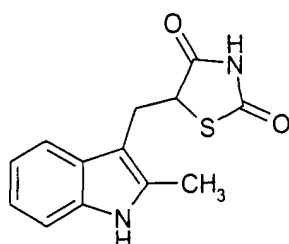
HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 394$ ($M+1$); $R_t = 3,71$ Min.

Beispiel 281 (Allgemeine Vorgehensweise (C))

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 232$ ($M+1$); $R_t = 3,6$ Min.

Beispiel 282

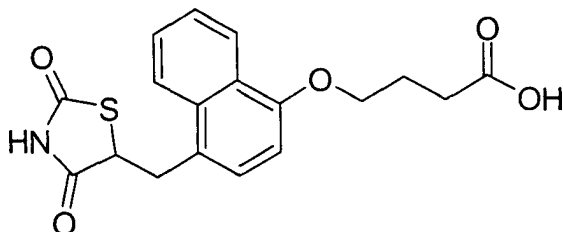
5-(2-Methyl-1H-indol-3-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion

**[0562]** 5-(2-Methyl-1H-indol-3-ylmethyl)thiazolidin-2,4-dion (hergestellt wie in Beispiel 187 beschrieben,

1,5 g, 5,8 mmol) wurde in Pyridin (20 ml) und THF (50 ml) gelöst, LiBH_4 (2 M in THF, 23,2 mmol) wurde langsam mit einer Spritze unter Kühlen auf Eis zugesetzt. Das Gemisch wurde für eine Dauer von 2 Tagen auf 85°C erwärmt. Nach Abkühlen wurde das Gemisch mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 angesäuert. Die wässrige Schicht wurde 3-mal mit Ethylacetat extrahiert, mit MgSO_4 getrocknet, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und das erhaltene Filtrat im Vakuum eingengt, um 1,3 g (88%) der Titelverbindung zu erhalten.
HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 261$ ($M+1$); $R_t = 3,00$ Min.

Beispiel 283

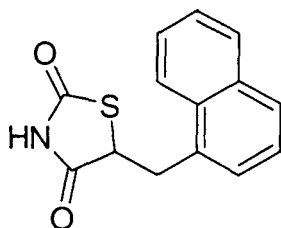
4-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylmethyl)naphthalin-1-yloxy]buttersäure



[0563] 4-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]buttersäure (4,98 g, 13,9 mmol, hergestellt wie in Beispiel 469 beschrieben) wurde in trockenem THF (50 ml) gelöst, und trockenes Pyridin (50 ml) und portionsweise Lithiumborhydrid (2,0 M, in THF, 14 ml) wurden zugesetzt. Die erhaltene Aufschlämmung wurde unter Stickstoff für eine Dauer von 16 Stunden unter Rückfluss gekocht, (nach Abkühlen) wurde mehr Lithiumborhydrid (2,0 M, in THF, 7 ml) zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde unter Stickstoff für eine Dauer von 16 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde abgekühlt und mehr Lithiumborhydrid (2,0 M, in THF, 5 ml) wurde zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde unter Stickstoff für eine Dauer von 16 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf 5°C wurde das Gemisch was zu Wasser (300 ml) und Salzsäure (150 ml) zugesetzt. Der Feststoff wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser (3 × 500 ml) gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisation aus Acetonitril (500 ml) wurden 2,5 g der Titelverbindung erhalten.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , ausgewählte Peaks): $\delta = 3,42$ (1H, dd), 3,90 (1H, dd), 4,16 (2H, „t“), 4,95 (1H, dd), 6,92 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,54 (1H, t), 7,62 (1H, t), 8,02 (1H, d), 8,23 (1H, d), 12,1 (1H, bs), 12,2 (1H, bs).
HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 382$ ($M+23$); $R_t = 3,23$ Min.

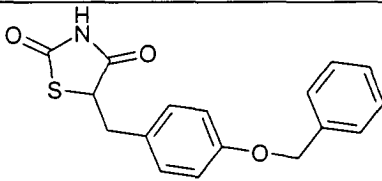
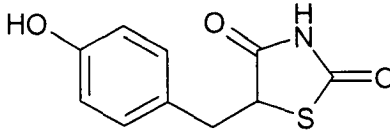
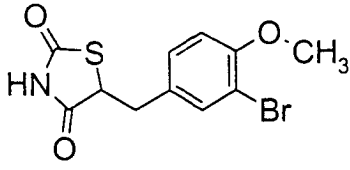
Beispiel 284

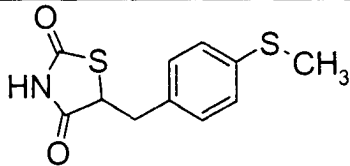
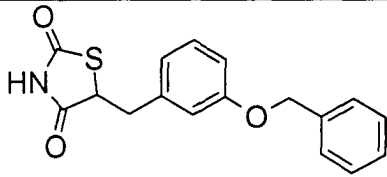
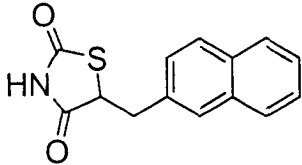
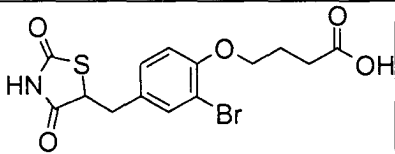
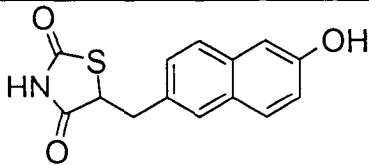
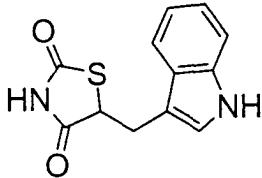
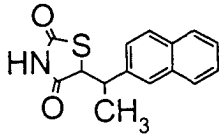
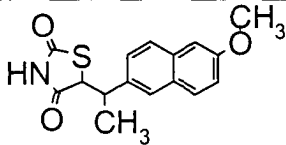
5-Naphthalin-1-ylmethylthiazolidin-2,4-dion

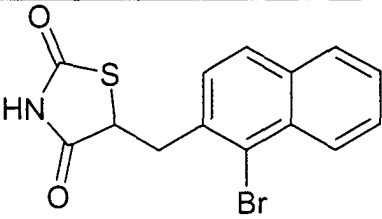
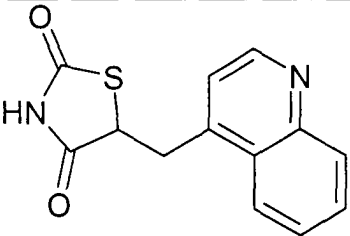
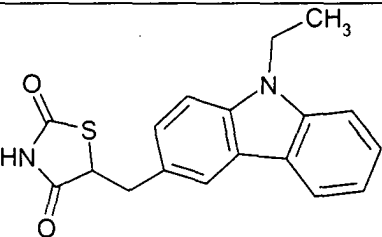
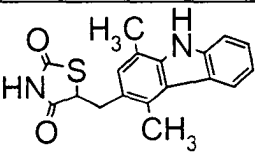
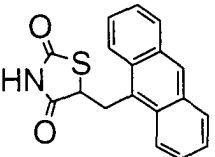
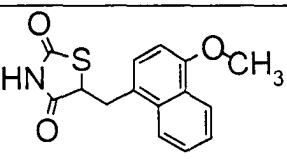
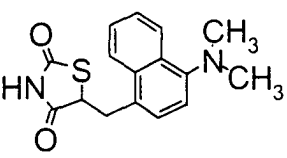


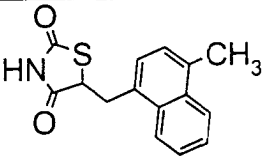
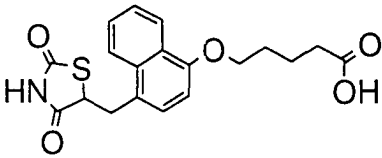
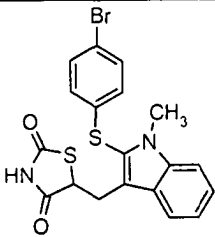
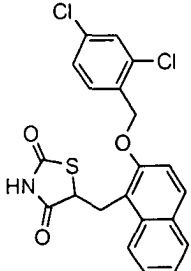
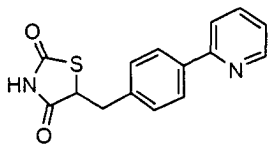
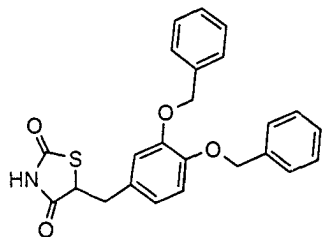
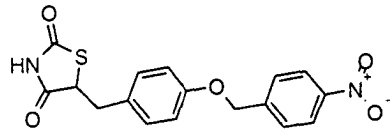
[0564] 5-Naphthalin-1-ylmethylthiazolidin-2,4-dion (1,08 g, 4,2 mmol, hergestellt wie in Beispiel 68 beschrieben) wurde in trockenem THF (15 ml) gelöst, und trockenes Pyridin (15 ml) und portionsweise Lithiumborhydrid (2,0 M, in THF, 4,6 ml) wurden zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde unter Stickstoff für eine Dauer von 16 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf 5°C wurde dem Gemisch Wasser (100 ml) und portionsweise konzentrierte Salzsäure (40 ml) zugesetzt. Mehr Wasser (100 ml) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde mit Ethylacetat (200 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (3 × 100 ml) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (50 ml) gelöst, Aktivkohle wurde zugesetzt, dies wurde filtriert und im Vakuum eingengt und getrocknet, um 0,82 g (75%) der Titelverbindung zu erhalten.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta = 3,54$ (1H, dd), 3,98 (1H, dd), 5,00 (1H, dd), 7,4–7,6 (4H, m), 7,87 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,11 (1H, d), 12,2 (1H, bs).
HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 258$ ($M+1$); $R_t = 3,638$ Min.

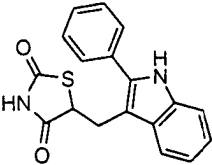
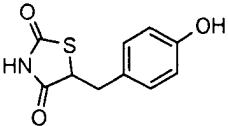
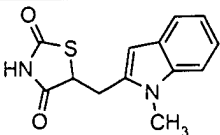
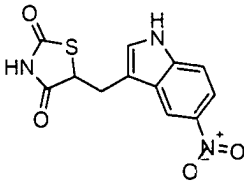
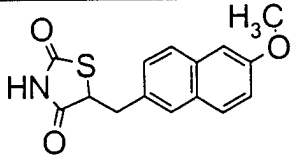
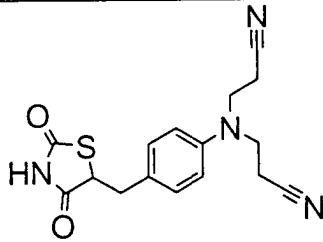
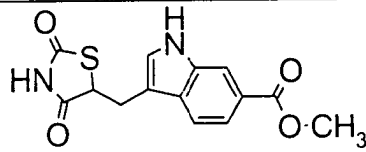
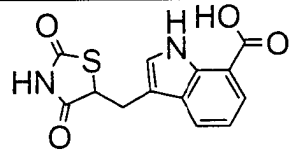
[0565] Die folgenden bevorzugten Verbindungen der Erfindung können gemäß ähnlichen Vorgehensweisen wie diejenigen, die in den drei vorstehenden Beispielen beschrieben sind, hergestellt werden:

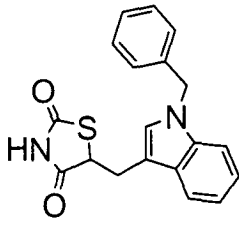
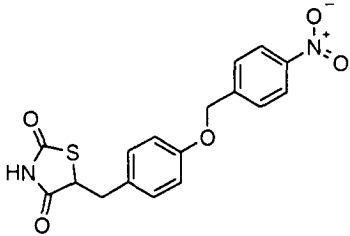
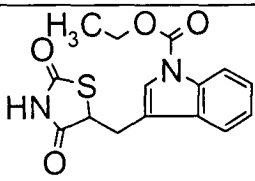
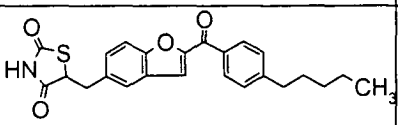
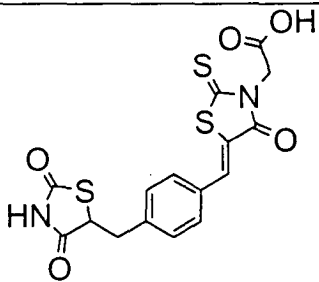
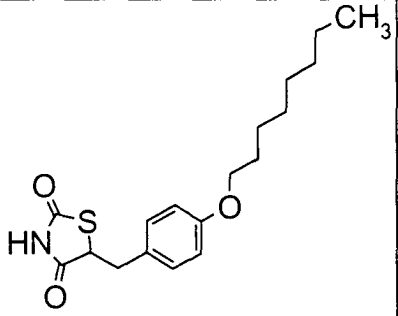
Beispiel 285	 <chem>O=C1NC(=O)SC1Cc2ccc(OCC3=CC=CC=C3)cc2</chem>	
Beispiel 286	 <chem>O=C1NC(=O)SC1Cc2ccc(O)cc2</chem>	
Beispiel 287	 <chem>O=C1NC(=O)SC1Cc2cc(OC)c(Br)cc2</chem>	

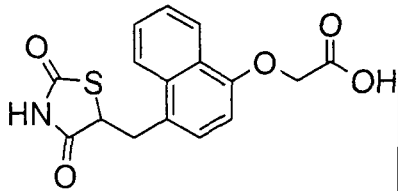
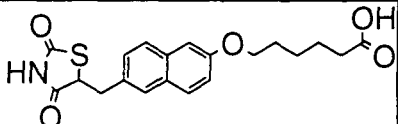
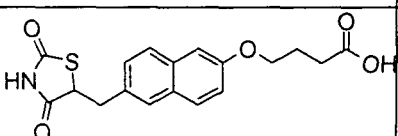
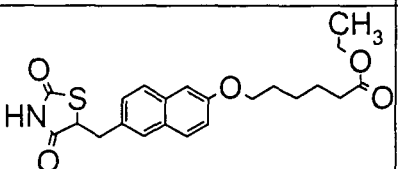
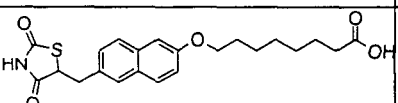
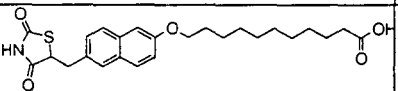
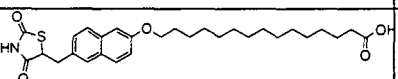
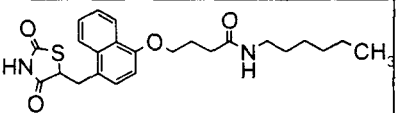
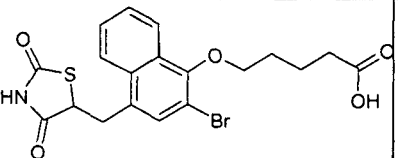
Beispiel 288		
Beispiel 289		
Beispiel 290		
Beispiel 291		
Beispiel 292		
Beispiel 293		
Beispiel 294		
Beispiel 295		

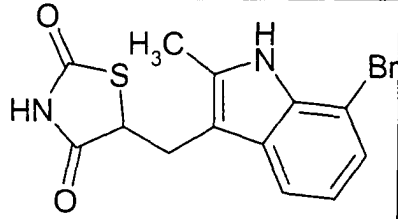
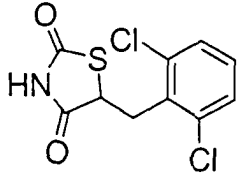
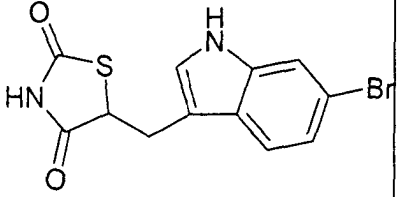
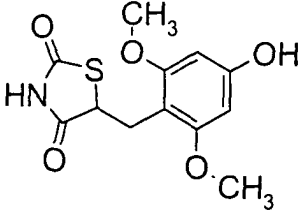
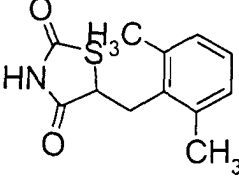
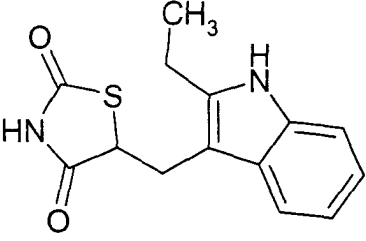
Beispiel 296		
Beispiel 297		
Beispiel 298		
Beispiel 299		
Beispiel 300		
Beispiel 301		
Beispiel 302		

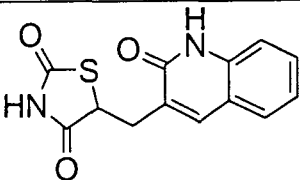
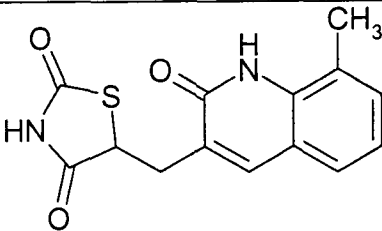
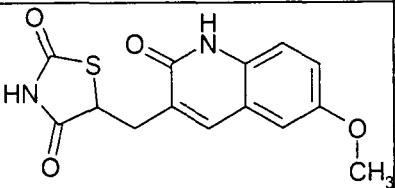
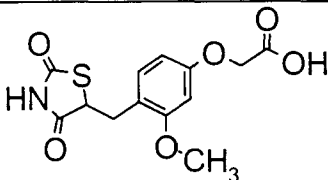
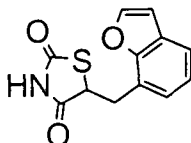
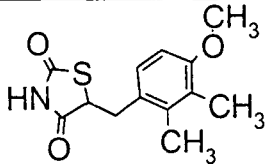
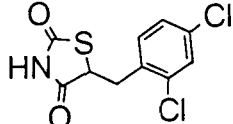
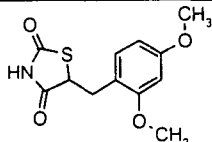
Beispiel 303		
Beispiel 304		
Beispiel 305		
Beispiel 306		
Beispiel 307		
Beispiel 308		
Beispiel 309		

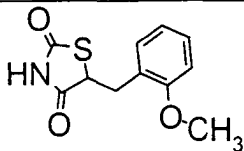
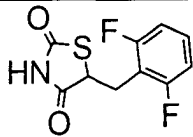
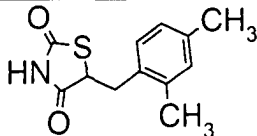
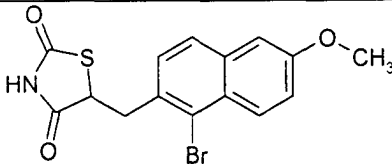
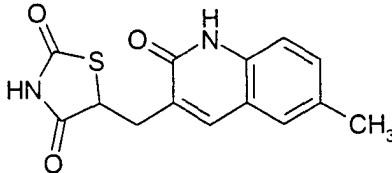
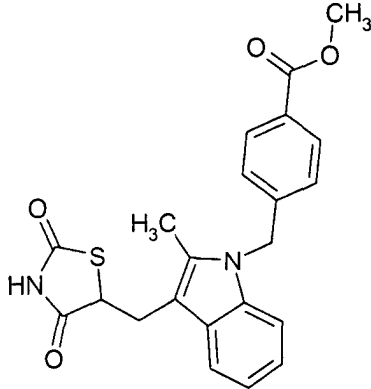
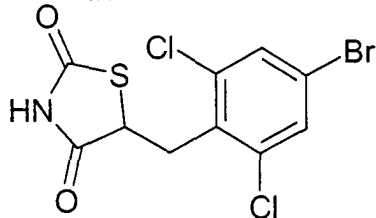
Beispiel 310		
Beispiel 311		
Beispiel 312		
Beispiel 313		
Beispiel 314		
Beispiel 315		
Beispiel 316		
Beispiel 317		

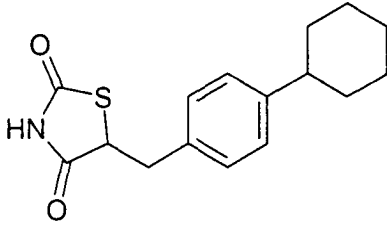
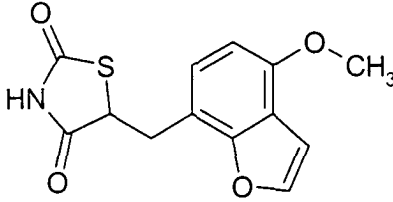
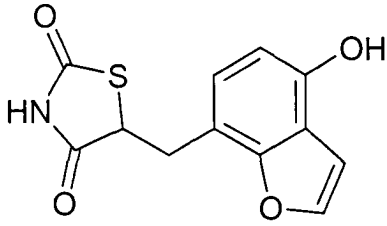
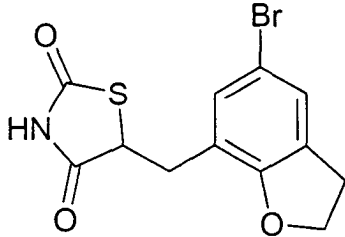
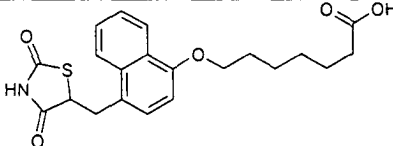
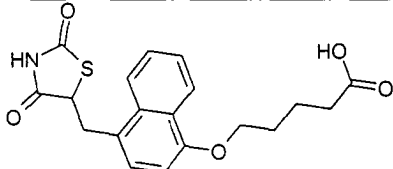
Beispiel 318		
Beispiel 319		
Beispiel 320		
Beispiel 321		
Beispiel 322		
Beispiel 323		

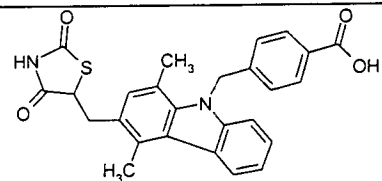
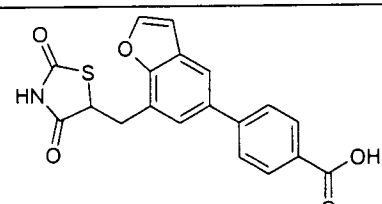
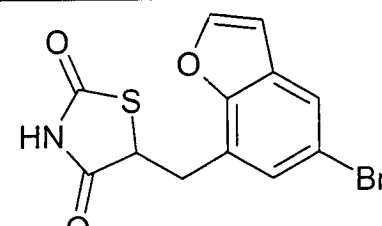
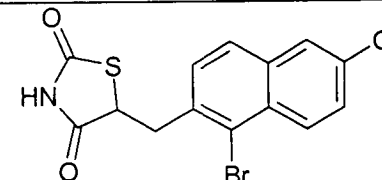
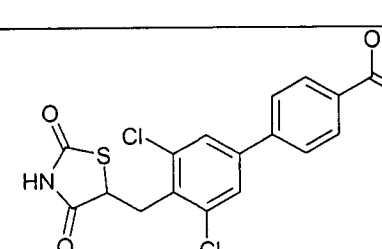
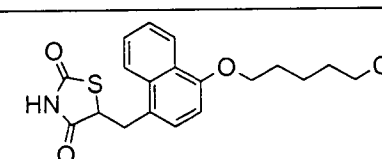
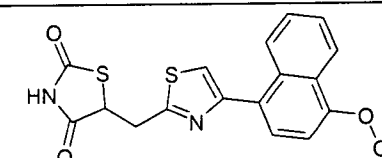
Beispiel 324		
Beispiel 325		
Beispiel 326		
Beispiel 327		
Beispiel 328		
Beispiel 329		
Beispiel 330		
Beispiel 331		
Beispiel 332		

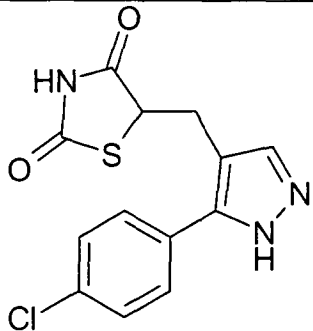
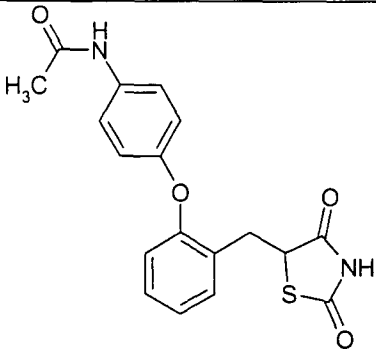
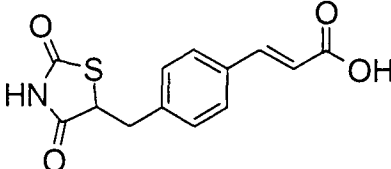
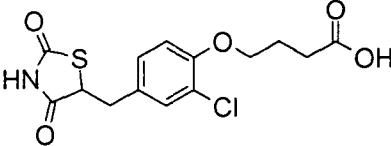
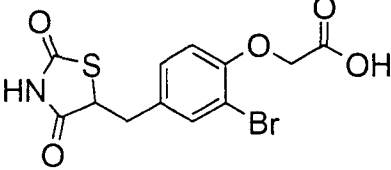
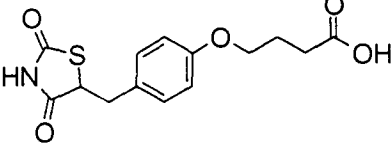
Beispiel 333		
Beispiel 334		
Beispiel 335		
Beispiel 336		
Beispiel 337		
Beispiel 338		

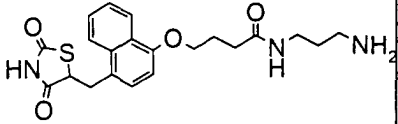
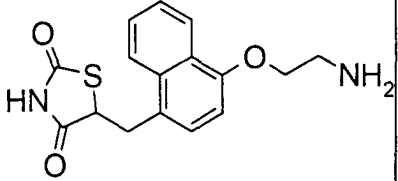
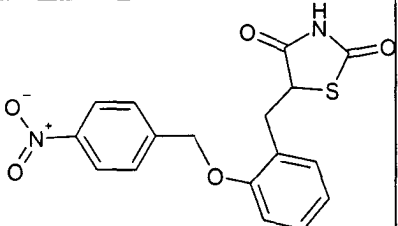
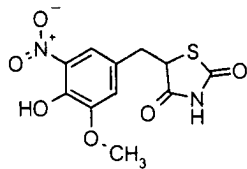
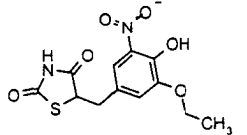
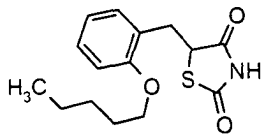
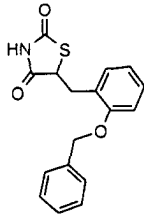
Beispiel 339		
Beispiel 340		
Beispiel 341		
Beispiel 342		
Beispiel 343		
Beispiel 344		
Beispiel 345		
Beispiel 346		

Beispiel 347		
Beispiel 348		
Beispiel 349		
Beispiel 350		
Beispiel 351		
Beispiel 352		
Beispiel 353		

Beispiel 354		
Beispiel 355		
Beispiel 356		
Beispiel 357		
Beispiel 358		
Beispiel 359		

Beispiel 360		
Beispiel 361		
Beispiel 362		
Beispiel 363		
Beispiel 364		
Beispiel 365		
Beispiel 366		

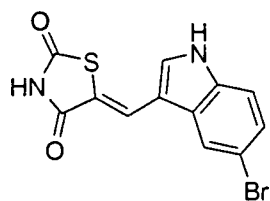
Beispiel 367		
Beispiel 368		
Beispiel 369		
Beispiel 370		
Beispiel 371		
Beispiel 372		

Beispiel 373		
Beispiel 374		
Beispiel 375		
Beispiel 376		
Beispiel 377		
Beispiel 378		
Beispiel 379		

[0566] Die folgenden Verbindungen sind im Handel erhältlich und können unter Verwendung der allgemeinen Vorgehensweisen (B) und/oder (C) hergestellt werden.

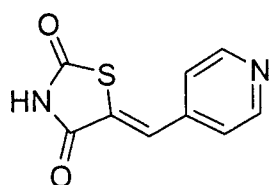
Beispiel 380

5-(5-Brom-1H-indol-3-ylmethylenthiazolidin-2,4-dion



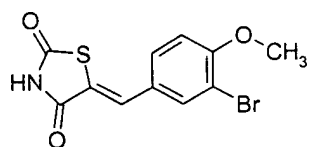
Beispiel 381

5-Pyridin-4-ylmethylenthiazolidin-2,4-dion



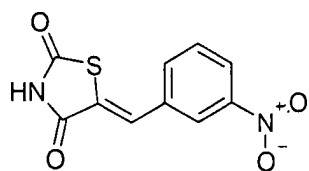
Beispiel 382

5-(3-Brom-4-methoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



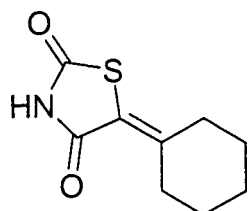
Beispiel 383

5-(3-Nitrobenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



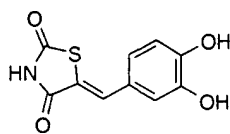
Beispiel 384

5-Cyclohexyliden-1,3-thiazolidin-2,4-dion



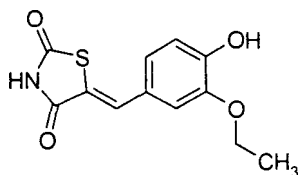
Beispiel 385

5-(3,4-Dihydroxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



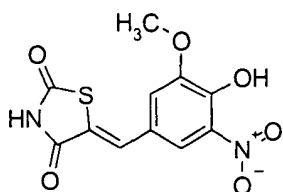
Beispiel 386

5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



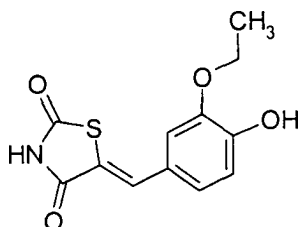
Beispiel 387

5-(4-Hydroxy-3-methoxy-5-nitrobenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



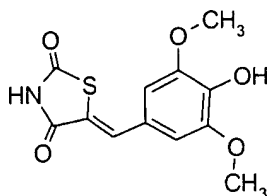
Beispiel 388

5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



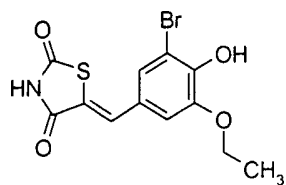
Beispiel 389

5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



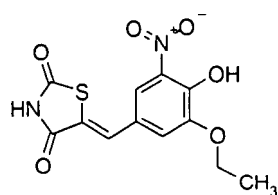
Beispiel 390

5-(3-Brom-5-ethoxy-4-hydroxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion

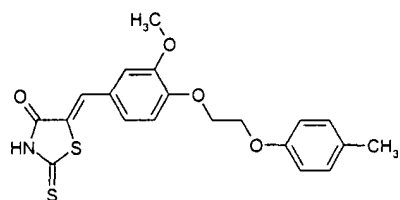


Beispiel 391

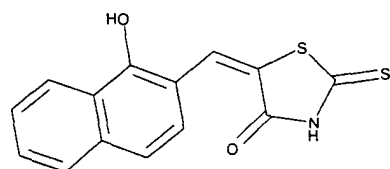
5-(3-Ethoxy-4-hydroxy-5-nitrobenzyliden)thiazolidin-2,4-dion



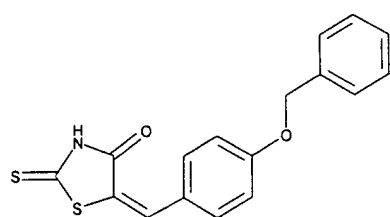
Beispiel 392



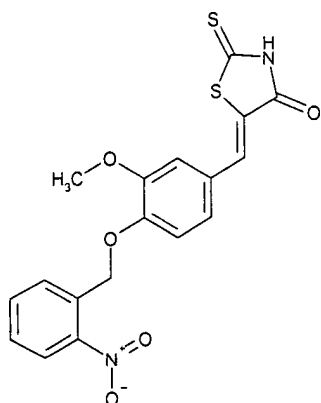
Beispiel 393



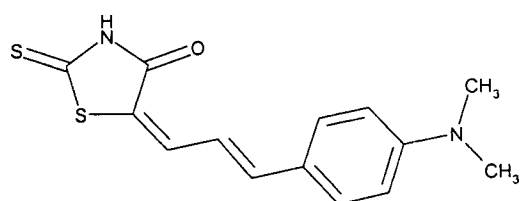
Beispiel 394



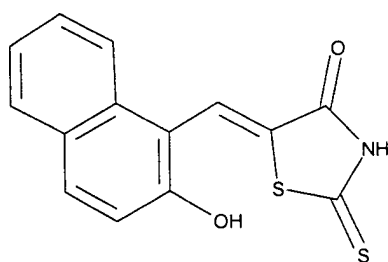
Beispiel 395



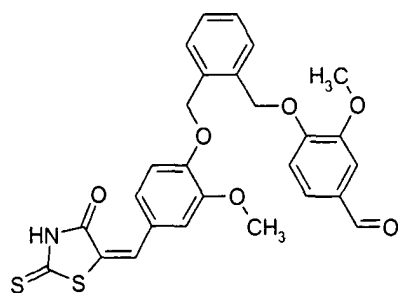
Beispiel 396



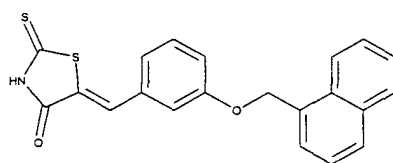
Beispiel 397



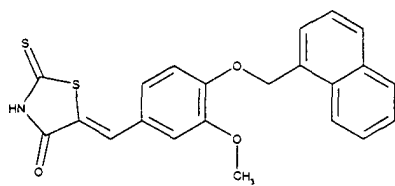
Beispiel 398



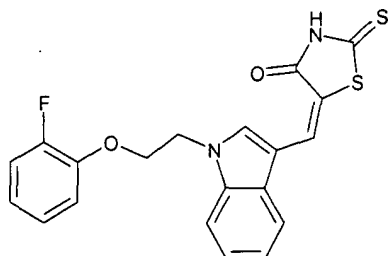
Beispiel 399



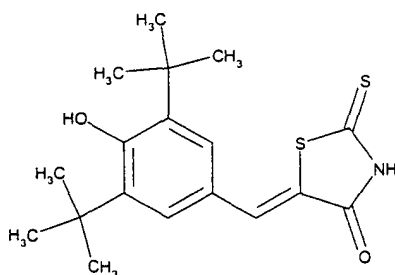
Beispiel 400



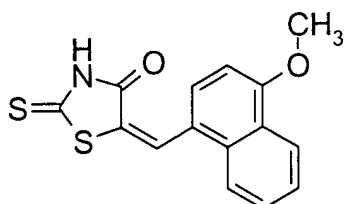
Beispiel 401



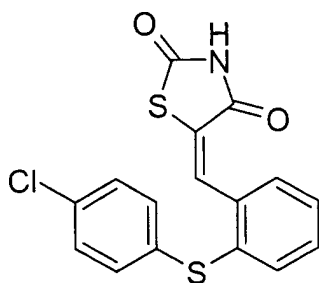
Beispiel 402



Beispiel 403

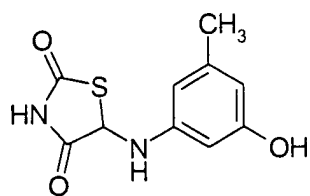


Beispiel 404

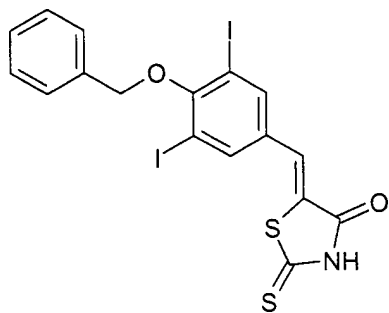


Beispiel 405

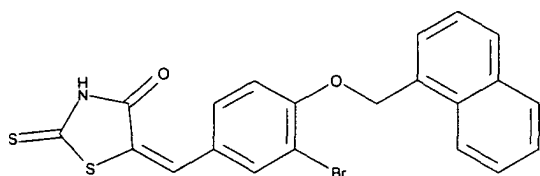
5-(3-Hydroxy-5-methylphenylamino)thiazolidin-2,4-dion



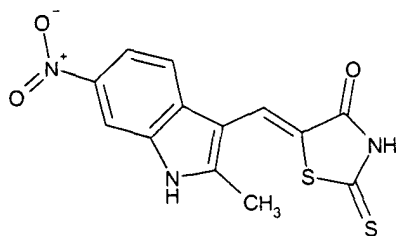
Beispiel 406



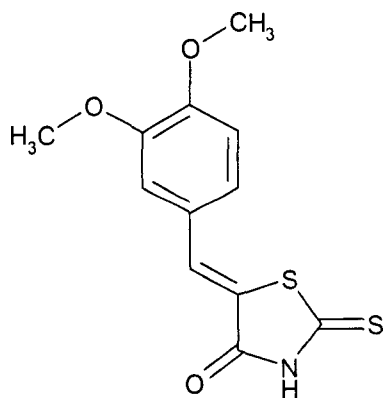
Beispiel 407



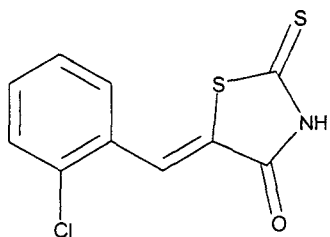
Beispiel 408



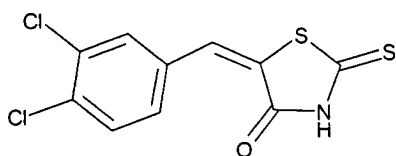
Beispiel 409



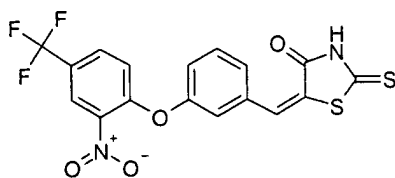
Beispiel 410



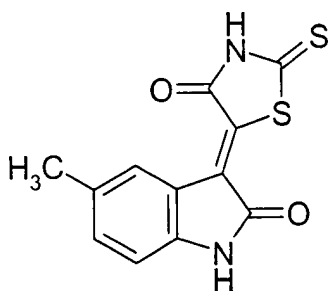
Beispiel 411



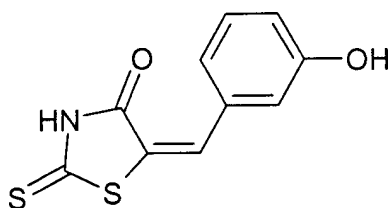
Beispiel 412



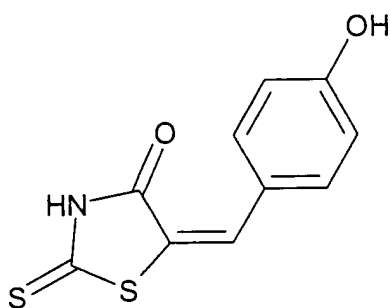
Beispiel 413



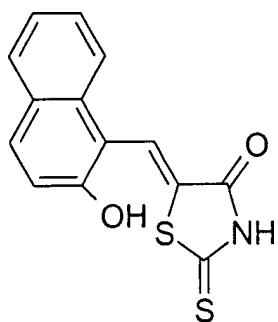
Beispiel 414



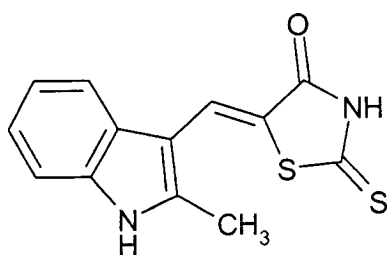
Beispiel 415



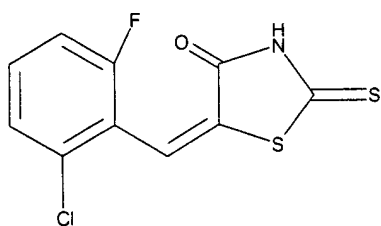
Beispiel 416



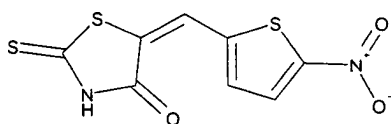
Beispiel 417



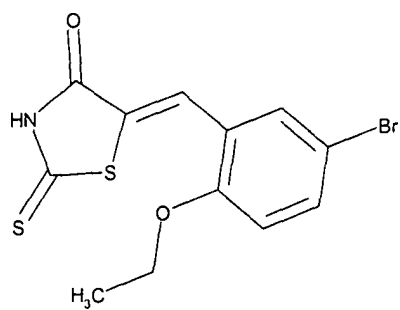
Beispiel 418



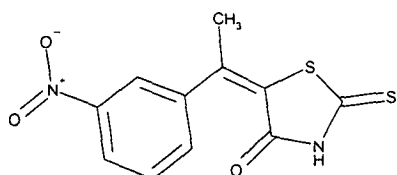
Beispiel 419



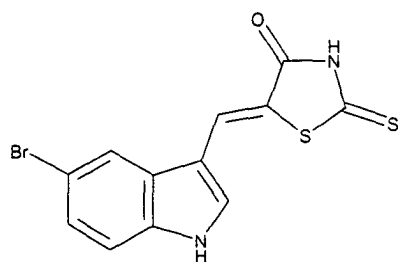
Beispiel 420



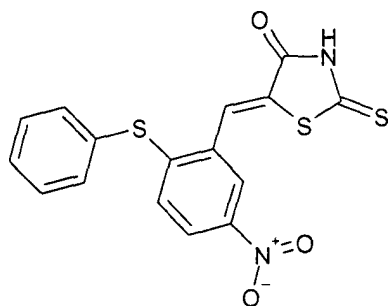
Beispiel 421



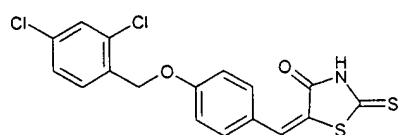
Beispiel 422



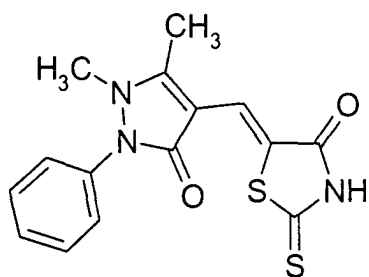
Beispiel 423



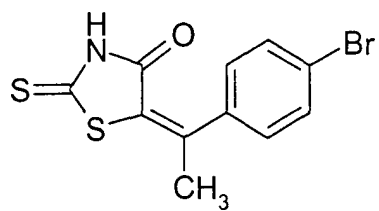
Beispiel 424



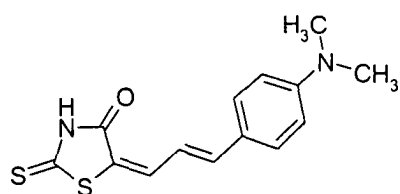
Beispiel 425



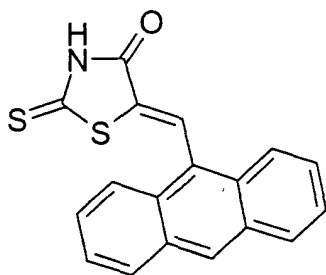
Beispiel 426



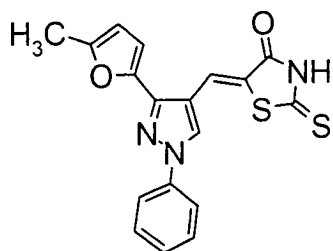
Beispiel 427



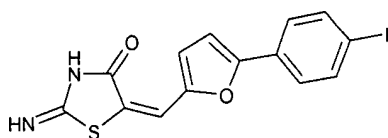
Beispiel 428



Beispiel 429

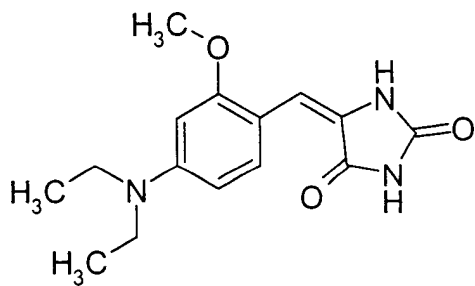


Beispiel 430

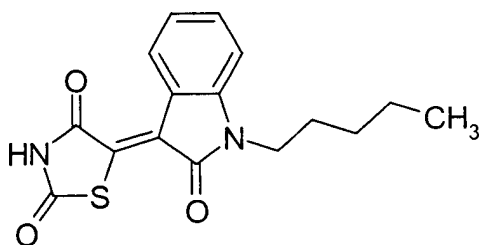


Beispiel 431

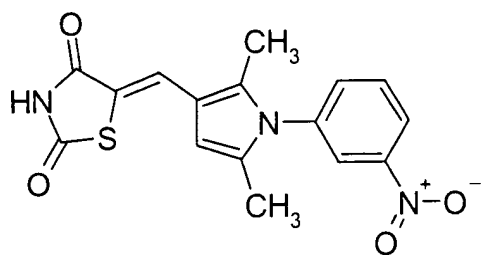
5-(4-Diethylamino-2-methoxybenzyliden)imidazolidin-2,4-dion



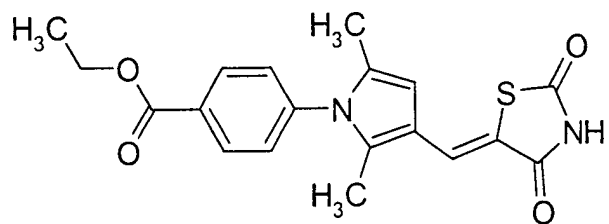
Beispiel 432



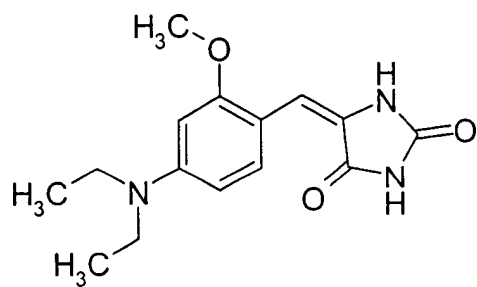
Beispiel 433



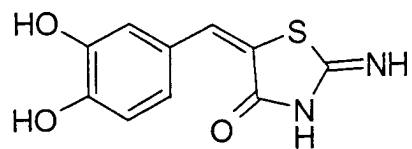
Beispiel 434



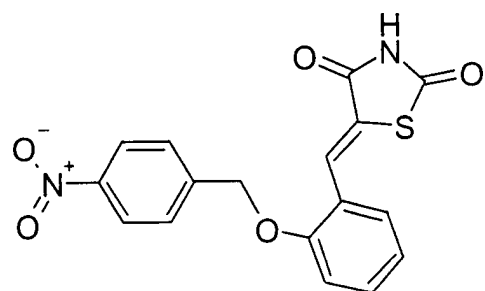
Beispiel 435



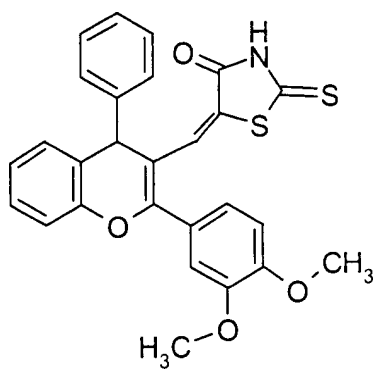
Beispiel 436



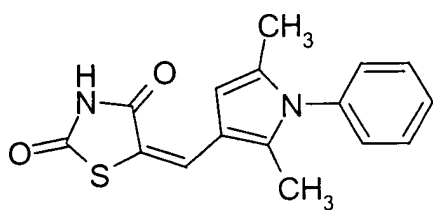
Beispiel 437



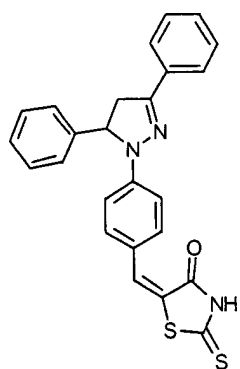
Beispiel 438



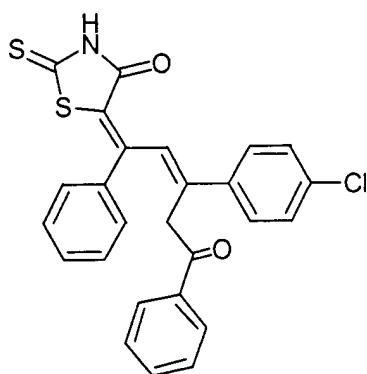
Beispiel 439



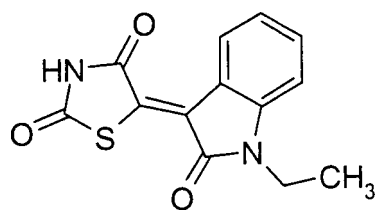
Beispiel 440



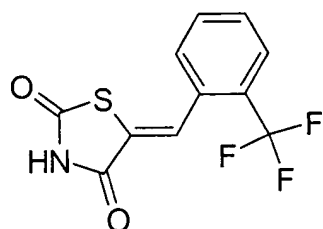
Beispiel 441



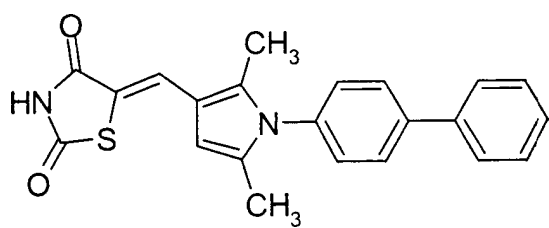
Beispiel 442



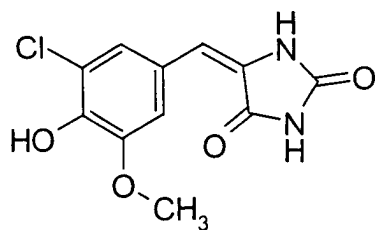
Beispiel 443



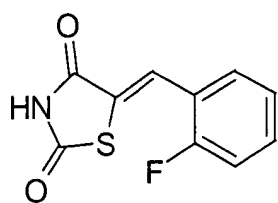
Beispiel 444



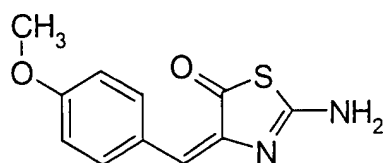
Beispiel 445



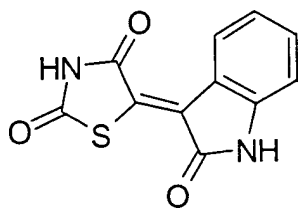
Beispiel 446



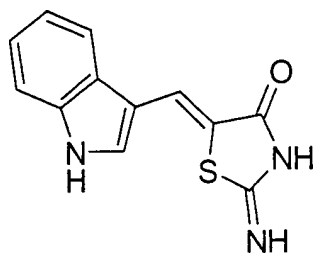
Beispiel 447



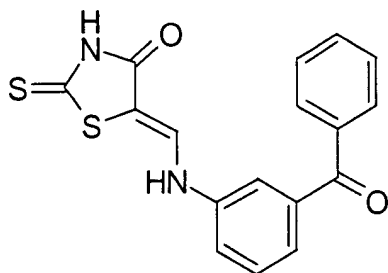
Beispiel 448



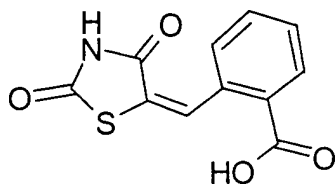
Beispiel 449



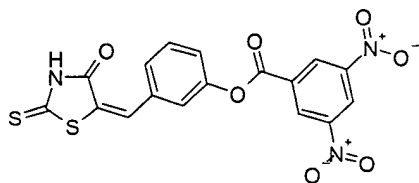
Beispiel 450



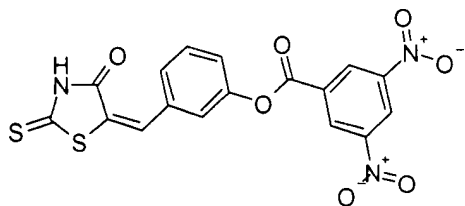
Beispiel 451



Beispiel 452

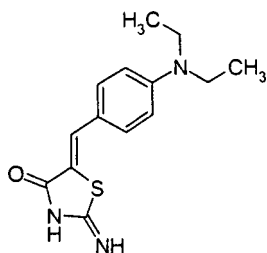


Beispiel 453

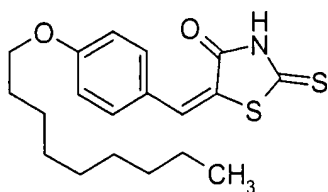


Beispiel 454

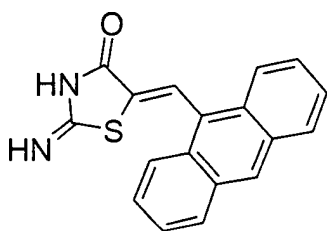
5-(4-Diethylaminobenzyliden)-2-iminothiazolidin-4-on



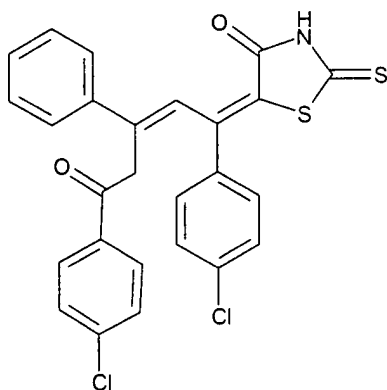
Beispiel 455



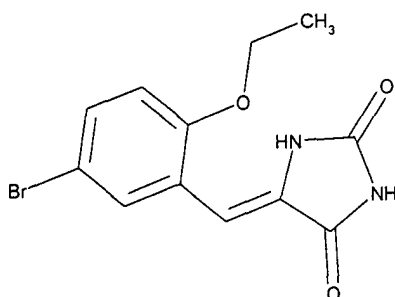
Beispiel 456



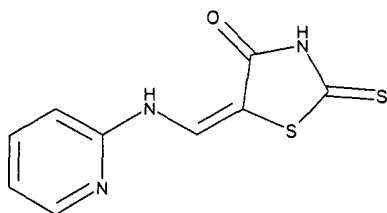
Beispiel 457



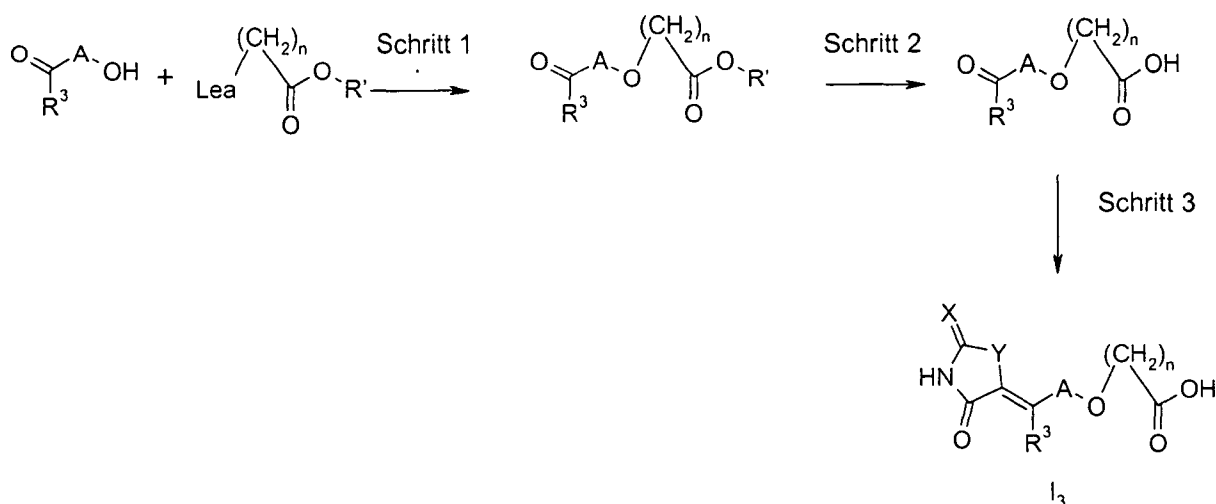
Beispiel 458



Beispiel 459



Allgemeine Vorgehensweise (D) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I₃:



wobei X, Y und R³ wie vorstehend definiert sind,

n 1 oder 3–20 ist,

E Arylen oder Heteroarylen (einschließend bis zu vier wie vorstehend definierte optionale Substituenten R¹³, R¹⁴, R¹⁵ und R^{15A}) ist,

R' eine standardmäßige Carbonsäureschutzgruppe wie C₁-C₆-Alkyl oder Benzyl ist und Lea eine Abgangsgruppe wie Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyloxy, Toluolsulfonyloxy oder dergleichen ist.

Schritt 1 ist eine Alkylierung einer Phenoleinheit. Die Reaktion wird durch Umsetzen von R¹⁰-C(=O)-E-OH mit einem ω-Bromalkancarbonsäureester (oder einem Syntheseäquivalent) in Gegenwart einer Base wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natriumhydrid, Natrium- oder Kaliumalkoxid in einem Lösungsmittel wie DMF, NMP, DMSO, Aceton, Acetonitril, Ethylacetat oder Isopropylacetat durchgeführt. Die Reaktion wird bei 20–160°C, gewöhnlich bei Raumtemperatur durchgeführt, weist jedoch die Phenoleinheit einen oder mehrere Substituenten auf, kann ein Erwärmen auf 50°C oder mehr vorteilhaft sein, insbesondere, wenn die Substituenten in Bezug auf das Phenol in ortho-Position vorliegen. Dies ist für den Fachmann leicht erkennbar.

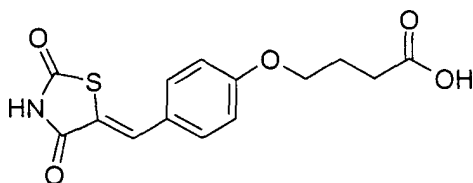
Schritt 2 ist eine Hydrolyse des Produkts von Schritt 1,

Schritt 3 gleicht der allgemeinen Vorgehensweise (B) und (C).

[0567] Diese allgemeine Vorgehensweise (D) wird im folgenden Beispiel veranschaulicht:

Beispiel 460 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

4-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]buttersäure



Schritt 1:

[0568] Ein Gemisch aus 4-Hydroxybenzaldehyd (9,21 g, 75 mmol), Kaliumcarbonat (56 g, 410 mmol) und 4-Brombuttersäureethylester (12,9 ml, 90 mmol) in N,N-Dimethylformamid (250 ml) wurde für eine Dauer von 16 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Das Gemisch wurde filtriert und im Vakuum eingeeengt, um 19,6 g (100%) 4-(4-Formylphenoxy)buttersäureethylester als Öl zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,21 (3H, t), 2,05 (2H, p), 2,49 (2H, t), 4,12 (4H, m), 7,13 (2H, d), 7,87 (2H, d), 9,90 (1H, s). HPLC-MS (Verfahren A): m/z = 237 ($M+1$); R_t = 3,46 Min.

Schritt 2:

[0569] 4-(4-Formylphenoxy)buttersäureethylester (19,6 g, 75 mmol) wurde in Methanol (250 ml) gelöst, und 1 N Natriumhydroxidlösung (100 ml) wurde zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 16 Stunden gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft (40°C, 120 mbar) und der Rückstand mit 1 N Salzsäure (110 ml) angesäuert. Das Gemisch wurde filtriert und mit Wasser gewaschen und getrocknet, um 14,3 g (91%) 4-(4-Formylphenoxy)buttersäure als Feststoff zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,99 (2H, p), 2,42 (2H, t), 4,13 (2H, t), 7,14 (2H, d), 7,88 (2H, d), 9,90 (1H, s), 12,2 (1H, bs). HPLC-MS (Verfahren A): m/z = 209 ($M+1$); R_t = 2,19 Min.

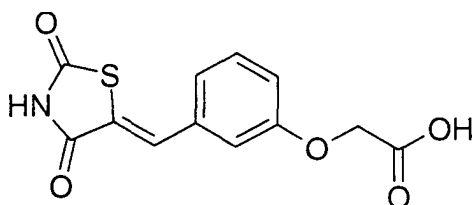
Schritt 3:

[0570] Thiazolidin-2,4-dion (3,55 g, 27,6 mmol), 4-(4-Formylphenoxy)buttersäure (5,74 g, 27,6 mmol), wasserfreies Natriumacetat (11,3 g, 138 mmol) und Essigsäure (100 ml) wurden für eine Dauer von 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde Gemisch filtriert und mit Essigsäure und Wasser gewaschen. Durch Trocknen im Vakuum wurden 2,74 g (32%) 4-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]buttersäure als Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,97 (2H, p), 2,40 (2H, t), 4,07 (2H, t), 7,08 (2H, d), 7,56 (2H, d), 7,77 (1H, s), 12,2 (1H, bs), 12,5 (1H, bs); HPLC-MS (Verfahren A): m/z : 308 ($M+1$); R_t = 2,89 Min.

Beispiel 461 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

[3-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]essigsäure



Schritt 3:

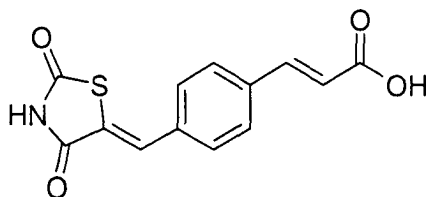
[0571] Thiazolidin-2,4-dion (3,9 g, 33 mmol), 3-Formylphenoxyessigsäure (6,0 g, 33 mmol), wasserfreies Natriumacetat (13,6 g, 165 mmol) und Essigsäure (100 ml) wurden für eine Dauer von 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde Gemisch filtriert und mit Essigsäure und Wasser gewaschen. Durch Trocknen im Vakuum wurden 5,13 g (56%) of [3-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]essigsäure als Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 4,69 (2H, s), 6,95 (1H, dd), 7,09 (1H, t), 7,15 (1H, d), 7,39 (1H, s), 7,53 (1H, s); HPLC-MS (Verfahren A): m/z = 280 ($M+1$) (schlechte Ionisation); R_t = 2,49 Min.

[0572] Die Verbindungen in den folgenden Beispielen wurden auf die gleiche Weise hergestellt.

Beispiel 462 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

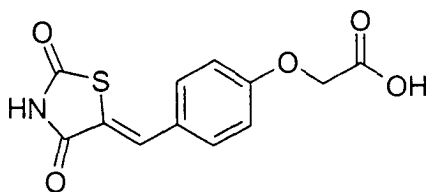
3-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenyl]acrylsäure



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6,63 (1H, d), 7,59-7,64 (3H, m), 7,77 (1H, s), 7,83 (2H, m).

Beispiel 463 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

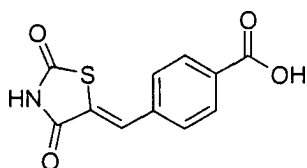
[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]essigsäure



Triethylaminsalz: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 5,27 (2H, s), 6,90 (2H, d), 7,26 (1H, s), 7,40 (2H, d).

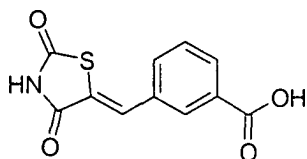
Beispiel 464 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)benzoesäure



Beispiel 465 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

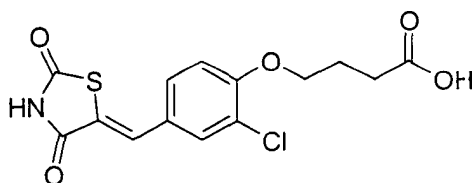
3-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)benzoesäure



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7,57 (1H, s), 7,60 (1H, t), 7,79 (1H, dt), 7,92 (1H, dt), 8,14 (1H, t).

Beispiel 466 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

4-[2-Chlor-4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]buttersäure

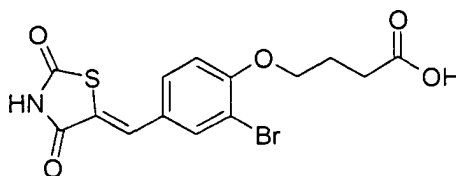


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2,00 (2H, p), 2,45 (2H, t), 4,17 (2H, t), 7,31 (1H, d), 7,54 (1H, dd), 7,69 (1H, d), 7,74

(1H, s), 12,2 (1H, bs), 12,6 (1H, bs). HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 364 (M+23); Rt = 3,19 Min.

Beispiel 467 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

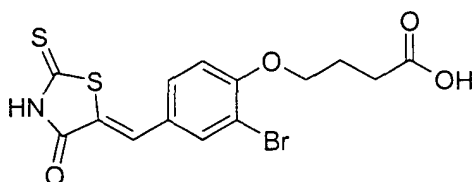
4-[2-Brom-4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]buttersäure



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,99 (2H, p), 2,46 (2H, t), 4,17 (2H, t), 7,28 (1H, d), 7,57 (1H, dd), 7,25 (1H, s), 7,85 (1H, d), 12,2 (1H, bs), 12,6 (1H, bs). HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 410 (M+23); Rt = 3,35 Min.

Beispiel 468 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

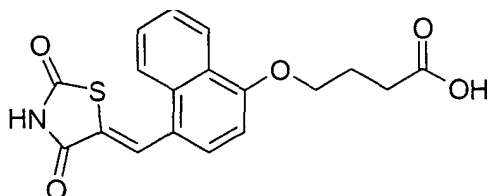
4-[2-Brom-4-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]buttersäure



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,99 (2H, p), 2,45 (2H, t), 4,18 (2H, t), 7,28 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,60 (1H, s), 7,86 (1H, d), 12,2 (1H, bs), 13,8 (1H, bs). HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 424 (M+23); Rt = 3,84 Min.
HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 424 (M+23); Rt = 3,84 Min

Beispiel 469 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

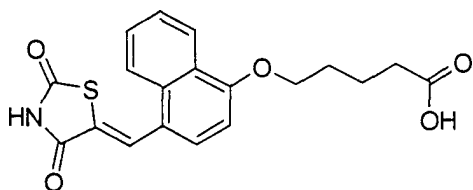
4-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]buttersäure



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2,12 (2H, p), 2,5 (unter DMSO), 4,28 (2H, t), 7,12 (1H, d), 7,6-7,7 (3H, m), 8,12 (1H, d), 8,31 (1H, d), 8,39 (1H, s), 12,2 (1H, bs), 12,6 (1H, bs). HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 380 (M+23); Rt = 3,76 Min.

Beispiel 470 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

5-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]pentansäure

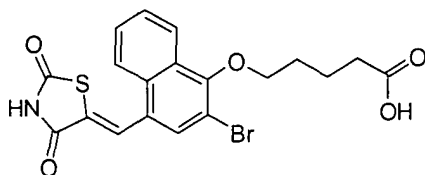


HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 394 (M+23); Rt = 3,62 Min.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,78 (2H, m), 1,90 (2H, m), 2,38 (2H, t), 4,27 (2H, t), 7,16 (1H, d), 7,6-7,75 (3H, m), 8,13 (1H, d), 8,28 (1H, d), 8,39 (1H, s), 12,1 (1H, bs), 12,6 (1H, bs).

Beispiel 471

5-[2-Brom-4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]pentansäure.

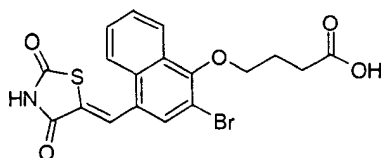


[0573] 5-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]pentansäure (Beispiel 470, 185 mg, 0,5 mmol) wurde mit einer äquimolaren Menge an Brom in Essigsäure (10 ml) behandelt. Durch Rühren bei RT für eine Dauer von 14 Tagen, gefolgt von Eindampfen zur Trockene wurde ein Gemisch aus der bromierten Verbindung und unverändertem Ausgangsmaterial erhalten. Durch Reinigung durch präparative HPLC an einer C18-Säule unter Verwendung von Acetonitril und Wasser als Eluent wurden 8 mg der Titelverbindung, erhalten.

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 473 (M+23), Rt = 3,77 Min

Beispiel 472

4-[2-Brom-4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]buttersäure.

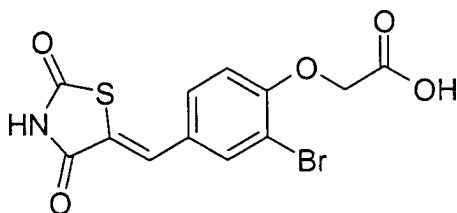


[0574] Ausgehend von 4-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]buttersäure (Beispiel 469, 0,5 mmol) unter Verwendung desselben Verfahrens wie in Beispiel 471 wurden 66 mg der Titelverbindung erhalten.

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 459 (M+23); Rt = 3,59 Min.

Beispiel 473 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

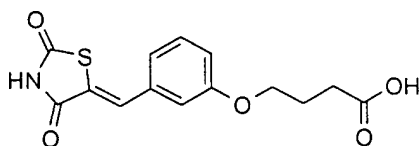
[2-Brom-4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]essigsäure



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4,90 (2H, s), 7,12 (1H, d), 7,52 (1H, dd), 7,65 (1H, s), 7,84 (1H, d). HPLC-MS (Verfahren A): m/z: nicht beobachtet; Rt = 2,89 Min.

Beispiel 474 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

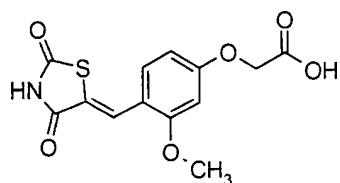
4-[3-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]buttersäure



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,98 (2H, p), 2,42 (2H, t), 4,04 (2H, t), 7,05 (1H, dd), 7,15 (2H, m), 7,45 (1H, t), 7,77 (1H, s), 12,1 (1H, bs), 12,6 (1H, bs). HP LC-MS (Verfahren A): m/z: 330 (M+23); Rt = 3,05 Min.

Beispiel 475 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

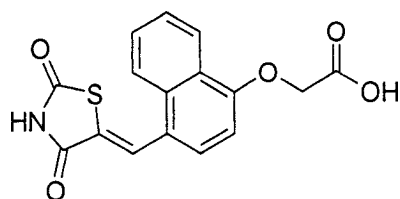
[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)-3-methoxyphenoxy]essigsäure



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 310 (M+1); Rt = 3,43 Min.

Beispiel 476 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

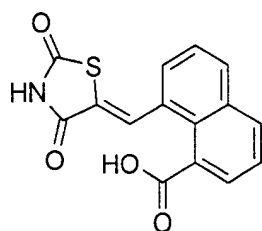
[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]essigsäure



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 330 (M+1); Rt = 3,25 Min.

Beispiel 477 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

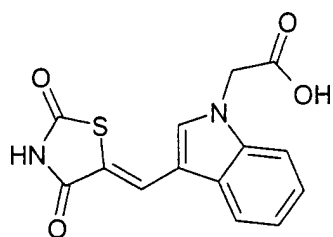
8-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 299 (M+1); Rt = 2,49 Min.

Beispiel 478 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

[3-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)indol-1-yl]essigsäure



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 303 (M+1); Rt = 2,90 Min.

Herstellung von Ausgangsmaterial:

[0575] 3-Formylindol (10 g, 69 mmol) wurde in N,N-Dimethylformamid (100 ml) gelöst, und unter Stickstoffatmosphäre und externem Kühlen, indem die Temperatur unter 15°C gehalten wurde, wurde Natriumhydride (60%ig in Mineralöl, 3,0 g, 76 mmol) portionsweise zugesetzt. Dann wurde eine Lösung von Ethylbromacetat (8,4 ml, 76 mmol) in N,N-Dimethylformamid (15 ml) über eine Dauer von 30 Minuten zugetropft, und das erhal-

tene Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 16 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand zwischen Wasser (300 ml) und Ethylacetat (2 × 150 ml) aufgeteilt. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt, um 15,9 g (quant.) (3-Formylindol-1-yl)essigsäureethylester als Öl zu erhalten.

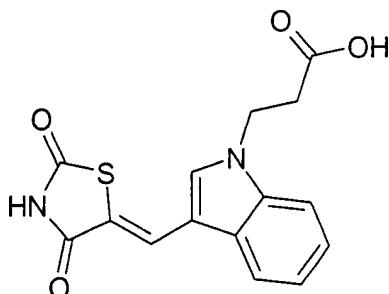
¹H-NMR (CDCl₃): δ_H = 1,30 (3H, t), 4,23 (2H, q), 4,90 (2H, s), 7,3 (3H, m), 7,77 (1H, s), 8,32 (1H, d), 10,0 (1H, s).

[0576] (3-Formylindol-1-yl)essigsäureethylester (15,9 g, 69 mmol) wurde in 1,4-Dioxan (100 ml) gelöst, und 1 N Natriumhydroxid (10 ml) wurde zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 4 Tagen gerührt. Wasser (500 ml) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde mit Diethylether (150 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 5 N Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat (250 + 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt, um 10,3 g (73%) (3-Formylindol-1-yl)essigsäure als Feststoff zu erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ_H = 5,20 (2H, s), 7,3 (2H, m), 7,55 (1H, d), 8,12 (1H, d), 8,30 (1H, s), 9,95 (1H, s), 13,3 (1H, bs).

Beispiel 479 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

3-[3-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)indol-1-yl]propionsäure



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 317 (M+1); Rt = 3,08 Min.

Herstellung von Ausgangsmaterial:

[0577] Ein Gemisch aus 3-Formylindol (10 g, 69 mmol), Ethyl-3-brompropionat (10,5 ml, 83 mmol) und Kaliumcarbonat (28,5 g, 207 mmol) und Acetonitril (100 ml) wurde unter Rückflusstemperatur für eine Dauer von 2 Tagen kräftig gerührt. Nach Abkühlen wurde das Gemisch filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt, um 17,5 g (quant.) 3-(3-Formylindol-1-yl)propionsäureethylester als Feststoff zu erhalten.

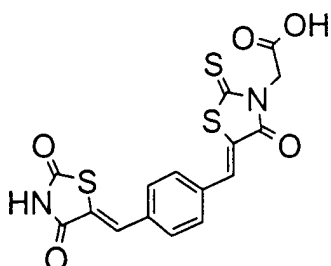
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ_H = 1,10 (3H, t), 2,94 (2H, t), 4,02 (2H, q), 4,55 (2H, t), 7,3 (2H, m), 7,67 (1H, d), 8,12 (1H, d), 8,30 (1H, s), 9,90 (1H, s).

[0578] 3-(3-Formylindol-1-yl)propionsäureethylester (17,5 g 69 mmol) wurde wie vorstehend beschrieben hydrolysiert, um 12,5 g (83%) 3-(3-Formylindol-1-yl)propionsäure als Feststoff zu erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ_H = 2,87 (2H, t), 4,50 (2H, t), 7,3 (2H, m), 7,68 (1H, d), 8,12 (1H, d), 8,31 (1H, s), 9,95 (1H, s), 12,5 (1H, bs).

Beispiel 480 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

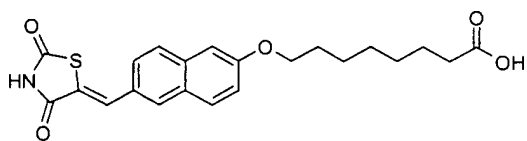
{5-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)benzyliden]-4-oxo-2-tioxothiazolidin-3-yl}essigsäure



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 429 (M+23); Rt = 3,89 Min.

Beispiel 481 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

6-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-2-yloxyoctansäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 436 (M+23); Rt = 4,36 Min

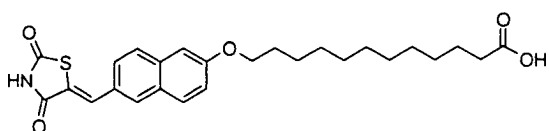
[0579] Der Zwischenaldehyd für diese Verbindung wurde in einer leicht modifizierten Vorgehensweise hergestellt:

6-Hydroxynaphthalin-2-carbaldehyd (1,0 g, 5,8 mmol) wurde in DMF (10 ml) gelöst, und Natriumhydrid, 60%ig (278 mg) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde bei RT für eine Dauer von 15 Min. gerührt. 8-Bromooctansäure (0,37 g, 1,7 mmol) wurde in das Natriumsalz durch Zugabe von Natriumhydrid, 60%ig, umgewandelt und einem aliquoten Teil (2,5 ml) der vorstehenden Naphtholatlösung zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde bei für eine Dauer von 16 Stunden gerührt. Wässrige Essigsäure (10%) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde 3-mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und zur Trockene eingedampft, um 300 mg of 8-(6-Formylnaphthalin-2-yloxy)octansäure zu erhalten.

HPLC-MS (Verfahren C): m/z 315 (M+1); Rt = 4,24 Min.

Beispiel 482 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

12-[6-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-2-yloxy]dodecansäure.

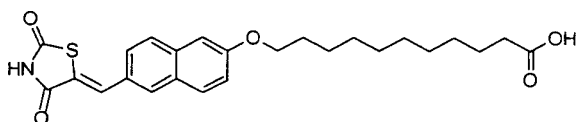


HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 492 (M+23); Rt = 5,3 Min.

[0580] Der Zwischenaldehyd wurde gleichermaßen wie in Beispiel 481 beschrieben hergestellt.

Beispiel 483 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

11-[6-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-2-yloxy]undecansäure.

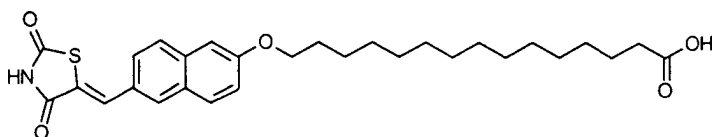


HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 478 (M+23); Rt = 5,17 Min.

[0581] Der Zwischenaldehyd wurde gleichermaßen wie in Beispiel 481 beschrieben hergestellt.

Beispiel 484 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

15-[6-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-2-yloxy]pentadecansäure.

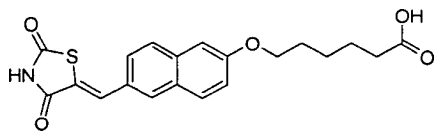


HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 534 (M+23); Rt = 6,07 Min.

[0582] Der Zwischenaldehyd wurde gleichermaßen wie in Beispiel 481 beschrieben hergestellt.

Beispiel 485 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

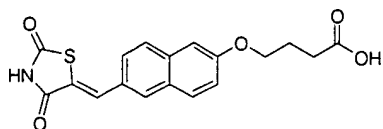
6-[6-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-2-yloxy]hexansäure.



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 408 (M+23); Rt = 3,71 Min.

Beispiel 486 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

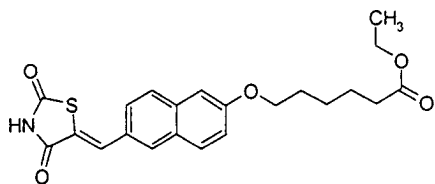
4-[6-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-2-yloxy]buttersäure.



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 380 (M+23); Rt = 3,23 Min.

Beispiel 487 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

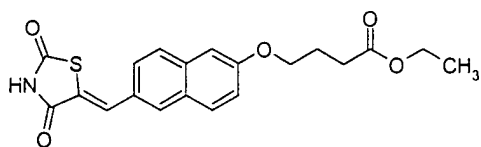
6-[6-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-2-yloxy]hexansäureethylester.



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 436 (M+23); Rt = 4,64 Min.

Beispiel 488 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

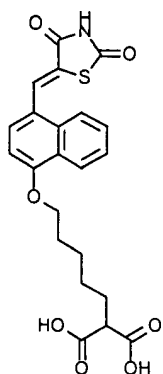
4-[6-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-2-yloxy]buttersäureethylester.



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 408 (M+23); Rt = 4,28 Min.

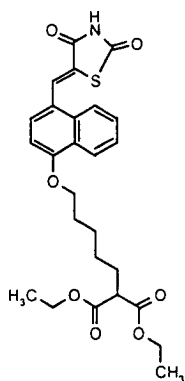
Beispiel 489 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

2-{5-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]pentyl}malonsäure

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 444$ ($M+1$); $R_t = 3,84$ Min.

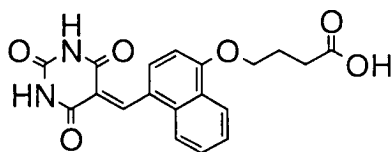
Beispiel 490 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

2-{5-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]pentyl}malonsäurediethylester

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 500$ ($M+1$); $R_t = 5,18$ Min.

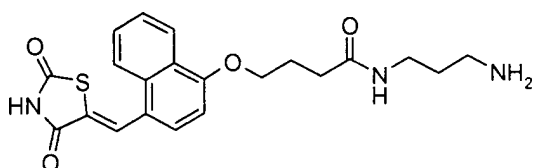
Beispiel 491 (Allgemeine Vorgehensweise (D))

4-[4-(2,4,6-Trioxotetrahydropyrimidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]buttersäure

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 369$ ($M+1$); $R_t = 2,68$ Min.

Beispiel 492

N-(3-Aminopropyl)-4-[4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]butyramid

**[0583]** Einem Gemisch aus 4-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]buttersäure (Bei-

spiel 469, 5,9 g, 16,5 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazol (3,35 g, 24,8 mmol) in DMF (60 ml) wurde 1-Ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (4,75 g, 24,8 mmol) zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 2 Stunden gerührt. N-(3-Aminopropylcarbaminsäure-tert-butylester (3,45 g, 19,8 mmol) wurde zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 16 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeeengt, und Ethylacetat und Dichlormethan wurden dem Rückstand zugesetzt. Das Gemisch wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum eingeeengt, um 4,98 g (59%) (3-{4-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]butyrylamino}propyl)carbaminsäure-tert-butylester zu erhalten.

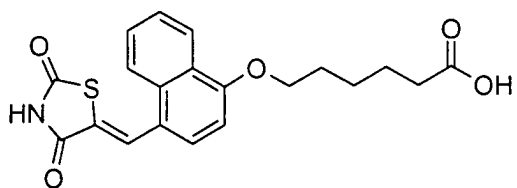
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 515 (M+1); Rt = 3,79 Min.

[0584] (3-{4-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]butyrylamino}propyl)-carbaminsäure-tert-butylester (4,9 g, 9,5 mmol) wurden Dichlormethan (50 ml) und Trifluoressigsäure (50 ml) zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 45 Minuten gerührt. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeeengt und zusammen mit Toluol eingedampft. Dem Rückstand wurde Ethylacetat (100 ml) zugesetzt, und das Gemisch wurde filtriert und im Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als das Trifluoressigsäuresalz zu erhalten.

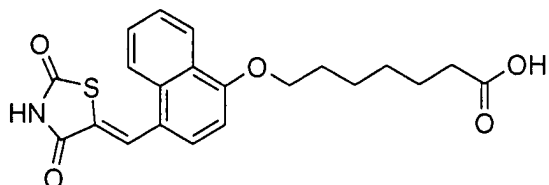
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 414 (M+1); Rt = 2,27 Min.

[0585] Verbindungen der Erfindung schließen ein:

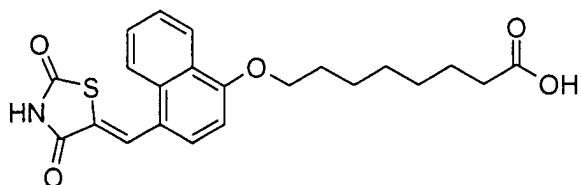
Beispiel 493



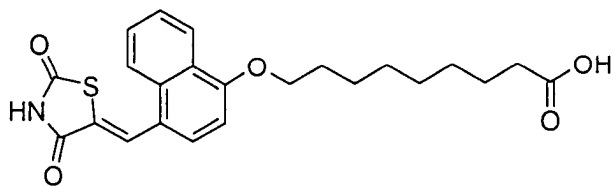
Beispiel 494



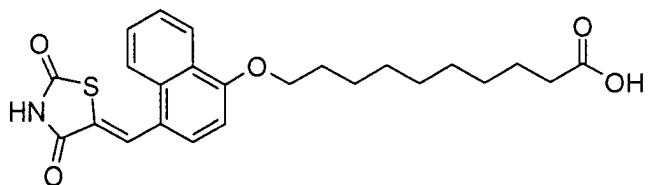
Beispiel 495



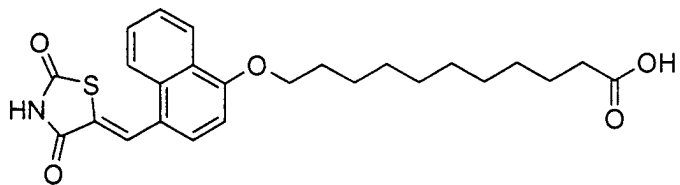
Beispiel 496



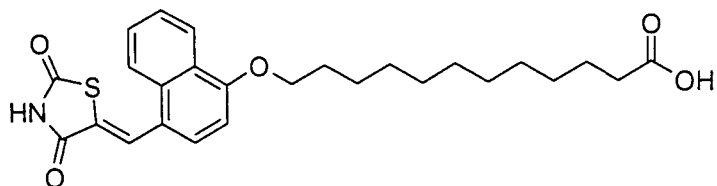
Beispiel 497



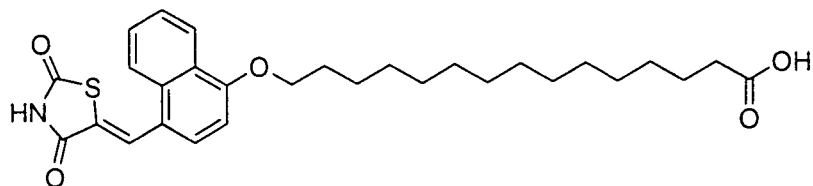
Beispiel 498



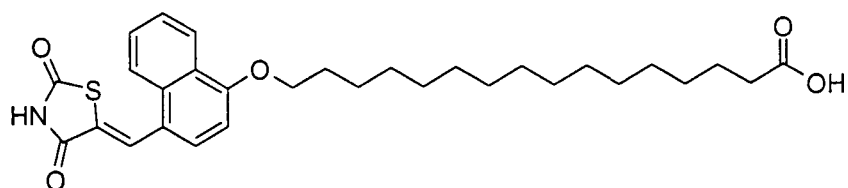
Beispiel 499



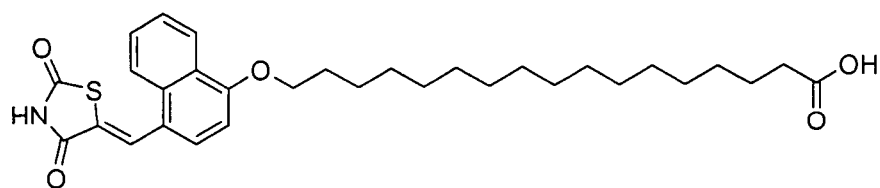
Beispiel 500



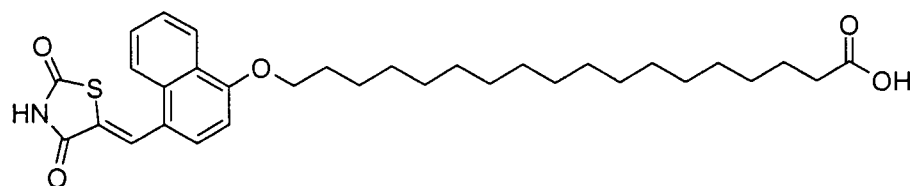
Beispiel 501



Beispiel 502

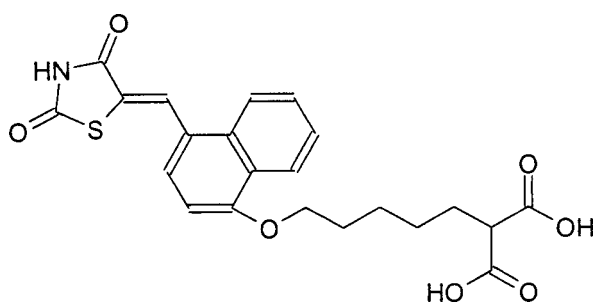


Beispiel 503



Beispiel 504 (hergestellt analog zur allgemeinen Vorgehensweise (D))

2-[5-[4-(2,4-Thiazolidindion-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]pentyl]malonsäure



[0586] Eine Lösung von 4-Hydroxy-1-naphtaldehyd (1,0 g, 5,81 mmol), 2-(5-Brompentyl)malonsäurediethylester (2,07 g, 6,68 mmol) und Kaliumcarbonat (4,01 g, 29 mmol) in DMF (50 ml) wurde bei 100°C für eine Dauer von 3 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde abgekühlt und das Salz abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde

dann unter reduziertem Druck entfernt, um 2,9 g rohen 2-[5-(4-Formylnaphtalin-1-yloxy)pentyl]malonsäurediethylester zu erhalten, der für die nächste Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 401 (M+1); Rt = 5,16 Min. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 1,18 (t, 6H), 1,39 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 3,48 (t, 1H), 4,13 (m, 4H), 4,27 (t, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 9,24 (d, 1H), 10,19 (s, 1H).

[0587] 1,4 g (3,5 mmol) roher 2-[5-(4-Formylnaphtalen-1-yloxy)pentyl]malonsäurediethylester wurde mit wässriger Natriumhydroxidlösung (1 N, 8,75 ml, 8,75 mmol) und Methanol (50 ml) behandelt. Die Lösung wurde bei 70°C für eine Dauer von 5 Stunden gerührt, und das Gemisch wurde unter reduziertem Druck eingeeengt. Salzsäure (6 N) wurde auf 1 pH < 2 zugesetzt. Die erhaltene Aufschlämmung wurde bis zur Verfestigung gerührt. Die Kristalle wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann im Vakuum getrocknet, um 1,1 g (92%) 2-[5-(4-Formylnaphtalen-1-yloxy)pentyl]malonsäure zu erhalten. Das Produkt wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

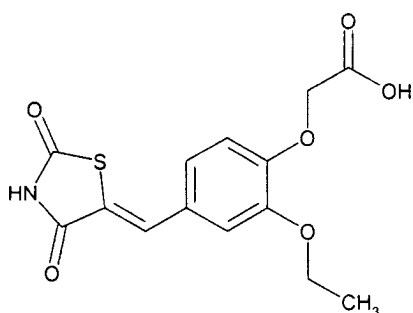
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 345 (M+1); Rt = 3,52 Min. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 1,40 5 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,24 (t, 1H), 4,29 (t, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,23 (d, 1H), 10,18 (s, 1H), 12,69 (s, 2H).

[0588] Einer Lösung von 2-[5-(4-Formylnaphtalen-1-yloxy)pentyl]malonsäure (0,36 g, 1,05 mmol) in Essigsäure (10 ml) wurden 2,4-Thiazolidindion (0,16 g, 1,36 mmol) und Piperidin (0,52 ml, 5,25 mmol) zugesetzt. Die Lösung wurde für eine Dauer von 24 Stunden auf 105°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Wasser wurde dem Rückstand zugesetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Durch Umkristallisation aus Acetonitril wurden 200 mg (43%) der Titelverbindung als Feststoff erhalten.

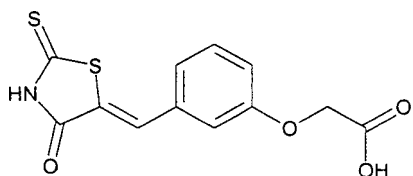
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 422 (M-CO₂+Na); Rt = 4,08 Min. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 1,41 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 2,23 (t, 1H), 4,24 (t, 2H), 7,61-7,74 (m, 3H), 8,12 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 12,00 (s, 1H), 12,59 (s, 2H).

[0589] Die folgenden Verbindungen sind im Handel erhältlich und können gemäß der allgemeinen Vorgehensweise (D) hergestellt werden:

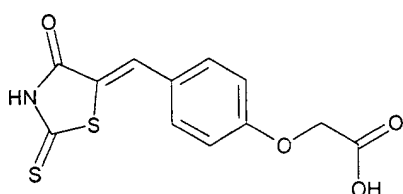
Beispiel 505



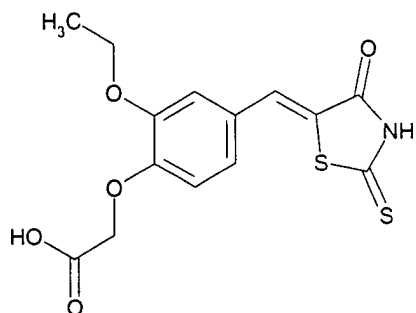
Beispiel 506



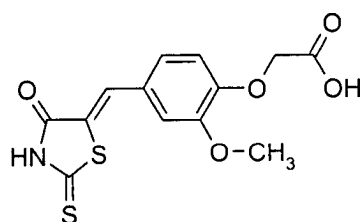
Beispiel 507



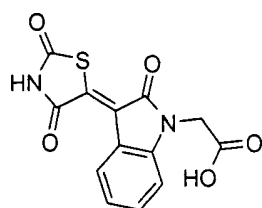
Beispiel 508



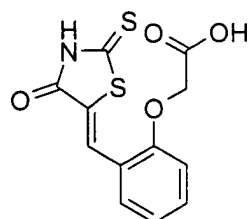
Beispiel 509



Beispiel 510



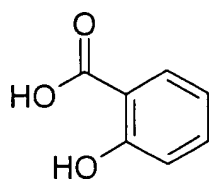
Beispiel 511



[0590] Die folgenden Salicylsäurederivate binden sich sämtlich an die His^{B10}-Zn²⁺-Stelle des Insulinhexamers:

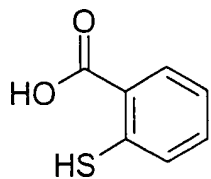
Beispiel 512

Salicylsäure



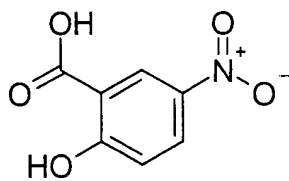
Beispiel 513

Thiosalicylsäure (oder: 2-Mercaptobenzoessäure)



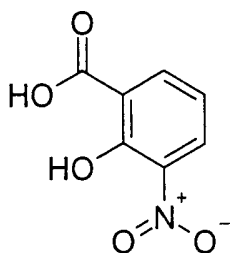
Beispiel 514

2-Hydroxy-5-nitrobenzoessäure



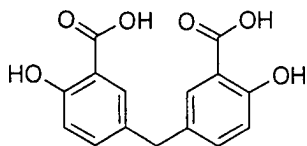
Beispiel 515

3-Nitrosalicylsäure



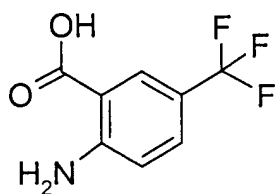
Beispiel 516

5,5'-Methyldisalicylsäure



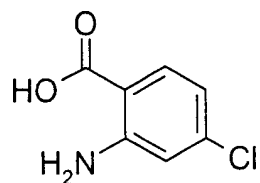
Beispiel 517

2-Amino-5-trifluormethylbenzoesyre



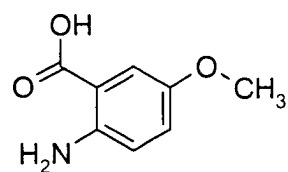
Beispiel 518

2-Amino-4-chlorbenzoesäure

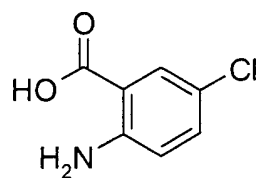


Beispiel 519

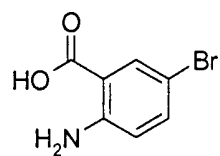
2-Amino-5-methoxybenzoesäure



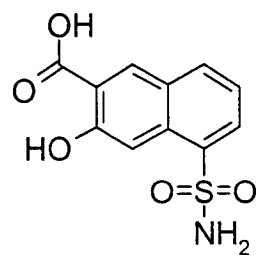
Beispiel 520



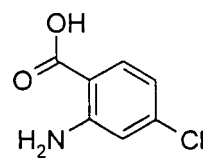
Beispiel 521



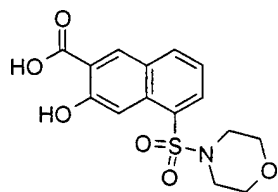
Beispiel 522



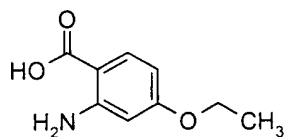
Beispiel 523



Beispiel 524

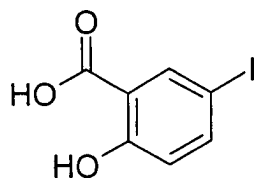


Beispiel 525



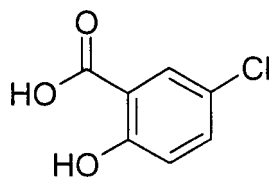
Beispiel 526

5-Iodsalicylsäure



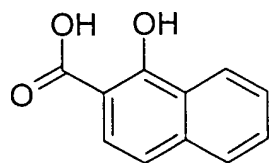
Beispiel 527

5-Chlorsalicylsäure



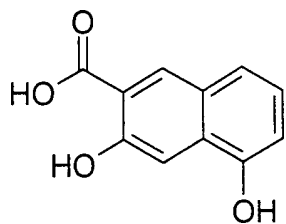
Beispiel 528

1-Hydroxy-2-naphthoesäure

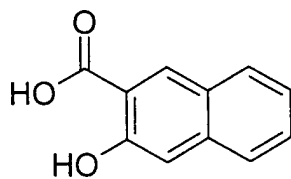


Beispiel 529

3,5-Dihydroxy-2-naphthoesäure

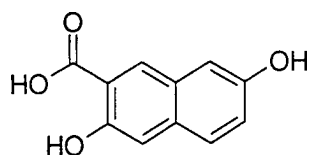


Beispiel 530 3-Hydroxy-2-naphthoesäure



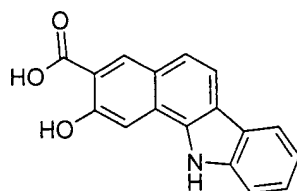
Beispiel 531

3,7-Dihydroxy-2-naphthoesäure



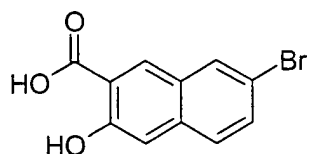
Beispiel 532

2-Hydroxybenzo[a]carbazol-3-carbonsäure



Beispiel 533

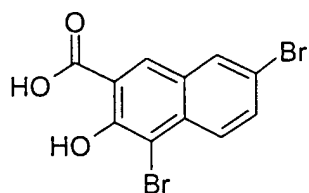
7-Brom-3-hydroxy-2-naphthoesäure



[0591] Diese Verbindung wurde gemäß Murphy et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 171–8 hergestellt. HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 267 (M+1); Rt: = 3,78 Min.

Beispiel 534

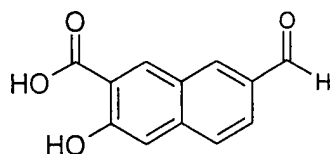
1,6-Dibrom-2-hydroxynaphthalin-3-carbousäure



[0592] Diese Verbindung wurde gemäß Murphy et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 171–8 hergestellt. HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 346 (M+1); Rt: = 4,19 Min.

Beispiel 535

7-Formyl-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure

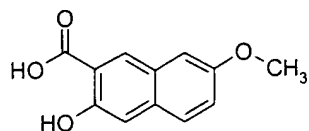


[0593] Eine Lösung von 7-Brom-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure (15,0 g, 56,2 mmol) (Beispiel 533) in Tetrahydrofuran (100 ml) wurde einer Lösung von Lithiumhydrid (893 mg, 112 mmol) in Tetrahydrofuran (350 ml) zugesetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die erhaltene Lösung für eine Dauer von 2 Minuten auf 50°C erwärmt, und man ließ sie dann über eine Dauer von 30 Minuten auf Umgebungstemperatur abkühlen. Das Gemisch wurde auf -78°C abgekühlt, und Butyllithium (1,6 M in Hexanen, 53 ml, 85 mmol) wurde über eine Dauer von 15 Minuten zugesetzt. N,N-Dimethylformamid (8,7 ml, 8,2 g, 112 mmol) wurde nach zusätzlichem 90-minütigem Rühren zugesetzt. Das Abkühlen wurde abgebrochen, und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 17 Stunden gerührt, bevor es in 1 N Salzsäure (wäss.) (750 ml) gegossen wurde. Die organischen Lösungsmittel wurden im Vakuum abgedampft, und der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser (3 × 100 ml) gespült, um das Rohprodukt (16,2 g) zu erhalten. Durch Reinigung über Silicagel (Dichlormethan/Methanol/Essigsäure = 90:9:1) wurde die Titelverbindung als Feststoff erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 11,95 (1H, bs), 10,02 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,54 (1H, s), 7,80 (2H, bs), 7,24 (1H, s); HPLC-MS (Verfahren (A)): m/z: 217 (M+1); Rt = 2,49 Min.

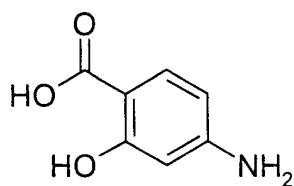
Beispiel 536

3-Hydroxy-7-methoxy-2-naphthoesäure



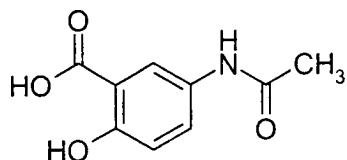
Beispiel 537

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure



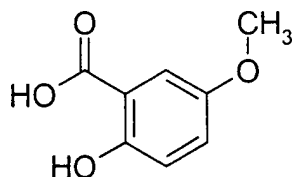
Beispiel 538

5-Acetylamino-2-hydroxybenzoesäure



Beispiel 539

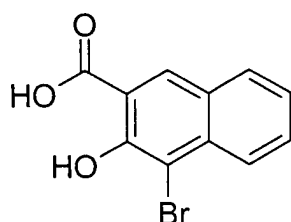
2-Hydroxy-5-methoxybenzoesäure



[0594] Die folgenden Verbindungen wurden wie nachstehend beschrieben hergestellt:

Beispiel 540

4-Brom-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure

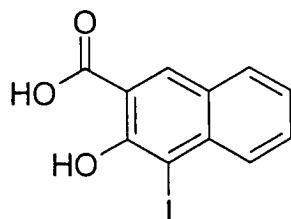


[0595] 3-Hydroxynaphthalin-2-carbonsäure (3,0 g, 15,9 mmol) wurde in Essigsäure (40 ml) suspendiert, und unter kräftigem Rühren wurde eine Lösung von Brom (817 μ l, 15,9 mmol) in Essigsäure (10 ml) innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 1 Stunde gerührt, filtriert und mit Wasser gewaschen. Durch Trocknen im Vakuum wurden 3,74 g (88%) 4-Brom-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure als Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 7,49 (1H, t), 7,75 (1H, t), 8,07 (2H, „t“), 8,64 (1H, s). Das Substitutionsmuster wurde durch einen COSY-Versuch bestätigt, wobei Konnektivitäten zwischen den 3 (4 Wasserstoff) „Triplets“ gezeigt wurden. HPLC-MS (Verfahren A): m/z : 267 ($M+1$); R_t = 3,73 Min.

Beispiel 541

3-Hydroxy-4-iodnaphthalin-2-carbonsäure

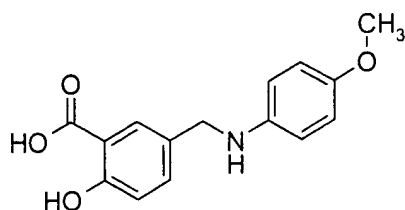


[0596] 3-Hydroxynaphthalin-2-carbonsäure (0,5 g, 2,7 mmol) wurde in Essigsäure (5 ml) suspendiert, und unter kräftigem Rühren wurde Iodmonochlorid (135 μ l, 2,7 mol) zugesetzt. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 1 Stunde gerührt, filtriert und mit Wasser gewaschen. Durch Trocknen wurden 0,72 g (85%) 4-Iod-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure als Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 7,47 (1H, t), 7,73 (1H, t), 7,98 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,66 (1H, s). HPLC-MS (Verfahren A): m/z : 315 ($M+1$); R_t = 3,94 Min.

Beispiel 542

2-Hydroxy-5-[(4-methoxyphenylamino)methyl]benzoesäure



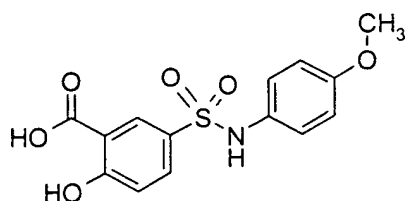
[0597] p-Anisidin (1,3 g, 10,6 mmol) wurde in Methanol (20 ml) gelöst, und 5-Formylsalicylsäure (1,75 g, 10,6 mmol) wurde zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 16 Stunden gerührt. Der gebildete Feststoff wurde durch Filtration isoliert, in N-Methylpyrrolidon (20 ml) und Methanol (2 ml) wieder gelöst. Dem Gemisch wurde Natriumcyanoborhydrid (1,2 g) zugesetzt, und das Gemisch wurde für eine Dauer von 3 Stunden auf 70°C erwärmt. Dem abgekühlten Gemisch wurde Ethylacetat (100 ml) zugesetzt, und das Gemisch wurde mit Wasser (100 ml) und gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (100 ml) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden im Vakuum eingedunstet, und ein aliquoter Teil von 2 g wurde durch SepPac-Chromatographie, eluierend mit einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser, enthaltend 0,1% Trifluoressigsäure, gereinigt, um die Titelverbindung zu erhalten.

HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 274 (M+1); Rt = 1,77 Min.

¹H-NMR (Methanol-d₄): δ 3,82 (3H, s), 4,45 (2H, s), 6,96 (1H, d), 7,03 (2H, d), 7,23 (2H, d), 7,45 (1H, dd), 7,92 (1H, d).

Beispiel 543

2-Hydroxy-5-(4-methoxyphenylsulfamoyl)benzoesäure

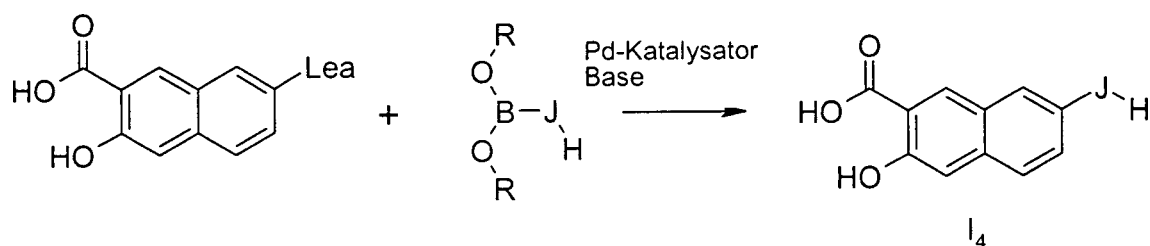


[0598] Eine Lösung von 5-Chlorsulfonylsalicylsäure (0,96 g, 4,1 mmol) in Dichlormethan (20 ml) und Triethylamin (1,69 ml, 12,2 mmol) wurde p-Anisidin (0,49 g, 4,1 mmol) zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 16 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde Dichlormethan (50 ml) zugesetzt und mit Wasser (2 × 100 ml) gewaschen. Durch Trocknen (MgSO₄) der organischen Phase und Eindampfen im Vakuum wurden 0,57 g Rohprodukt erhalten. Durch Säulenchromatographie über Silicagel, eluierend zuerst mit Ethylacetat:Heptan (1:1), dann mit Methanol, wurden 0,1 g der Titelverbindung erhalten.

HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 346 (M+23); Rt = 2,89 Min.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3,67 (3H, s), 6,62 (1H, d), 6,77 (2H, d), 6,96 (2H, d), 7,40 (1H, dd), 8,05 (1H, d), 9,6 (1H, bs).

Allgemeine Vorgehensweise (E) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I₄:



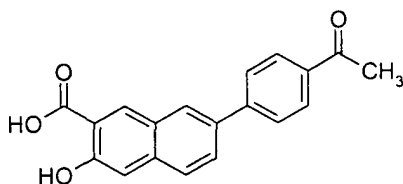
wobei Lea eine Abgangsgruppe wie Cl, Br, I oder OSO₂CF₃ ist, R Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl ist, die beiden R-Gruppen wahlweise miteinander einen 5- bis 8-gliedrigen Ring, einen cyclischen Boronsäureester, bilden können und J wie vorstehend definiert ist.

[0599] Eine analoge chemische Umformung wurde früher in der Literatur beschrieben (Bumagin et al., Tetrahedron, 1997, 53, 14437–14450). Die Reaktion ist allgemein als die Suzuki-Kupplung bekannt und wird im Allgemeinen durch Umsetzen eines Arylhalogenids oder -triflats mit einer Arylboronsäure oder einer Heteroarylboronsäure in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und einer Base wie Natriumacetat, Natriumcarbonat oder Natriumhydroxid durchgeführt. Bei dem Lösungsmittel kann es sich um Wasser, Aceton, DMF, NMP, HM-PA, Methanol, Ethanol, Toluol oder ein Gemisch aus zwei oder mehr dieser Lösungsmittel handeln. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt.

[0600] Die allgemeine Vorgehensweise (E) wird im folgenden Beispiel veranschaulicht:

Beispiel 544 (Allgemeine Vorgehensweise (E))

7-(4-Acetylphenyl)-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure



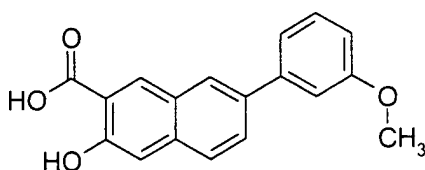
[0601] Zu 7-Brom-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure (100 mg, 0,37 mmol) (Beispiel 533) wurde eine Lösung von 4-Acetylphenylboronsäure (92 mg, 0,56 mmol) in Acetone (2,2 ml), gefolgt von einer Lösung von Natriumcarbonat (198 mg, 1,87 mmol) in Wasser (3,3 ml) zugesetzt. Eine Suspension von Palladium(II)acetat (4 mg, 0,02 mmol) in Aceton (0,5 ml) wurde filtriert und der vorstehenden Lösung zugesetzt. Das Gemisch wurde mit N₂ gespült und für eine Dauer von 24 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 1 N Salzsäure (wäss.) (60 ml) gegossen, und der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser (3 × 40 ml) gespült. Das Rohprodukt wurde in Aceton (25 ml) gelöst und mit Magnesiumsulfat (1 h) getrocknet. Durch Filtration, gefolgt von Einengen wurde die Titelverbindung als Feststoff erhalten (92 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 12,60 (1H, bs), 8,64 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,08 (2H, d), 7,97 (2H, d), 7,92 (2H, m), 7,33 (1H, s), 2,63 (3H, s); HPLC-MS (Verfahren (A)): m/z: 307 (M+1); Rt = 3,84 Min.

[0602] Die Verbindungen in den folgenden Beispielen wurden in gleicher Weise hergestellt. Wahlweise können die Verbindungen durch Umkristallisation z. B. aus Ethanol oder durch Chromatographie weiter gereinigt werden.

Beispiel 545 (Allgemeine Vorgehensweise (E))

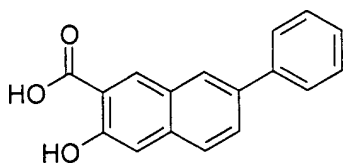
3-Hydroxy-7-(3-methoxyphenyl)naphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren (A)): m/z: 295 (M+1); Rt = 4,60 Min.

Beispiel 546 (Allgemeine Vorgehensweise (E))

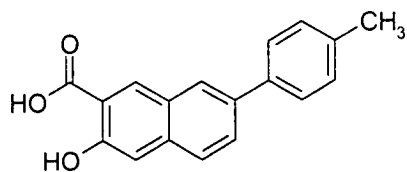
3-Hydroxy-7-phenylnaphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren (A)): m/z: 265 (M+1); Rt = 4,6 Min.

Beispiel 547 (Allgemeine Vorgehensweise (E))

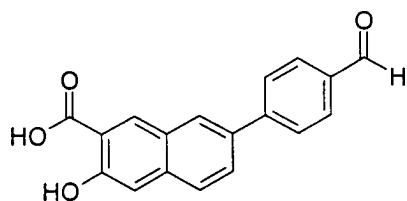
3-Hydroxy-7-p-tolynaphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren (A)): m/z: 279 (M+1); Rt = 4,95 Min.

Beispiel 548 (Allgemeine Vorgehensweise (E))

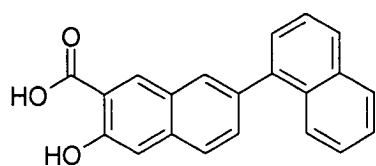
7-(4-Formylphenyl)-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren (A)): m/z: 293 (M+1); Rt = 4,4 Min.

Beispiel 549 (Allgemeine Vorgehensweise (E))

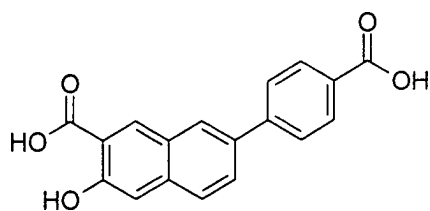
6-Hydroxy-[1,2]binaphthalinyl-7-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren (A)): m/z: 315 (M+1); Rt = 5,17 Min.

Beispiel 550 (Allgemeine Vorgehensweise (E))

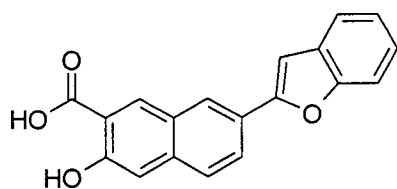
7-(4-Carboxyphenyl)-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren (A)): m/z: 309 (M+1); Rt = 3,60 Min.

Beispiel 551 (Allgemeine Vorgehensweise (E))

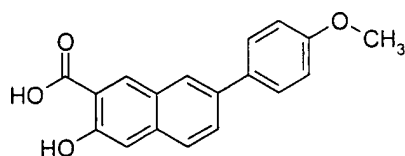
7-Benzofuran-2-yl-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren (A)): m/z: 305 (M+1); Rt = 4,97 Min.

Beispiel 552 (Allgemeine Vorgehensweise (E))

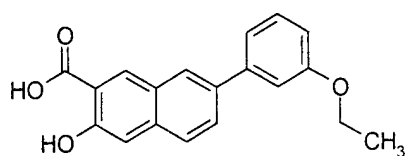
3-Hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)naphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren (A)): m/z: 295 (M+1); Rt = 4,68 Min.

Beispiel 553 (Allgemeine Vorgehensweise (E))

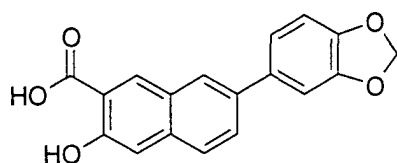
7-(3-Ethoxyphenyl)-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren (A)): m/z: 309 (M+1); Rt = 4,89 Min.

Beispiel 554 (Allgemeine Vorgehensweise (E))

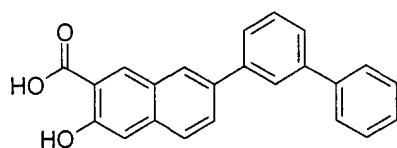
7-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren (A)): m/z: 309 (M+1); Rt = 5,61 Min.

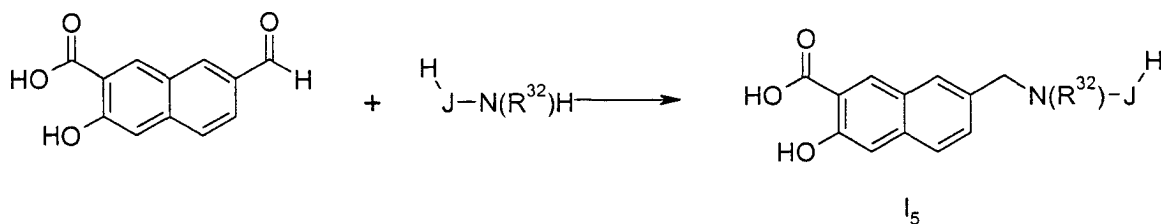
Beispiel 555 (Allgemeine Vorgehensweise (E))

7-Biphenyl-3-yl-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren (A)): m/z: 341 (M+1); Rt = 5,45 Min.

Allgemeine Vorgehensweise (F) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I₅:

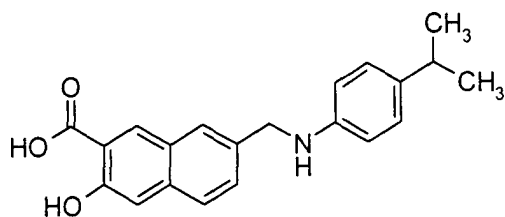


wobei R³⁰ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl ist und T wie vorstehend definiert ist.

[0603] Diese allgemeine Vorgehensweise (F) wird im folgenden Beispiel veranschaulicht:

Beispiel 556 (Allgemeine Vorgehensweise (F))

3-Hydroxy-7-[(4-(2-propyl)phenylamino)methyl]naphthalin-2-carbonsäure

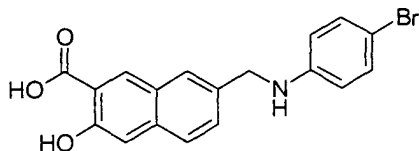


[0604] 7-Formyl-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure (40 mg, 0,19 mmol) (Beispiel 535) wurde in Methanol (300 µl) suspendiert. Essigsäure (16 µl, 17 mg, 0,28 mmol) und 4-(2-Propyl)anilin (40 µl, 40 mg, 0,30 mmol) wurden nacheinander zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 2 Stunden kräftig gerührt. Natriumcyanoborhydrid (1,0 M in Tetrahydrofuran, 300 µl, 0,3 mmol) wurde zugesetzt, und es wurde für eine Dauer von weiteren 17 Stunden weiter gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 6 N Salzsäure (wäss.) (6 ml) gegossen, und der Niederschlag wurde anfiltriert und mit Wasser (3 × 2 ml) gespült, um die Titelverbindung (40 mg) als ihr Hydrochloridsalz zu erhalten. Keine weitere Reinigung war nötig. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10,95 (1H, bs), 8,45 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,78 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,32 (1H, s), 7,13 (2H, bd), 6,98 (2H, bd), 4,48 (2H, s), 2,79 (1H, sept), 1,14 (6H, d); HPLC-MS (Verfahren (A)): m/z: 336 (M+1); Rt = 3,92 Min.

[0605] Die Verbindungen in den folgenden Beispielen wurden unter Verwendung dieser allgemeinen Vorgehensweise (F) hergestellt.

Beispiel 557 (Allgemeine Vorgehensweise (F))

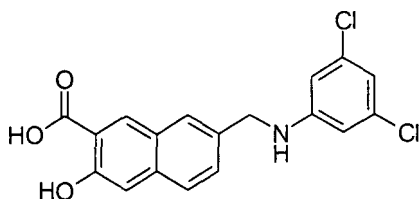
7-[[4-(Bromphenyl)amino]methyl]-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 372 (M+1); Rt = 4,31 min.

Beispiel 558 (Allgemeine Vorgehensweise (F))

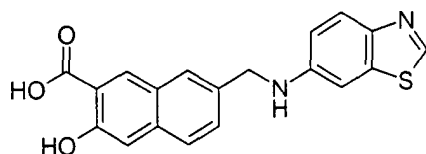
7-[[3,5-Dichlorphenyl]amino]methyl]-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 362 (M+1); Rt = 4,75 Min.

Beispiel 559 (Allgemeine Vorgehensweise (F))

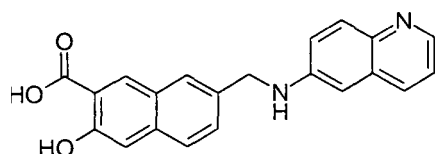
7-[[[(Benzothiazol-6-yl)amino]methyl]-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 351 (M+1); Rt = 3,43 Min.

Beispiel 560 (Allgemeine Vorgehensweise (F))

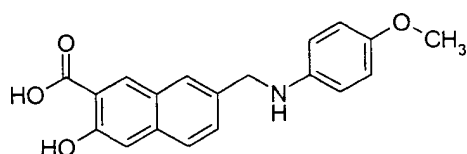
3-Hydroxy-7-[[[(chinolin-6-yl)amino]methyl]naphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 345 (M+1); Rt = 2,26 Min.

Beispiel 561 (Allgemeine Vorgehensweise (F))

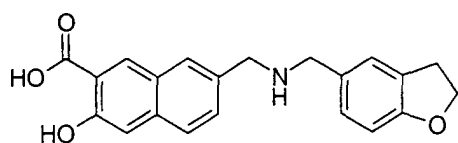
3-Hydroxy-7-[[[(4-methoxyphenyl)amino]methyl]naphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 324 (M+1); Rt = 2,57 Min.

Beispiel 562 (Allgemeine Vorgehensweise (F))

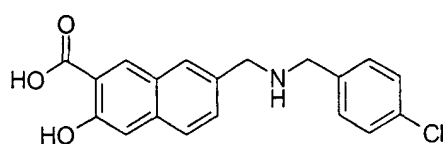
7-[[[(2,3-Dihydrobenzofuran-5-ylmethyl)amino]methyl]-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 350 (M+1); Rt = 2,22 Min.

Beispiel 563 (Allgemeine Vorgehensweise (F))

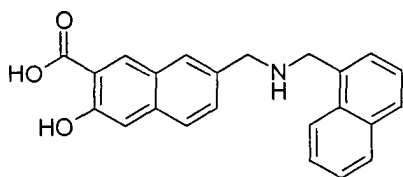
7-[[[(4-Chlorbenzyl)amino]methyl]-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 342 (M+1); Rt = 2,45 Min.

Beispiel 564 (Allgemeine Vorgehensweise (F))

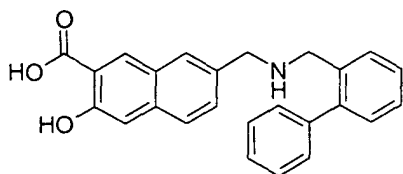
3-Hydroxy-7-[[[(naphthalin-1-ylmethyl)amino]methyl]naphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 357 (M+1); Rt = 2,63 Min.

Beispiel 565 (Allgemeine Vorgehensweise (F))

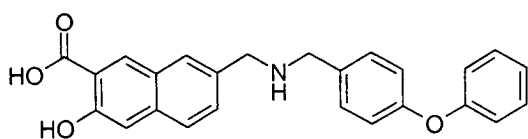
7-[[[(Biphenyl-2-ylmethyl)amino]methyl]-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 384 (M+1); Rt = 2,90 Min.

Beispiel 566 (Allgemeine Vorgehensweise (F))

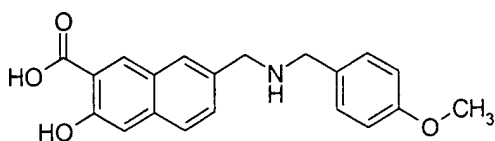
3-Hydroxy-7-[[[(4-phenoxybenzyl)amino]methyl]naphthalin-2-carbonsäure



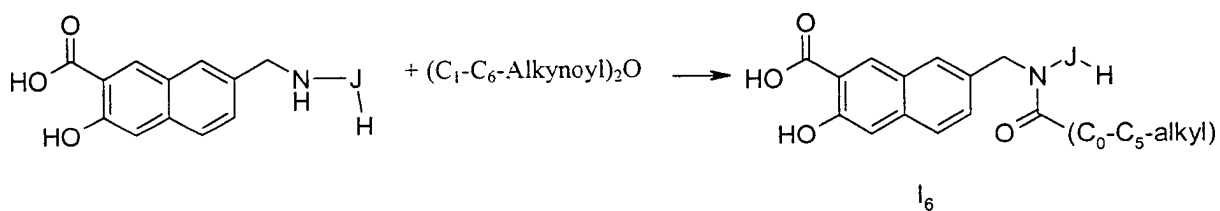
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 400 (M+1); Rt = 3,15 Min.

Beispiel 567 (Allgemeine Vorgehensweise (F))

3-Hydroxy-7-[[[(4-methoxybenzyl)amino]methyl]naphthalin-2-carbonsäure

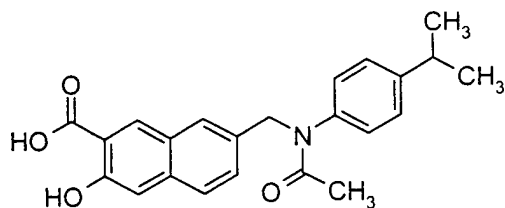


HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 333 (M+1); Rt = 2,32 Min.

Allgemeine Vorgehensweise (G) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I₆:wobei J wie vorstehend definiert ist und die Einheit (C₁-C₆-Alkanoyl)₂O ein Anhydrid ist.**[0606]** Die allgemeine Vorgehensweise (G) wird durch das folgende Beispiel veranschaulicht:

Beispiel 568 (Allgemeine Vorgehensweise (G))

N-Acetyl-3-hydroxy-7-[(4-(2-propyl)phenylamino)methyl]naphthalin-2-carbonsäure



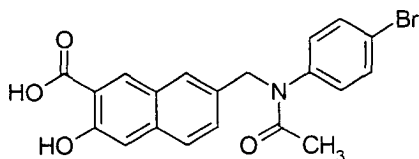
[0607] 3-Hydroxy-7-[(4-(2-propyl)phenylamino)methyl]naphthalin-2-carbonsäure (25 mg, 0,07 mmol) (Beispiel 556) wurde in Tetrahydrofuran (200 µl) suspendiert. Eine Lösung von Natriumhydrogencarbonat (23 mg, 0,27 mmol) in Wasser (200 µl) wurde zugesetzt, gefolgt von Essigsäureanhydrid (14 µl, 15 mg, 0,15 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde für eine Dauer von 65 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt, bevor 6 N Salzsäure (4 ml) zugesetzt wurde. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser (3 × 1 ml) gespült, um die Titelverbindung (21 mg) zu erhalten. Keine weitere Reinigung war nötig.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10,96 (1H, bs), 8,48 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,72 (1H, d), 7,41 (1H, dd), 7,28 (1H, s), 7,23 (2H, d), 7,18 (2H, d), 4,96 (2H, s), 2,85 (1H, sept), 1,86 (3H, s), 1,15 (6H, d); HPLC-MS (Verfahren (A)): m/z: 378 (M+1); Rt = 3,90 Min.

[0608] Die Verbindungen in den folgenden Beispielen wurden in gleicher Weise hergestellt.

Beispiel 569 (Allgemeine Vorgehensweise (G))

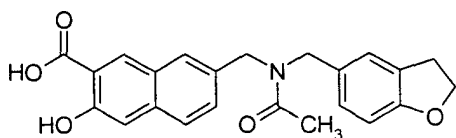
N-Acetyl-7-[(4-Bromphenyl)amino]methyl]-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 414 (M+1); Rt = 3,76 Min.

Beispiel 570 (Allgemeine Vorgehensweise (G))

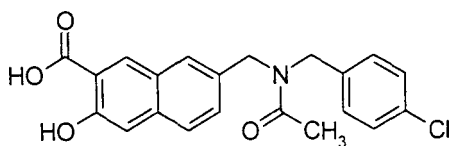
N-Acetyl-7-[(2,3-dihydrobenzofuran-5-ylmethyl)amino]methyl]-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 392 (M+1); Rt = 3,26 Min.

Beispiel 571 (Allgemeine Vorgehensweise (G))

N-Acetyl-7-[(4-chlorbenzyl)amino]methyl]-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure

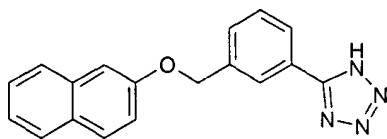


HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 384 (M+1); Rt = 3,67 Min.

[0609] Verbindungen der Erfindung können auch Tetrazole einschließen:

Beispiel 572

5-(3-(Naphthalin-2-yloxymethyl)-phenyl)-1H-tetrazol



[0610] Einem Gemisch aus 2-Naphthol (10 g, 0,07 mol) und Kaliumcarbonat (10 g, 0,073 mol) in Aceton (150 ml), wurde alpha-Brom-m-tolunitril (13,6 g, 0,07 mol) portionsweise zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Rückflusstemperatur für eine Dauer von 2,5 Stunden gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde filtriert und im Vakuum eingedampft, um einen öligen Rückstand (19 g) zu erhalten, der in Diethylether (150 ml) gelöst und mit einem Gemisch aus Aktivkohle und MgSO_4 für eine Dauer von 16 Stunden gerührt wurde. Das Gemisch wurde filtriert und im Vakuum eingedampft, um rohe 18,0 g (100%) 3-(Naphthalin-2-yloxymethyl)benzonitril als Feststoff zu erhalten.

[0611] 12 g des vorstehenden Benzonitrils wurden aus Ethanol (150 ml) umkristallisiert, um 8,3 g (69%) 3-(Naphthalin-2-yloxymethyl)benzonitril als Feststoff zu erhalten.

Schmp. 60–61°C.

Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}$:

C, 83,37%; H, 5,05%; N, 5,40%; Gefunden

C, 83,51%; H, 5,03%; N, 5,38%.

[0612] Einem Gemisch aus Natriumazid (1,46 g, 22,5 mmol) und Ammoniumchlorid (1,28 g, 24,0 mmol) in trockenem Dimethylformamid (20 ml) unter Stickstoffatmosphäre wurde 3-(Naphthalin-2-yloxymethyl)benzonitril (3,9 g, 15 mmol) zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde bei 125°C für eine Dauer von 4 Stunden gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser (300 ml) gegossen und auf pH = 1 mit 1 N Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen, bei 100°C für eine Dauer von 4 Stunden getrocknet, um 4,2 g (93%) der Titelverbindung zu erhalten.

Schmp. 200–202°C.

Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$:

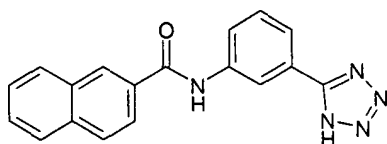
C, 71,51%; H, 4,67%; N, 18,54%; Gefunden

C, 72,11%; H, 4,65%; N, 17,43%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ_{H} 5,36 (s, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,36 (dt, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,84 (m, 3H), 8,02 (d, 1H), 8,22 (s, 1H).

Beispiel 573

N-(3-(Tetrazol-5-yl)phenyl)-2-naphtoesäureamid



[0613] 2-Naphtoesäure (10 g, 58 mmol) wurde in Dichlormethan (100 ml) gelöst, und N,N-Dimethylformamid (0,2 ml) wurde zugesetzt, gefolgt von Thionylchlorid (5,1 ml, 70 mmol). Das Gemisch wurde bei Rückflusstemperatur für eine Dauer von 2 Stunden erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch einem Gemisch aus 3-Aminobenzonitril (6,90 g, 58 mmol) und Triethylamin (10 ml) in Dichlormethan (75 ml) zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 30 Minuten gerührt. Wasser (50 ml) wurde zugesetzt, und die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum abgedampft. Das erhaltene Gemisch wurde filtriert, und der Filterkuchen wurde mit Wasser, gefolgt von Heptan (2 × 25 ml) gewaschen. Durch Trocknen im Vakuum bei 50°C für eine Dauer von 16 Stunden wurden 15,0 g (95%) N-(3-Cyanophenyl)-2-naphtoesäureamid erhalten.

Schmp. 138–140°C

[0614] Das vorstehende Naphtoesäureamid (10 g, 37 mmol) wurde in N,N-Dimethylformamid (200 ml) gelöst, und Natriumazid (2,63 g, 40 mmol) und Ammoniumchlorid (2,16 g, 40 mmol) wurden zugesetzt, und das Gemisch wurde bei 125°C für eine Dauer von 6 Stunden erwärmt. Natriumazid (1,2 g) und Ammoniumchlorid

(0,98 g) wurden zugesetzt, und das Gemisch wurde bei 125°C für eine Dauer von 16 Stunden erwärmt. Nach Abkühlen wurde das Gemisch in Wasser (1,5 l) gegossen und bei Raumtemperatur für eine Dauer von 30 Minuten gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 50°C für eine Dauer von 3 Tagen getrocknet, um 9,69 g (84%) der Titelverbindung als Feststoff zu erhalten, die dann durch Behandlung mit Ethanol bei Rückflusstemperatur weiter gereinigt werden konnte.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ_H 7,58-7,70 (m, 3H), 7,77 (d, 1H), 8,04-8,13 (m, 5H), 8,65 (d, 1H), 10,7 (s, 1H).

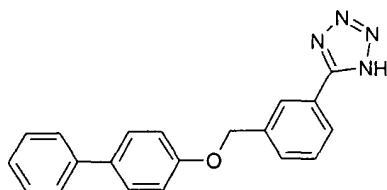
Berechnet für C₁₈H₁₃N₅O, 0,75 H₂O:

C, 65,74%; H, 4,44%; N, 21,30%. Gefunden:

C, 65,58%; H, 4,50%; N, 21,05%.

Beispiel 574

5-[3-(Biphenyl-4-yloxymethyl)phenyl]-1H-tetrazol



[0615] Einer Lösung von 4-Phenylphenol (10,0 g, 59 mmol) in trockenem N,N-Dimethylformamid (45 ml), gehalten unter Stickstoffatmosphäre, wurde Natriumhydrid (2,82 g, 71 mmol, 60%ige Dispersion in Öl) portionsweise zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde gerührt, bis die Gasentwicklung aufhörte. Eine Lösung von m-Cyanobenzylbromid (13 g, 65 mmol) in trockenem N,N-Dimethylformamid (45 ml) wurde zugetropft, und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 18 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser (150 ml) gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit 50%igem Ethanol (3 × 50 ml), Ethanol (2 × 50 ml), Diethylether (80 ml) gewaschen und im Vakuum bei 50°C für eine Dauer von 18 Stunden getrocknet, um rohe 17,39 g 3-(Biphenyl-4-yloxymethyl)benzonitril als Feststoff zu erhalten.

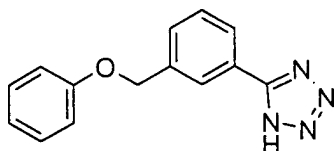
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ_H 5,14 (s, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,30-7,78 (m, 11H).

[0616] Einem Gemisch aus Natriumazid (2,96 g, 45,6 mmol) und Ammoniumchlorid (2,44 g, 45,6 mmol) in trockenem N,N-Dimethylformamid (100 ml) unter Stickstoffatmosphäre wurde 3-(Biphenyl-4-yloxymethyl)benzonitril (10,0 g, 35,0 mmol) zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde bei 125°C für eine Dauer von 18 Stunden gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde zu einem Gemisch aus 1 N Salzsäure (60 ml) und Eiswasser (500 ml) gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser (3 × 100 ml), 50%igem Ethanol (3 × 100 ml), Ethanol (50 ml), Diethylether (50 ml), Ethanol (80 ml) gewaschen und im Vakuum bei 50°C für eine Dauer von 18 Stunden getrocknet, um 8,02 g (70%) der Titelverbindung zu erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ_H 5,31 (s, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,69 (m, 6H), 8,05 (dt, 1H), 8,24 (s, 1H).

Beispiel 575

5-(3-Phenoxymethyl)phenyl)tetrazol



[0617] 3-Bromomethylbenzonitril (5,00 g, 25,5 mmol) wurde in N,N-Dimethylformamid (50 ml) gelöst, Phenol (2,40 g, 25,5 mmol) und Kaliumcarbonat (10,6 g, 77 mmol) wurden zugesetzt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 16 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde in Wasser (400 ml) gegossen und mit Ethylacetat (2 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (2 × 100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingedampft, um 5,19 g (97%) 3-(Phenoxymethyl)benzonitril als Öl zu erhalten.

DSC: R_f = 0,38 (Ethylacetat/Heptan = 1:4)

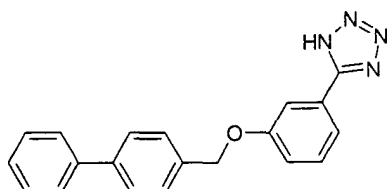
[0618] Das vorstehende Benzonitril (5,19 g, 24,8 mmol) wurde in N,N-Dimethylformamid (100 ml) gelöst, und Natriumazid (1,93 g, 30 mmol) und Ammoniumchlorid (1,59 g, 30 mmol) wurden zugesetzt, und das Gemisch

wurde bei 140°C für eine Dauer von 16 Stunden erwärmt. Nach Abkühlen wurde das Gemisch in Wasser (800 ml) gegossen. Das wässrige Gemisch wurde mit Ethylacetat (200 ml) gewaschen. Der pH-Wert der wässrigen Phase wurde mit 5 N Salzsäure auf 1 eingestellt und bei Raumtemperatur für eine Dauer von 30 Minuten gerührt. Durch Filtration, Waschen mit Wasser und Trocknen im Vakuum bei 50°C wurden 2,06 g (33%) der Titelverbindung als Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 + DMSO-d_6) δ_{H} 5,05 (s, 2H), 6,88 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,96 (dt, 1H), 8,14 (s, 1H).

Beispiel 576

5-[3-(Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]-1H-tetrazol



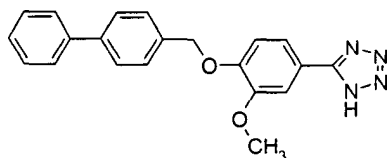
[0619] Einer Lösung von 3-Cyanophenol (5,0 g, 40,72 mmol) in trockenem N,N-Dimethylformamid (100 ml), gehalten unter Stickstoffatmosphäre, wurde Natriumhydrid (2 g, 48,86 mmol, 60%ige Dispersion in Öl) portionsweise zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde gerührt, bis die Gasentwicklung aufhörte. p-Phenylbenzylchlorid (9,26 g, 44,79 mmol) und Kaliumiodid (0,2 g, 1,21 mmol) wurden zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 60 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zu einem Gemisch aus gesättigter Natriumcarbonatlösung (100 ml) und Eiswasser (300 ml) gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser (3 × 100 ml), n-Hexan (2 × 80 ml) gewaschen und im Vakuum bei 50°C für eine Dauer von 18 Stunden getrocknet, um 11,34 g (98%) 3-(Biphenyl-4-ylmethoxy)benzonitril als Feststoff zu erhalten.

[0620] Einem Gemisch aus Natriumazid (2,37 g, 36,45 mmol) und Ammoniumchlorid (1,95 g, 36,45 mmol) in trockenem N,N-Dimethylformamid (100 ml) unter Stickstoffatmosphäre wurde 3-(Biphenyl-4-ylmethoxy)benzonitril (8,0 g, 28,04 mmol) zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde bei 125°C für eine Dauer von 18 Stunden gerührt. Dem abgekühlten Reaktionsgemisch wurde Wasser (100 ml) zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde für eine Dauer von 0,75 Stunden gerührt. Der Niederschlag wurde anfiltriert und mit Wasser, 96%igem Ethanol (2 × 50 ml) gewaschen und im Vakuum ein 50°C für eine Dauer von 18 Stunden getrocknet, um 5,13 g (56%) der Titelverbindung zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ_{H} 5,29 (s, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,37-7,77 (m, 12H).

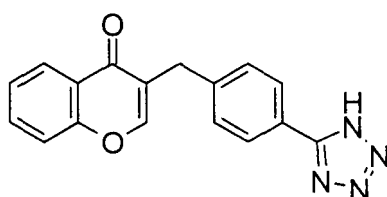
Beispiel 577

5-[4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)-3-methoxyphenyl]-1H-tetrazol



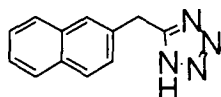
[0621] Diese Verbindung wurde in gleicher Weise wie in Beispiel 576 beschrieben hergestellt.

Beispiel 578



Beispiel 579

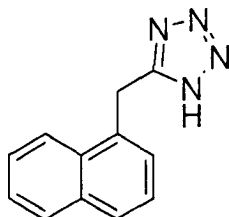
5-(2-Naphtylmethyl)-1H-tetrazol



[0622] Diese Verbindung wurde in gleicher Weise wie in Beispiel 572, Schritt 2, beschrieben hergestellt.

Beispiel 580

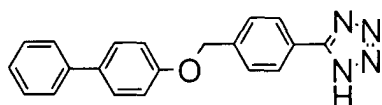
5-(1-Naphtylmethyl)-1H-tetrazol



[0623] Diese Verbindung wurde in gleicher Weise wie in Beispiel 572, Schritt 2, beschrieben hergestellt.

Beispiel 581

5-[4-(Biphenyl-4-yloxymethyl)phenyl]-1H-tetrazol



[0624] Eine Lösung von alpha-Brom-p-tolunitril (5,00 g, 25,5 mmol), 4-Phenylphenol (4,56 g, 26,8 mmol) und Kaliumcarbonat (10,6 g, 76,5 mmol) in N,N-Dimethylformamid (75 ml) wurde für eine Dauer von 16 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Wasser (75 ml) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 1 Stunde gerührt. Der Niederschlag wurde anfiltriert und gründlich mit Wasser gewaschen. Durch Trocknen über Nacht im Vakuum bei 50°C wurden 7,09 g (97%) 4-(Biphenyl-4-yloxymethyl)benzonitril als Feststoff erhalten.

[0625] Das vorstehende Benzonitril (3,00 g, 10,5 mmol) wurde in N,N-Dimethylformamid (50 ml) gelöst, und Natriumazid (1,03 g, 15,8 mmol) und Ammoniumchlorid (0,84 g, 15,8 mmol) wurden zugesetzt, und das Gemisch wurde für eine Dauer von 16 Stunden bei 125°C gerührt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und Wasser (50 ml) wurde zugesetzt.

[0626] Die Suspension wurde über Nacht gerührt, filtriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 50°C für eine Dauer von 3 Tagen getrocknet, um rohe 3,07 g (89%) der Titelverbindung zu erhalten. Aus der Mutterlauge wurden Kristalle aufgefangen und mit Wasser gewaschen, durch Absaugen getrocknet, um 0,18 g (5%) der Titelverbindung als Feststoff zu erhalten.

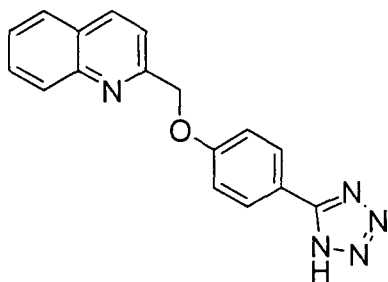
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ_H 5,21 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,56-7,63 (m, 6H), 8,03 (d, 2H).

Berechnet für C₂₀H₁₆N₄O, 2H₂O:

C, 65,92%; H, 5,53%; N, 15,37%. Gefunden:

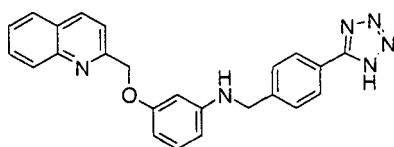
C, 65,65%; H, 5,01%; N, 14,92%.

Beispiel 582

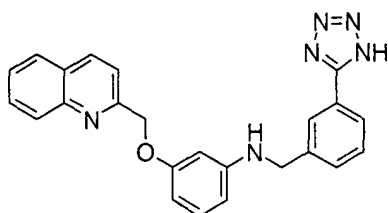


[0627] Diese Verbindung wurde in gleicher Weise wie in Beispiel 576 beschrieben hergestellt.

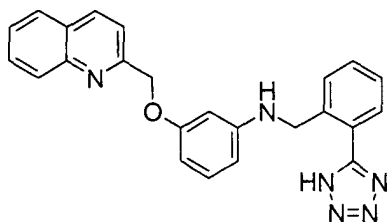
Beispiel 583



Beispiel 584

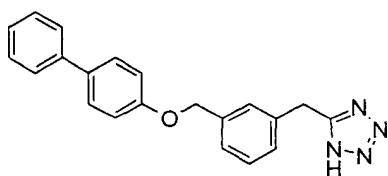


Beispiel 585



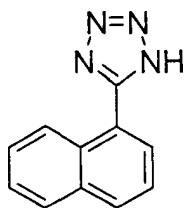
Beispiel 586

5-(3-(Biphenyl-4-yloxymethyl)benzyl)-1H-tetrazol



Beispiel 587

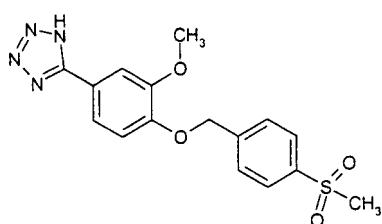
5-(1-Naphthyl)-1H-tetrazol



[0628] Diese Verbindung wurde in gleicher Weise wie in Beispiel 572, Schritt 2, beschrieben hergestellt.

Beispiel 588

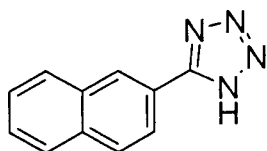
5-[3-Methoxy-4-(4-methylsulfonylbenzyloxy)phenyl]-1H-tetrazol



[0629] Diese Verbindung wurde in gleicher Weise wie in Beispiel 576 beschrieben hergestellt

Beispiel 589

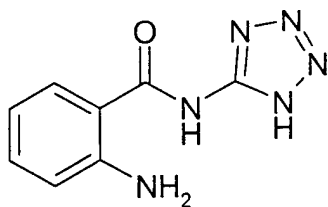
5-(2-Naphthyl)-1H-tetrazol



[0630] Diese Verbindung wurde in gleicher Weise wie in Beispiel 572, Schritt 2, beschrieben hergestellt.

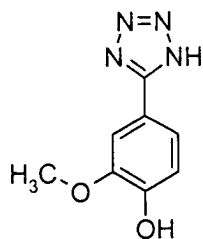
Beispiel 590

2-Amino-N-(1H-tetrazol-5-yl)benzamid



Beispiel 591

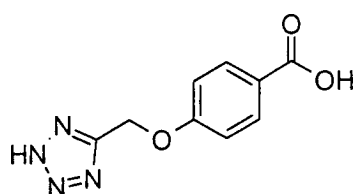
5-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1H-tetrazol



[0631] Diese Verbindung wurde in gleicher Weise wie in Beispiel 572, Schritt 2, beschrieben hergestellt.

Beispiel 592

4-(2H-Tetrazol-5-ylmethoxy)benzoesäure



[0632] Einem Gemisch aus Methyl-4-hydroxybenzoat (30,0 g, 0,20 mol), Natriumiodid (30,0 g, 0,20 mol) und Kaliumcarbonat (27,6 g, 0,20 mol) in Aceton (2000 ml) wurde Chloracetonitril (14,9 g, 0,20 mol) zugesetzt. Das Gemisch wurde bei RT für eine Dauer von 3 Tagen gerührt. Wasser wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde mit 1 N Salzsäure angesäuert, und das Gemisch wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Aceton gelöst, und Chloracetonitril (6,04 g, 0,08 mol), Natriumiodid (12,0 g, 0,08 mol) und Kaliumcarbonat (11,1 g, 0,08 mol) wurden zugesetzt, und das Gemisch wurde für eine Dauer von 16 Stunden bei RT und bei 60°C gerührt. Mehr Chloracetonitril wurde zugesetzt, bis die Umwandlung 97% betrug. Wasser wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde mit 1 N Salzsäure angesäuert, und das Gemisch wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt, um Methyl-4-cyanomethoxybenzoat in quantitativer Ausbeute zu erhalten. Diese Verbindung wurde ohne weitere Reinigung im folgenden Schritt verwendet.

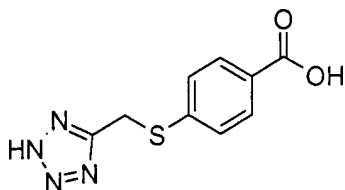
[0633] Ein Gemisch aus Methyl-4-cyanomethoxybenzoat (53,5 g, 0,20 mol), Natriumazid (16,9 g, 0,26 mol) und Ammoniumchlorid (13,9 g, 0,26 mol) in DMF (1000 ml) wurde über Nacht unter N_2 unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde das Gemisch im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in kaltem Wasser suspendiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt, um Methyl-4-(2N-tetrazol-5-ylmethoxy)benzoat zu erhalten. Diese Verbindung wurde als solche im folgenden Schritt verwendet.

[0634] Methyl-4-(2H-tetrazol-5-ylmethoxy)benzoat wurde in 3 N Natriumhydroxidlösung unter Rückfluss gekocht. Die Reaktion wurde durch DSC (DCM:MeOH = 9:1) verfolgt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, angesäuert, und das Produkt wurde abfiltriert. Das unreine Produkt wurde mit DCM gewaschen, in MeOH gelöst, filtriert und durch Säulenchromatographie über Silicagel (DCM:MeOH = 9:1) gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde aus DCM:MeOH = 95:5 umkristallisiert. Dies wurde wiederholt, bis das Produkt rein war. Dadurch wurden 13,82 g (30%) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 4,70 (2H, s), 7,48 (2H, d), 7,73 (2H, d), 13 (1H, bs).

Beispiel 593

4-(2H-Tetrazol-5-ylmethylsulfanyl)benzoesäure



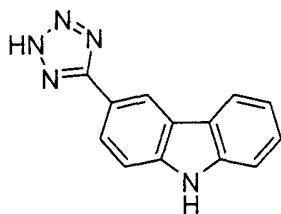
[0635] Einer Lösung von Natriumhydroxid (10,4 g, 0,26 mol) in entgastem Wasser (600 ml) wurde 4-Mercapto-benzoesäure (20,0 g, 0,13 mol) zugesetzt. Diese Lösung wurde für eine Dauer von 30 Minuten gerührt. Einer Lösung von Kaliumcarbonat (9,0 g, 65 mmol) in entgastem Wasser (400 ml) wurde Chloracetonitril (9,8 g, 0,13 mol) portionsweise zugesetzt. Diese beiden Lösungen wurden gemischt und für eine Dauer von 48 Stunden bei RT unter N₂ gerührt. Das Gemisch wurde filtriert und mit Heptan gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 3 N Salzsäure angesäuert, und das Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, um 4-Cyanomethylsulfanylbenzoesäure (27,2 g, 88%) zu erhalten. Diese Verbindung wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

[0636] Ein Gemisch aus 4-Cyanomethylsulfanylbenzoesäure (27,2 g, 0,14 mol), Natriumazid (11,8 g, 0,18 mol) und Ammoniumchlorid (9,7 g, 0,18 mol) in DMF (1000 ml) wurde über Nacht unter N₂ unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde in kaltem Wasser suspendiert und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Wasser wurde zugesetzt, und der Niederschlag wurde abfiltriert. Die wässrige Schicht wurde im Vakuum eingedunstet, Wasser wurde zugesetzt, und der Niederschlag wurde abfiltriert. Die vereinigten unreinen Produkte wurden durch Säulenchromatographie unter Verwendung von DCM:MeOH = 9:1 als Eluent gereinigt, um die Titelverbindung (5,2 g, 16%) zu erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 5,58 (2H, s), 7,15 (2H, d), 7,93 (2H, d), 12,7 (1H, bs).

Beispiel 594

3-(2H-Tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



[0637] 3-Brom-9H-carbazol wurde wie von Smith et al. in Tetrahedron 1992, 48, 7479–7488, beschrieben hergestellt.

[0638] Eine Lösung von 3-Brom-9H-carbazol (23,08 g, 0,094 mol) und Kupfer(I)cyanid (9,33 g, 0,103 mol) in N-Methylpyrrolidon (300 ml) wurde bei 200°C für eine Dauer von 5 Std. erwärmt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde auf Wasser (600 ml) gegossen, und der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat (3 × 250 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (150 ml), Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde aus Heptanen kristallisiert und aus Acetonitril (70 ml) umkristallisiert, um 7,16 g (40%) 3-Cyano-9H-carbazol als Feststoff zu erhalten. Schmp. 180–181°C.

[0639] 3-Cyano-9H-carbazol (5,77 g, 30 mmol) wurde in N,N-Dimethylformamid (150 ml) gelöst, und Natriumazid (9,85 g, 152 mmol), Ammoniumchlorid (8,04 g, 150 mmol) und Lithiumchlorid (1,93 g, 46 mmol) wurden zugesetzt, und das Gemisch wurde für eine Dauer von 20 Std. bei 125°C gerührt. Dem Reaktionsgemisch wurde eine zusätzliche Portion Natriumazid (9,85 g, 152 mmol) und Ammoniumchlorid (8,04 g, 150 mmol) zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde für eine Dauer von zusätzlichen 24 Std. at 125°C gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde auf Wasser (500 ml) gegossen. Die Suspension wurde für eine Dauer von 0,5 Std. gerührt, und der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser (3 × 200 ml) gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Das getrocknete Rohprodukt wurde in Diethylether (500 ml) suspendiert und für eine Dau-

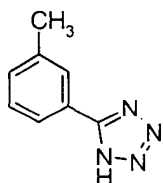
er von 2 Std. gerührt, abfiltriert und mit Diethylether (2 × 200 ml) gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet, um 5,79 g (82%) der Titelverbindung als Feststoff zu erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 11,78 (1H, bs), 8,93 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,14 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,49 (1H, t), 7,28 (1H, t); HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 236 (M+1); Rt = 2,77 Min.

[0640] Die folgenden im Handel erhältlichen Tetrazole binden sich sämtlich an die His^{B10}-Zn²⁺-Stelle des Insulinhexamers:

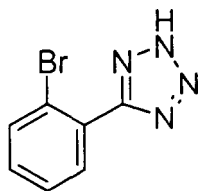
Beispiel 595

5-(3-Tolyl)-1H-tetrazol



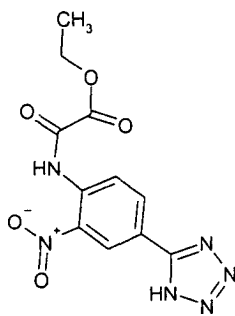
Beispiel 596

5-(2-Bromphenyl)tetrazol

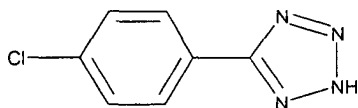


Beispiel 597

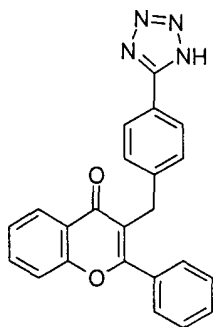
5-(4-Ethoxalylamino-3-nitrophenyl)tetrazol



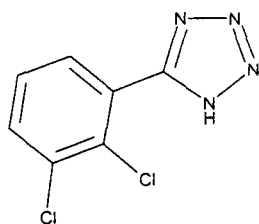
Beispiel 598



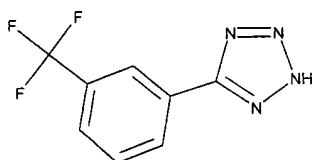
Beispiel 599



Beispiel 600

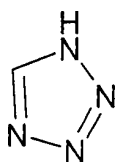


Beispiel 601



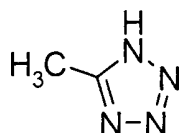
Beispiel 602

Tetrazol



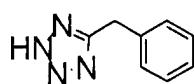
Beispiel 603

5-Methyltetrazol



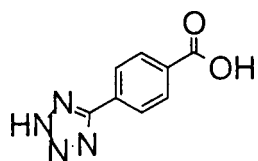
Beispiel 604

5-Benzyl-2H-tetrazol



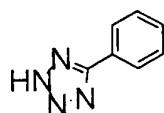
Beispiel 605

4-(2H-Tetrazol-5-yl)benzoesäure



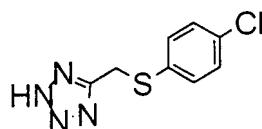
Beispiel 606

5-Phenyl-2H-tetrazol



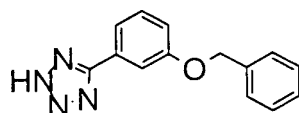
Beispiel 607

5-(4-Chlorphenylsulfanylmethyl)-2H-tetrazol



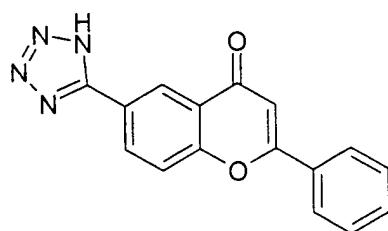
Beispiel 608

5-(3-Benzyloxyphenyl)-2H-tetrazol

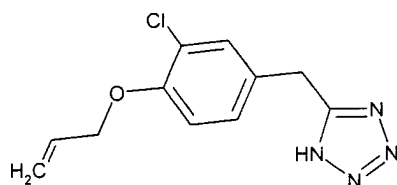


Beispiel 609

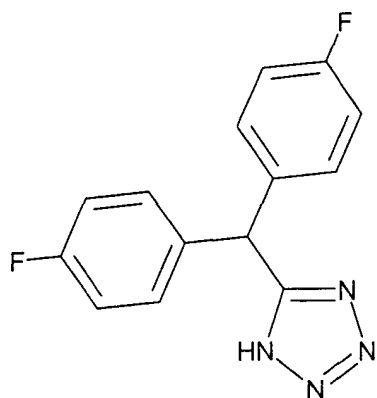
2-Phenyl-6-(1H-tetrazol-5-yl)-chromen-4-on



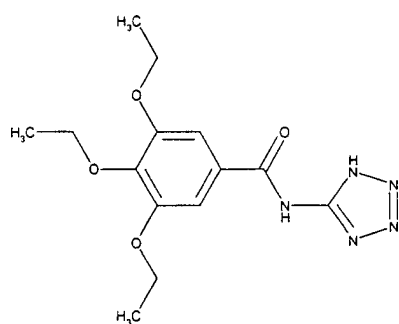
Beispiel 610



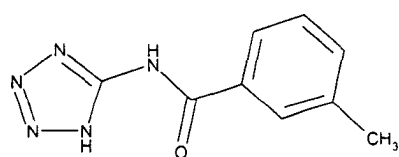
Beispiel 611



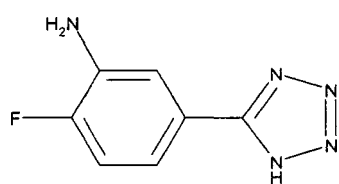
Beispiel 612



Beispiel 613

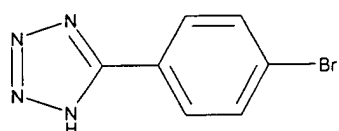


Beispiel 614

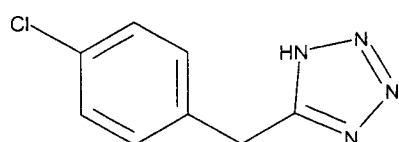


Beispiel 615

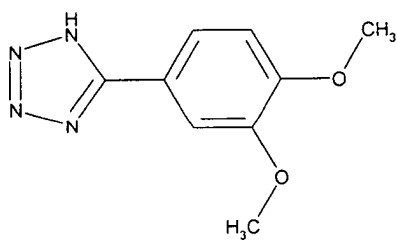
5-(4-Bromophenyl)-1H-tetrazol



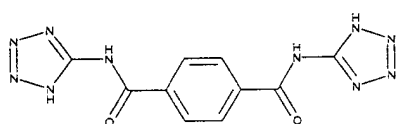
Beispiel 616



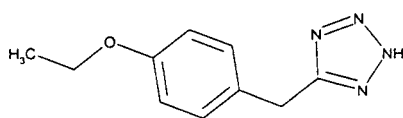
Beispiel 617



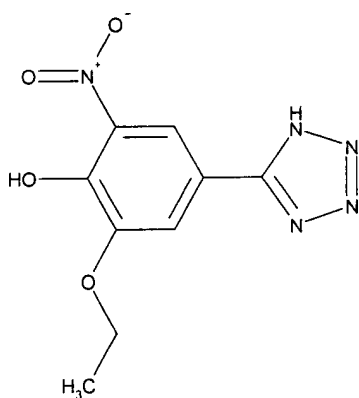
Beispiel 618



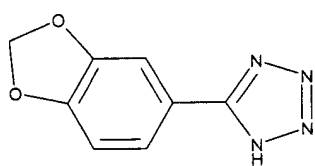
Beispiel 619



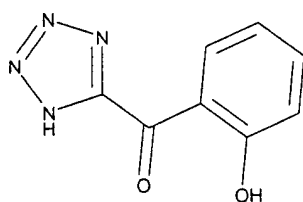
Beispiel 620



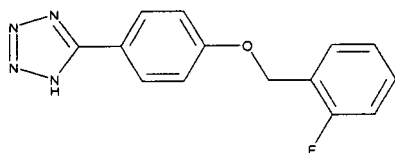
Beispiel 621



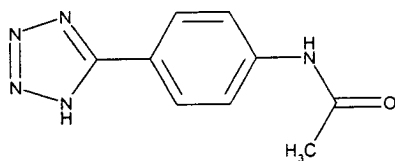
Beispiel 622



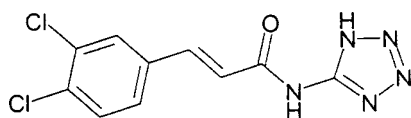
Beispiel 623



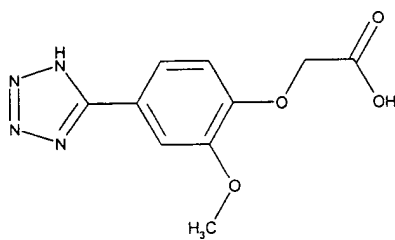
Beispiel 624



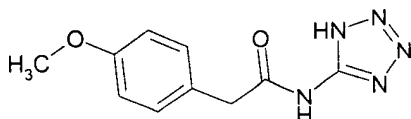
Beispiel 625



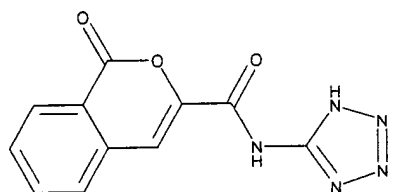
Beispiel 626



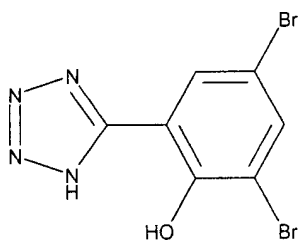
Beispiel 627



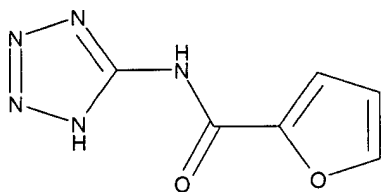
Beispiel 628



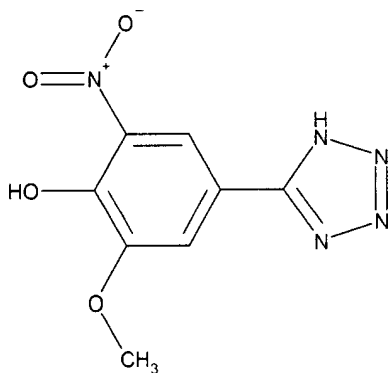
Beispiel 629



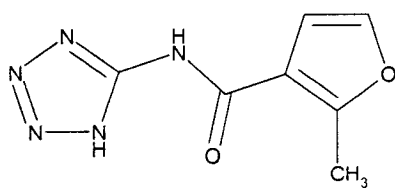
Beispiel 630



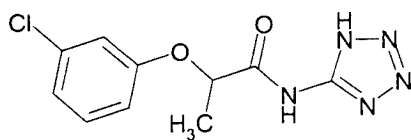
Beispiel 631



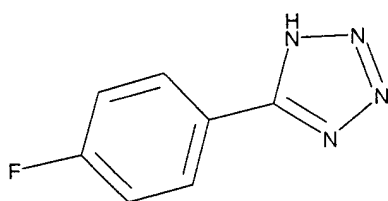
Beispiel 632



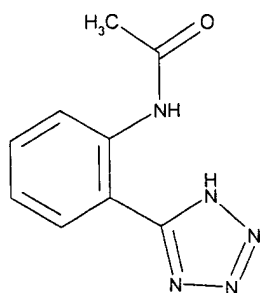
Beispiel 633



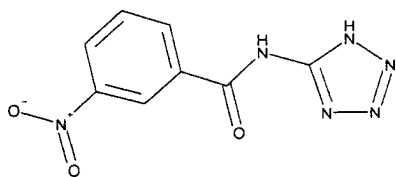
Beispiel 634



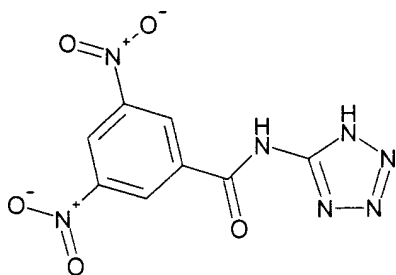
Beispiel 635



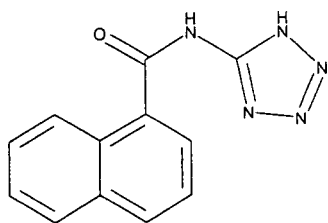
Beispiel 636



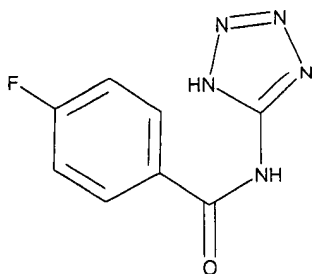
Beispiel 637



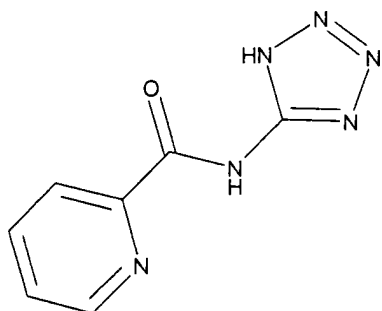
Beispiel 638



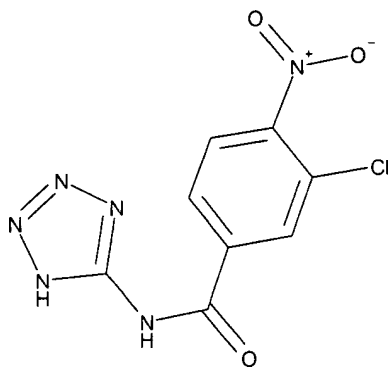
Beispiel 639



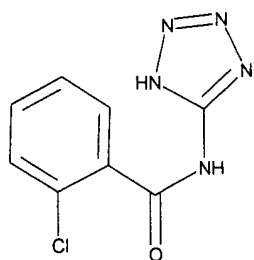
Beispiel 640



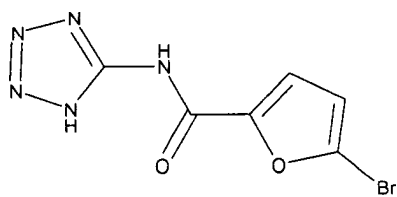
Beispiel 641



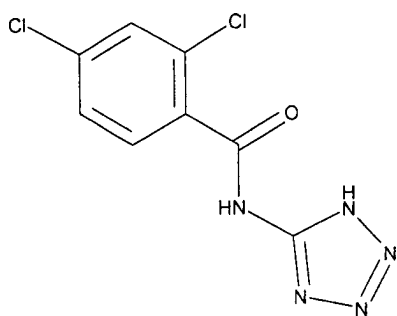
Beispiel 642



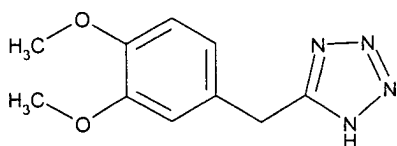
Beispiel 643



Beispiel 644

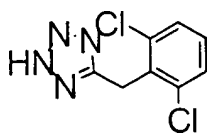


Beispiel 645

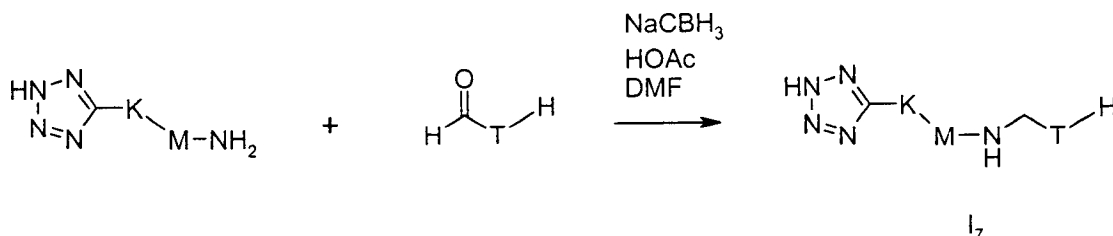


Beispiel 646

5-(2,6-Dichlorbenzyl)-2H-tetrazol



Allgemeine Vorgehensweise (H) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I₇:



wobei K, M und T wie vorstehend definiert sind.

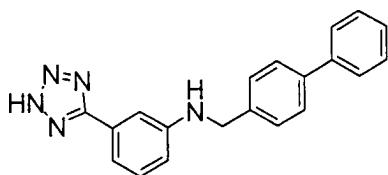
[0641] Die Reaktion ist allgemein als reduktive Alkylierungsreaktion bekannt und wird im Allgemeinen durch Rühren eines Aldehyds mit einem Amin bei niedrigem pH-Wert (durch Zugabe einer Säure wie Essigsäure oder Ameisensäure) in einem Lösungsmittel wie THF, DMF, NMP, Methanol, Ethanol, DMSO, Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trimethylorthoformiat, Triethylorthoformiat oder einem Gemisch aus zwei oder mehr davon durchgeführt. Als Reduktionsmittel kann Natriumcyanoborhydrid oder Natriumtriacetoxymborhydrid verwendet werden. Die Reaktion wird zwischen 20°C und 120°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt.

[0642] Nach Beendigung der reduktiven Alkylierung wird das Produkt durch Extraktion, Filtration, Chromatographie oder andere dem Fachmann bekannte Verfahren isoliert.

[0643] Die allgemeine Vorgehensweise (H) ist weiter im folgenden Beispiel 647 veranschaulicht:

Beispiel 647 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

Biphenyl-4-ylmethyl-[3-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin

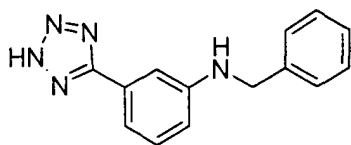


[0644] Eine Lösung von 5-(3-Aminophenyl)-2H-tetrazol (Beispiel 874, 48 mg, 0,3 mmol) in DMF (250 µl) wurde mit einer Lösung von 4-Biphenylaldehyd (54 mg, 0,3 mmol) in DMF (250 µl) gemischt, und Eisessig (250 µl) wurde dem Gemisch zugesetzt, gefolgt von einer Lösung von Natriumcyanoborhydrid (15 mg, 0,24 mmol) in Methanol (250 µl). Das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 2 Stunden geschüttelt. Wasser (2 ml) wurde dem Gemisch zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 16 Stunden geschüttelt. Das Gemisch wurde zentrifugiert (6000 UpM, 10 Minuten), und der Überstand wurde durch eine Pipette entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser (3 ml) gewaschen, zentrifugiert (6000 UpM, 10 Minuten), und der Überstand wurde durch eine Pipette entfernt. Der Rückstand wurde im Vakuum bei 40°C für eine Dauer von 16 Stunden getrocknet, um die Titelverbindung, als Feststoff zu erhalten.

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 328 (M+1), 350 (M+23); Rt = 4,09 Min.

Beispiel 648 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

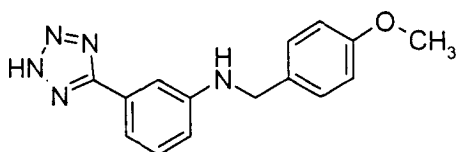
Benzyl-[3-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 252 (M+1); Rt = 3,74 Min.

Beispiel 649 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

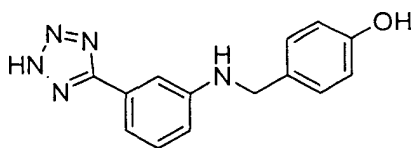
(4-Methoxybenzyl)-[3-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 282,2 (M+1); Rt = 3,57 min.

Beispiel 650 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

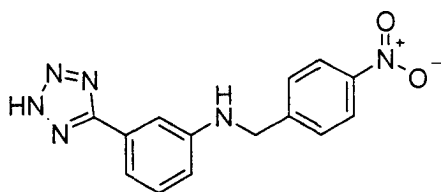
4-[[3-(2H-Tetrazol-5-yl)phenylamino]methyl]phenol



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 268,4 (M+1); Rt = 2,64 Min.

Beispiel 651 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

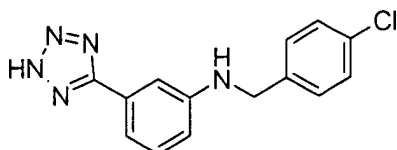
(4-Nitrobenzyl)-[3-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 297,4 (M+1); Rt = 3,94 Min.

Beispiel 652 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

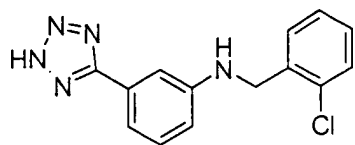
(4-Chlorbenzyl)-[3-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 287,2 (M+1); Rt = 4,30 Min.

Beispiel 653 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

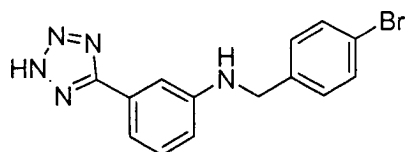
(2-Chlorbenzyl)-[3-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 286 (M+1); Rt = 4,40 Min.

Beispiel 654 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

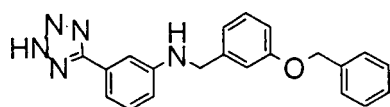
(4-Brombenzyl)-[3-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 332 (M+1); Rt = 4,50 Min.

Beispiel 655 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

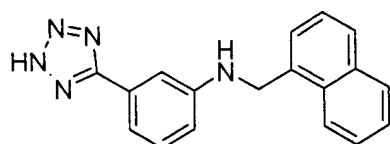
(3-Benzyloxybenzyl)-[3-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 358 (M+1); Rt = 4,94 Min.

Beispiel 656 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

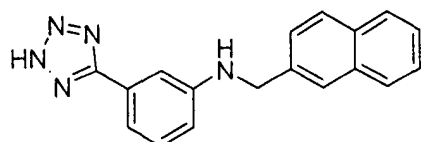
Naphthalin-1-ylmethyl[3-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 302 (M+1); Rt = 4,70 Min.

Beispiel 657 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

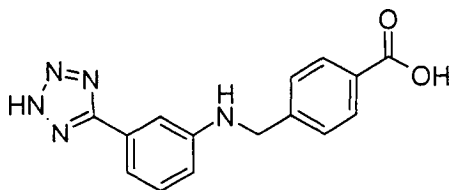
Naphthalin-2-ylmethyl[3-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 302 (M+1); Rt = 4,60 Min.

Beispiel 658 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

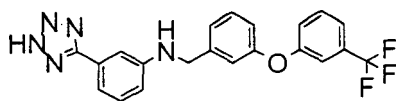
4-([3-(2H-Tetrazol-5-yl)phenylamino]methyl)benzoesäure



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 296 (M+1); Rt = 3,24 Min.

Beispiel 659 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

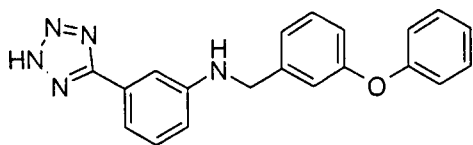
[3-(2H-Tetrazol-5-yl)phenyl]-[3-(3-trifluormethylphenoxy)benzyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 412 (M+1); Rt = 5,54 Min.

Beispiel 660 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

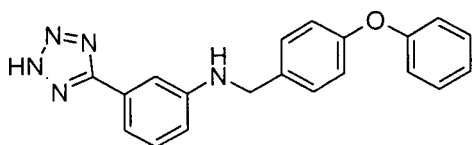
(3-Phenoxybenzyl)[3-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 344 (M+1); Rt = 5,04 Min.

Beispiel 661 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

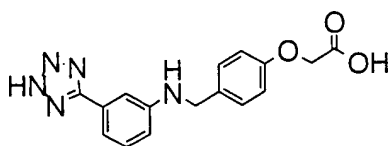
(4-Phenoxybenzyl)-[3-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 344 (M+1); Rt = 5,00 Min.

Beispiel 662 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

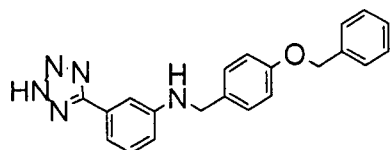
(4-([3-(2H-Tetrazol-5-yl)phenylamino]methyl}phenoxy)essigsäure



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 326 (M+1); Rt = 3,10 Min.

Beispiel 663 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

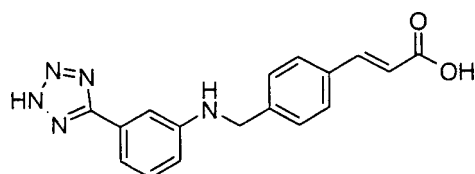
(4-Benzyloxybenzyl)[3-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 358 (M+1); Rt = 4,97 Min.

Beispiel 664 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

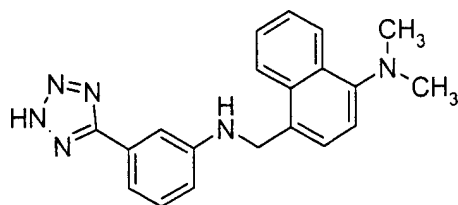
3-(4-([3-(2H-Tetrazol-5-yl)phenylamino]methyl)phenyl)acrylsäure



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 322 (M+1); Rt = 3,60 Min.

Beispiel 665 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

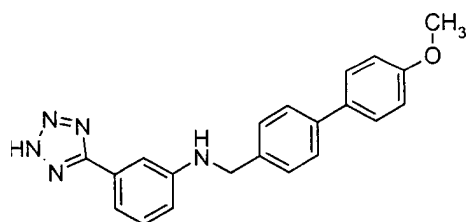
Dimethyl-(4-([3-(2H-tetrazol-5-yl)phenylamino]methyl)naphthalin-1-yl)amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 345 (M+1); Rt = 3,07 Min.

Beispiel 666 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

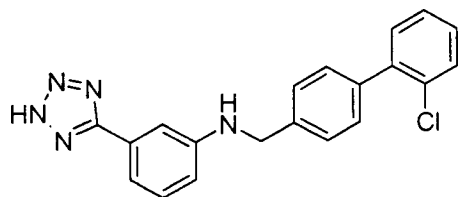
(4'-Methoxybiphenyl-4-ylmethyl)-[3-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 358 (M+1); Rt = 4,97 Min.

Beispiel 667 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

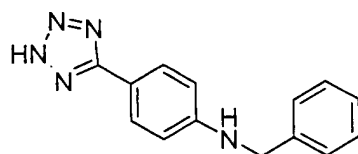
(2'-Chlorbiphenyl-4-ylmethyl)-[3-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 362 (M+1); Rt = 5,27 Min.

Beispiel 668 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

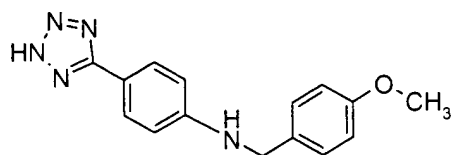
Benzyl-[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin

**[0645]** Zur Herstellung von Ausgangsmaterial siehe Beispiel 875.

HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 252 (M+1); Rt = 3,97 Min.

Beispiel 669 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

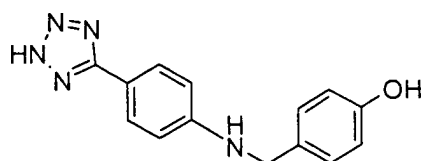
(4-Methoxybenzyl)-[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 282 (M+1); Rt = 3,94 Min.

Beispiel 670 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

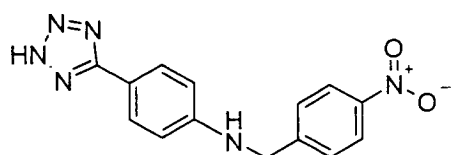
4-{[4-(2H-Tetrazol-5-yl)phenylamino]methyl}phenol



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 268 (M+1); Rt = 3,14 Min.

Beispiel 671 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

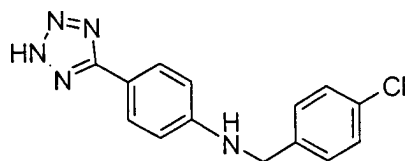
(4-Nitrobenzyl)[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: (M+1); Rt = 3,94 Min.

Beispiel 672 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

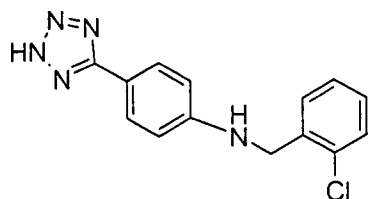
(4-Chlorbenzyl)[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: (M+1); Rt = 4,47 Min.

Beispiel 673 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

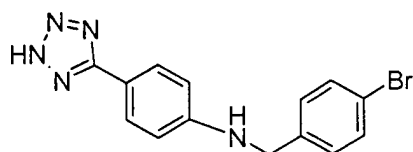
(2-Chlorbenzyl)[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 286 (M+1); Rt = 4,37 Min.

Beispiel 674 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

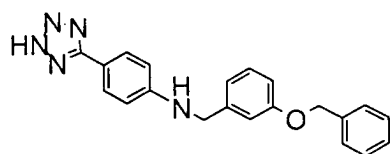
(4-Brombenzyl)[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 331 (M+1); Rt = 4,57 Min.

Beispiel 675 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

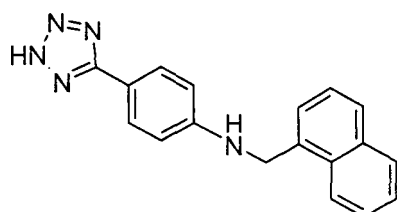
(3-Benzyloxybenzyl)[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 358 (M+1); Rt = 5,07 Min.

Beispiel 676 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

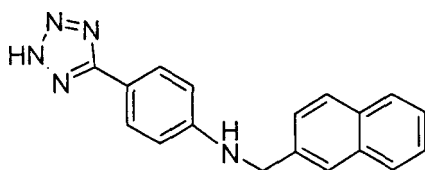
Naphthalin-1-ylmethyl[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 302 (M+1); Rt = 4,70 Min.

Beispiel 677 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

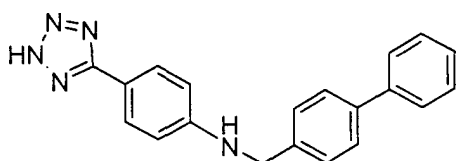
Naphthalin-2-ylmethyl[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 302 (M+1); Rt = 4,70 Min.

Beispiel 678 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

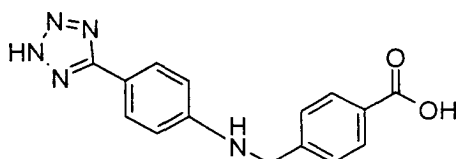
Biphenyl-4-ylmethyl[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 328 (M+1); Rt = 5,07 Min.

Beispiel 679 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

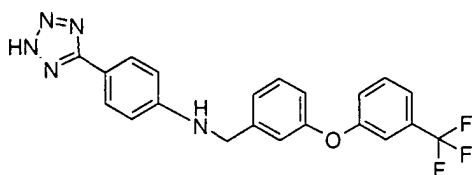
4-{{4-(2H-Tetrazol-5-yl)phenylamino}methyl}benzoesäure



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 296 (M+1); Rt = 3,34 Min.

Beispiel 680 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

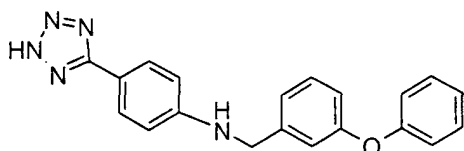
[4-(2H-Tetrazol-5-yl)phenyl][3-(3-trifluormethylphenoxy)benzyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 412 (M+1); Rt = 5,54 Min.

Beispiel 681 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

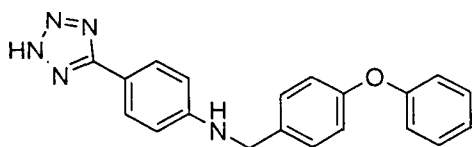
(3-Phenoxybenzyl)[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 344 (M+1); Rt = 5,07 Min.

Beispiel 682 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

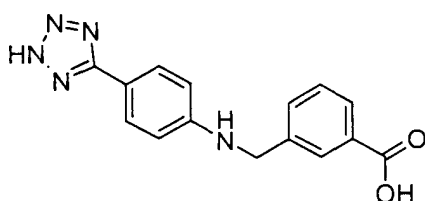
(4-Phenoxybenzyl)[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 344 (M+1); Rt = 5,03 Min.

Beispiel 683 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

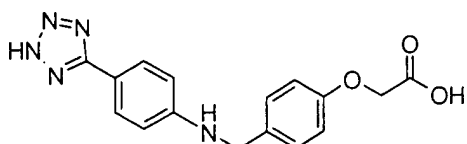
3-[[4-(2H-Tetrazol-5-yl)phenylamino]methyl]benzoesäure



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 286 (M+1); Rt = 3,47 Min.

Beispiel 684 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

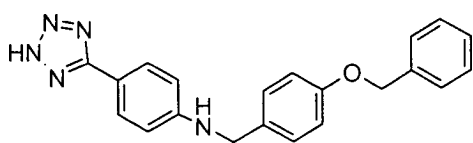
(4-[[4-(2H-Tetrazol-5-yl)phenylamino]methyl]phenoxy)essigsäure



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 326 (M+1); Rt = 3,40 Min.

Beispiel 685 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

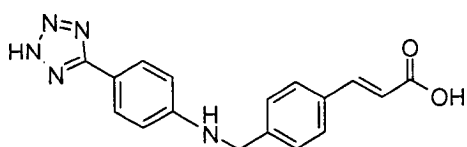
(4-Benzyloxybenzyl)-[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 358 (M+1); Rt = 5,14 Min.

Beispiel 686 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

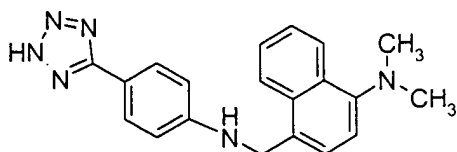
3-(4-[[4-(2H-Tetrazol-5-yl)phenylamino]methyl]phenyl)acrylsäure



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 322 (M+1); Rt = 3,66 Min.

Beispiel 687 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

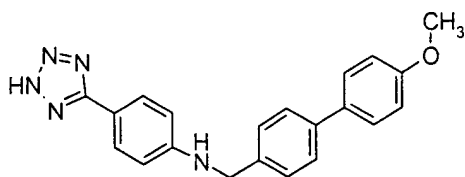
Dimethyl(4-[[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenylamino]methyl]naphthalin-1-yl)amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 345 (M+1); Rt = 3,10 Min.

Beispiel 688 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

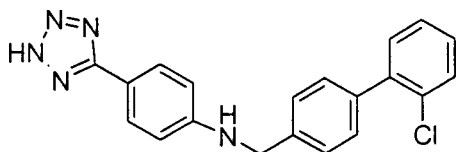
(4'-Methoxybiphenyl-4-ylmethyl)-[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



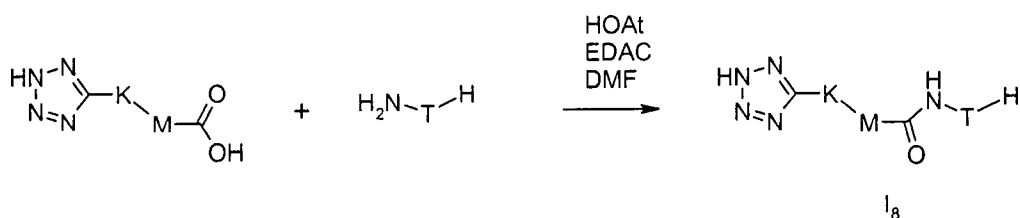
HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 358 (M+1); Rt = 5,04 Min.

Beispiel 689 (Allgemeine Vorgehensweise (H))

(2'-Chlorbiphenyl-4-ylmethyl)[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amin



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 362 (M+1); Rt = 5,30 Min.

Allgemeine Vorgehensweise (I) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I₃:

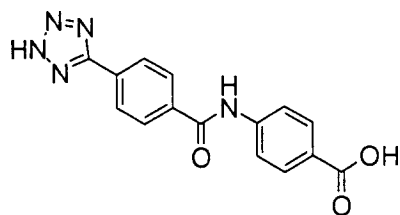
wobei K, M und T wie vorstehend definiert sind.

[0646] Diese Vorgehensweise gleicht der allgemeinen Vorgehensweise (A) sehr, wobei es sich bei dem einzigen Unterschied darum handelt, dass die Carbonsäure eine Tetrazoleinheit enthält. Nach Beendigung der Acylierung wird das Produkt durch Extraktion, Filtration, Chromatographie oder andere dem Fachmann bekannte Verfahren isoliert.

[0647] Die allgemeine Vorgehensweise (I) ist weiter im folgenden Beispiel 690 veranschaulicht:

Beispiel 690 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

4-[4-(2H-Tetrazol-5-yl)benzoylamino]benzoesäure

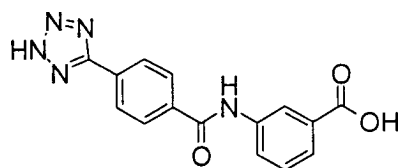


[0648] Einer Lösung von 4-(2H-Tetrazol-5-yl)benzoesäure (Beispiel 605, 4 mmol) und HOAt (4,2 mmol) in DMF (6 ml) wurde 1-Ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (4,2 mmol) zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 1 Stunde gerührt. Ein aliquoter Teil dieser HOAt-Esterlösung (0,45 ml) wurde mit 0,25 ml einer Lösung von 4-Aminobenzoessäure (1,2 mmol in 1 ml DMF) gemischt. (Aniline können ebenfalls als Hydrochloride verwendet werden, ein leichter Überschuss an Triethylamin wurde der Hydrochloridsuspension in DMF vor dem Mischen mit dem HOAt-Ester zugesetzt.) Das erhaltene Gemisch wurde für eine Dauer von 3 Tagen bei Raumtemperatur geschüttelt. 1 N Salzsäure (2 ml) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde für eine Dauer von 16 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Der Feststoff wurde durch Zentrifugation (alternativ dazu durch Filtration oder Extraktion) isoliert und mit Wasser (3 ml) gewaschen. Durch Trocknen im Vakuum bei 40°C für eine Dauer von 2 Tagen wurde die Titelverbindung erhalten.

HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 310 (M+1); Rt = 2,83 Min.

Beispiel 691 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

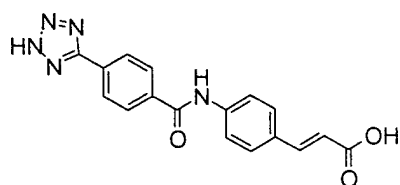
3-[4-(2H-Tetrazol-5-yl)benzoylamino]benzoesäure



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 310 (M+1); Rt = 2,89 Min.

Beispiel 692 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

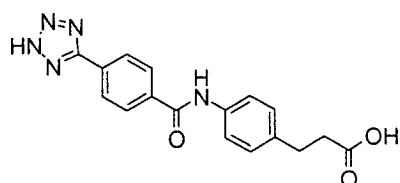
3-{4-[4-(2H-Tetrazol-5-yl)benzoylamino]phenyl}acrylsäure



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 336 (M+1); Rt = 3,10 Min.

Beispiel 693 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

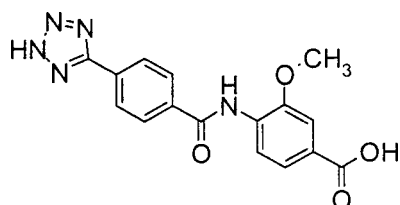
3-{4-[4-(2H-Tetrazol-5-yl)benzoylamino]phenyl}propionsäure



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 338 (M+1); Rt = 2,97 Min.

Beispiel 694 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

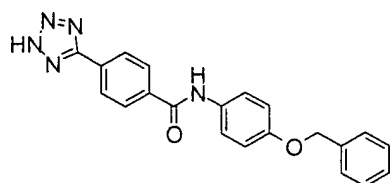
3-Methoxy-4-[4-(2H-tetrazol-5-yl)benzoylamino]benzoesäure



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 340 (M+1); Rt = 3,03 Min.

Beispiel 695 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

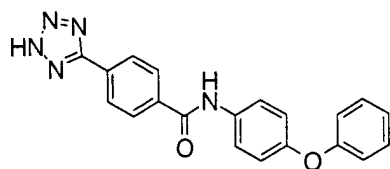
N-(4-Benzyloxyphenyl)-4-(2H-tetrazol-5-yl)benzamid



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 372 (M+1); Rt = 4,47 Min.

Beispiel 696 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

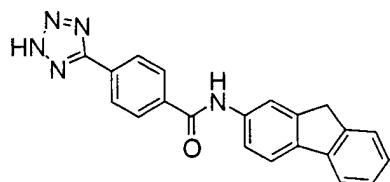
N-(4-Phenoxyphenyl)-4-(2H-tetrazol-5-yl)benzamid



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 358 (M+1); Rt = 4,50 Min.

Beispiel 697 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

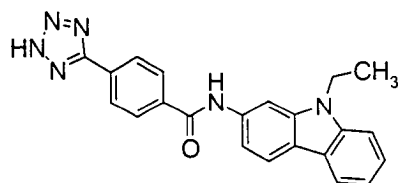
N-(9H-Fluoren-2-yl)-4-(2H-tetrazol-5-yl)benzamid



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 354 (M+1); Rt = 4,60 Min.

Beispiel 698 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

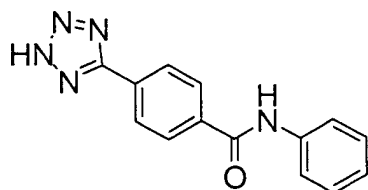
N-(9-Ethyl-9H-carbazol-2-yl)-4-(2H-tetrazol-5-yl)benzamid



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 383 (M+1); Rt = 4,60 Min.

Beispiel 699 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

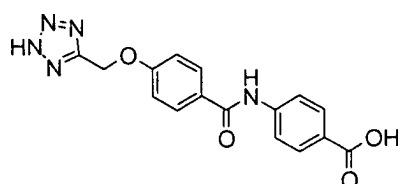
N-Phenyl-4-(2H-tetrazol-5-yl)benzamid



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 266 (M+1); Rt = 3,23 Min.

Beispiel 700 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

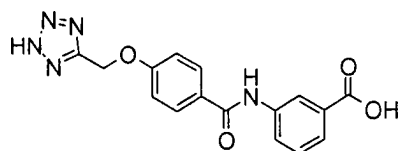
4-[4-(2H-Tetrazol-5-ylmethoxy)benzoylamino]benzoesäure

**[0649]** Das Ausgangsmaterial wurde wie in Beispiel 592 beschrieben hergestellt.

HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 340 (M+1); Rt = 2,83 Min.

Beispiel 701 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

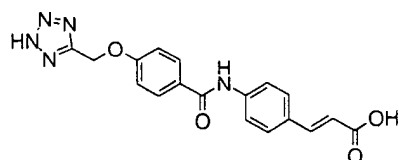
3-[4-(2H-Tetrazol-5-ylmethoxy)benzoylamino]benzoesäure



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 340 (M+1); Rt = 2,90 Min.

Beispiel 702 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

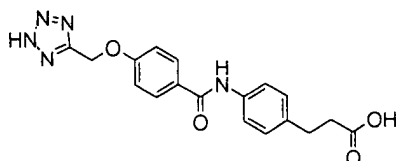
3-[4-[4-(2H-Tetrazol-5-ylmethoxy)benzoylamino]phenyl]acrylsäure



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 366 (M+1); Rt = 3,07 Min.

Beispiel 703 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

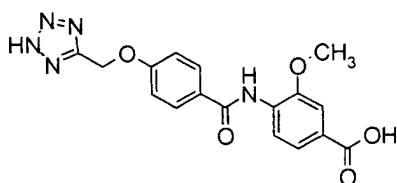
3-{4-[4-(2H-Tetrazol-5-ylmethoxy)benzoylamino]phenyl}propionsäure



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 368 (M+1); Rt = 2,97 Min.

Beispiel 704 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

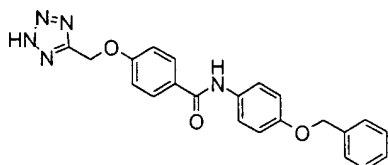
3-Methoxy-4-[4-(2H-tetrazol-5-ylmethoxy)benzoylamino]benzoessäure



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 370 (M+1); Rt = 3,07 Min.

Beispiel 705 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

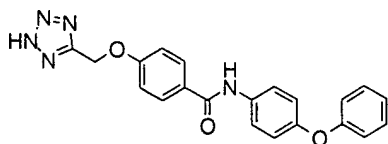
N-(4-Benzyloxyphenyl)-4-(2H-tetrazol-5-ylmethoxy)benzamid



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 402 (M+1); Rt = 4,43 Min.

Beispiel 706 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

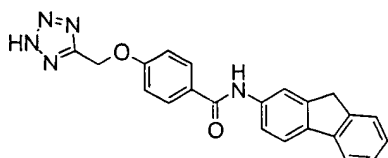
N-(4-Phenoxyphenyl)-4-(2H-tetrazol-5-ylmethoxy)benzamid



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 388 (M+1); Rt = 4,50 Min.

Beispiel 707 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

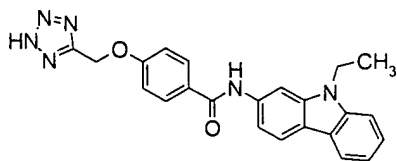
N-(9H-Fluoren-2-yl)-4-(2H-tetrazol-5-ylmethoxy)benzamid



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 384 (M+1); Rt = 4,57 Min.

Beispiel 708 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

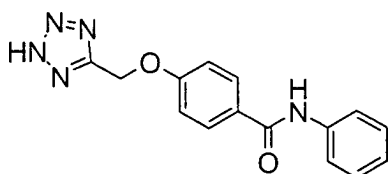
N-(9-Ethyl-9H-carbazol-2-yl)-4-(2H-tetrazol-5-ylmethoxy)benzamid



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 413 (M+1); Rt = 4,57 Min.

Beispiel 709 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

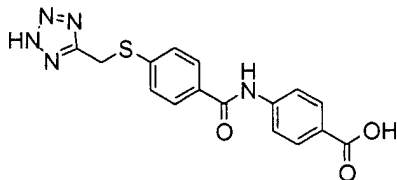
N-Phenyl-4-(2H-tetrazol-5-ylmethoxy)benzamid



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 296 (M+1); Rt = 3,23 Min.

Beispiel 710 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

4-[4-(2H-Tetrazol-5-ylmethylsulfanyl)benzoylamino]benzoesäure

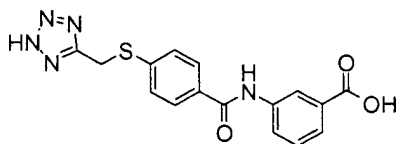


[0650] Das Ausgangsmaterial wurde wie in Beispiel 593 beschrieben hergestellt.

HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 356 (M+1); Rt = 2,93 Min.

Beispiel 711 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

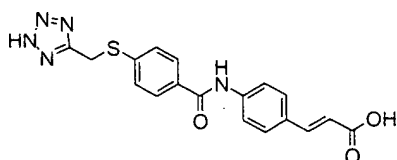
3-[4-(2H-Tetrazol-5-ylmethylsulfanyl)benzoylamino]benzoesäure



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 356 (M+1); Rt = 3,00 Min.

Beispiel 712 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

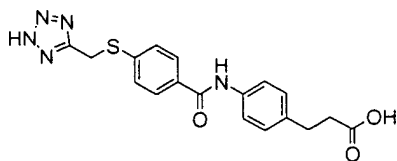
3-[4-[4-(2H-Tetrazol-5-ylmethylsulfanyl)benzoylamino]phenyl]acrylsäure



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 382 (M+1); Rt = 3,26 Min.

Beispiel 713 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

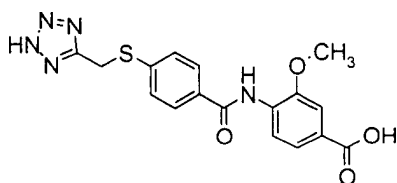
3-{4-[4-(2H-Tetrazol-5-ylmethylsulfanyl)benzoylamino]phenyl}propionsäure



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 384 (M+1); Rt = 3,10 Min.

Beispiel 714 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

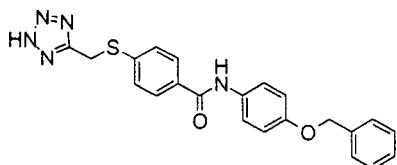
3-Methoxy-4-[4-(2H-tetrazol-5-ylmethylsulfanyl)benzoylamino]benzoesäure



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 386 (M+1); Rt = 3,20 Min.

Beispiel 715 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

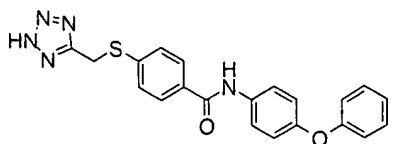
N-(4-Benzyloxyphenyl)-4-(2H-tetrazol-5-ylmethylsulfanyl)benzamid



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 418 (M+1); Rt = 4,57 Min.

Beispiel 716 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

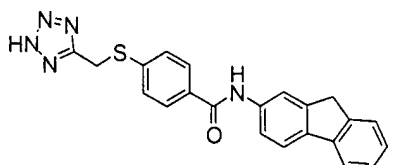
N-(4-Phenoxyphenyl)-4-(2H-tetrazol-5-ylmethylsulfanyl)benzamid



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 404 (M+1); Rt = 4,60 Min.

Beispiel 717 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

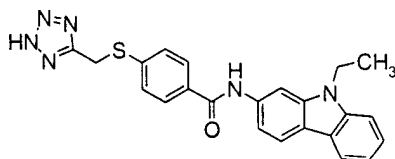
N-(9H-Fluoren-2-yl)-4-(2H-tetrazol-5-ylmethylsulfanyl)benzamid



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 400 (M+1); Rt = 4,67 Min.

Beispiel 718 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

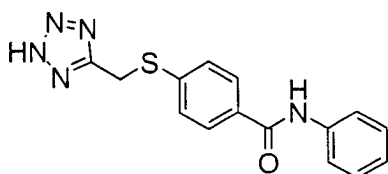
N-(9-Ethyl-9H-carbazol-2-yl)-4-(2H-tetrazol-5-ylmethylsulfanyl)benzamid



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 429 (M+1); Rt = 4,67 Min.

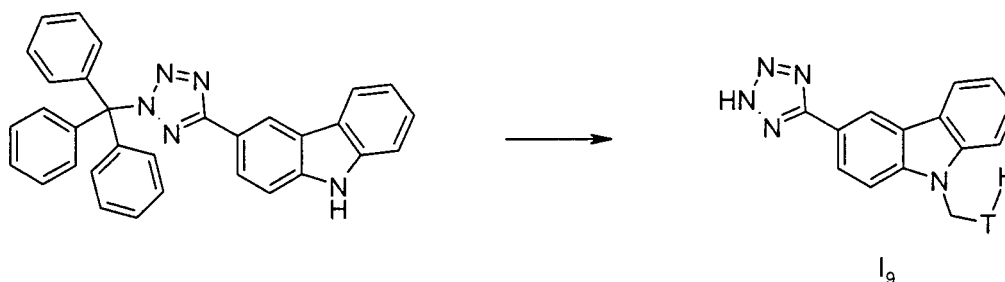
Beispiel 719 (Allgemeine Vorgehensweise (I))

N-Phenyl-4-(2H-tetrazol-5-ylmethylsulfanyl)benzamid



HPLC-MS (Verfahren D): m/z: 312 (M+1); Rt = 3,40 Min.

Allgemeine Vorgehensweise (J) für eine Lösungsphasenherstellung von Amiden der allgemeinen Formel I₉:

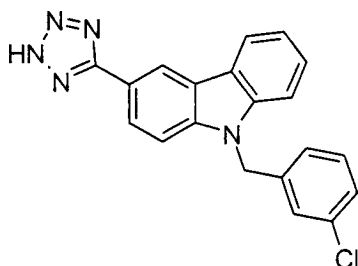


wobei T wie vorstehend definiert ist.

[0651] Diese allgemeine Vorgehensweise (J) wird im folgenden Beispiel veranschaulicht.

Beispiel 720 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

9-(3-Chlorbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



[0652] 3-(2H-Tetrazol-5-yl)-9H-carbazol (Beispiel 594, 17 g, 72,26 mmol) wurde in N,N-Dimethylformamid (150 ml) gelöst. Triphenylmethylchlorid (21,153 g, 75,88 mmol) und Triethylamin (20,14 ml, 14,62 g, 144,50 mmol) wurden nacheinander zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Dauer von 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, in Wasser (1,5 l) gegossen und für eine Dauer von einer weiteren Stunde gerührt. Das Rohprodukt wurde abfiltriert und in Dichlormethan (500 ml) gelöst. Die organische Phase wurde mit Was-

ser (2 × 250 ml) gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet (1 Std.). Durch Filtration, gefolgt von Einengen wurde ein Feststoff erhalten, der in Heptanen (200 ml) verrieben wurde,. Durch Filtration wurde 3-[2-(Triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-9H-carbazol (31,5 g) erhalten, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,87 (1H, d), 8,28 (1H, bs), 8,22 (1H, dd), 8,13 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,47-7,19 (18H, m); HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 243 (Triphenylmethyl); Rt = 5,72 Min.

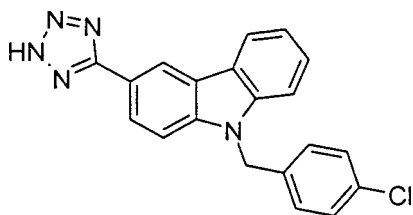
[0653] 3-[2-(Triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-9H-carbazol (200 mg, 0,42 mmol) wurde in Methylsulfoxid (1,5 ml) gelöst. Natriumhydrid (34 mg, 60%ig, 0,85 mmol) wurde zugesetzt, und die erhaltene Suspension wurde für eine Dauer von 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. 3-Chlorbenzylchlorid (85 µl, 108 mg, 0,67 mmol) wurde zugesetzt, und es wurde bei 40°C für eine Dauer von 18 Stunden weiter gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und in 0,1 N Salzsäure (wäss.) (15 ml) gegossen. Der ausgefällte Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser (3 × 10 ml) gewaschen, um 9-(3-Chlorbenzyl)-3-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-9H-carbazol zu erhalten, das in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und 6 N Salzsäure (wäss.) (9:1) (10 ml) gelöst und bei Raumtemperatur für eine Dauer von 18 Stunden gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser (100 ml) gegossen. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser (3 × 10 ml) und Dichlormethan (3 × 10 ml) gespült, um die Titelverbindung (127 mg) zu erhalten. Keine weitere Reinigung war nötig.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,89 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 7,90 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,53 (1H, t), 7,36-7,27 (4H, m), 7,08 (1H, bt), 5,78 (2H, s); HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 360 (M+1); Rt = 5,07 Min.

[0654] Die Verbindungen in den folgenden Beispielen wurden in gleicher Weise hergestellt. Wahlweise können die Verbindungen durch Umkristallisation, z. B. aus wässriger Natriumhydroxidlösung (1 N) oder durch Chromatographie weiter gereinigt werden.

Beispiel 721 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

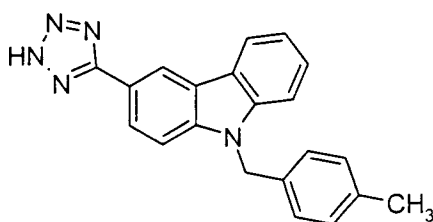
9-(4-Chlorbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 360 (M+1); Rt = 4,31 Min.

Beispiel 722 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

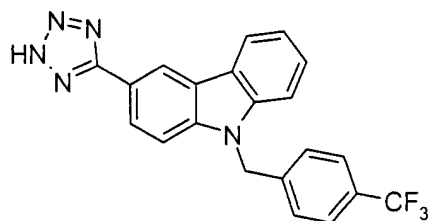
9-(4-Methylbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 340 (M+1); Rt = 4,26 Min.

Beispiel 723 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

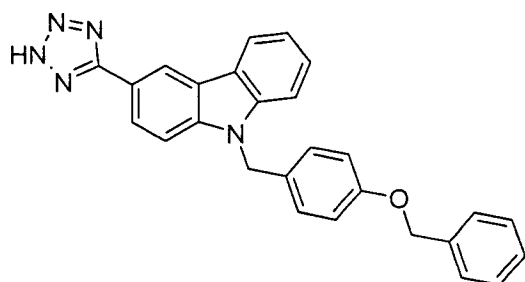
3-(2H-Tetrazol-5-yl)-9-(4-trifluormethylbenzyl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 394 (M+1); Rt = 4,40 Min.

Beispiel 724 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

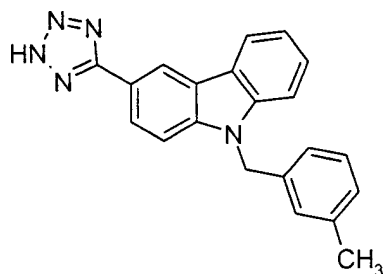
9-(4-Benzyloxybenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 432 (M+1); Rt = 4,70 Min.

Beispiel 725 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

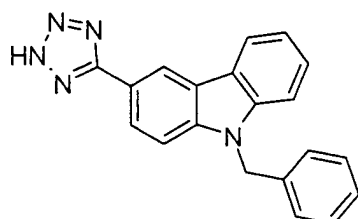
9-(3-Methylbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 340 (M+1); Rt = 4,25 Min.

Beispiel 726 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

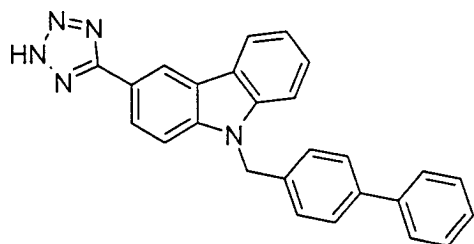
9-Benzyl-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,91 (1H, dd), 8,30 (1H, d), 8,13 (1H, dd), 7,90 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,53 (1H, t), 7,36-7,20 (6H, m), 5,77 (2H, s).

Beispiel 727 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

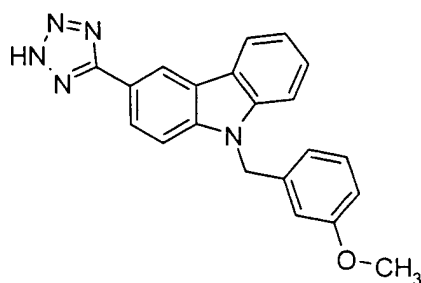
9-(4-Phenylbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,94 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,17 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,61-7,27 (11H, m), 5,82 (2H, s).

Beispiel 728 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

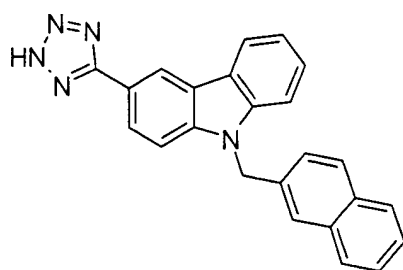
9-(3-Methoxybenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z : 356 ($M+1$); R_t = 3,99 Min.

Beispiel 729 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

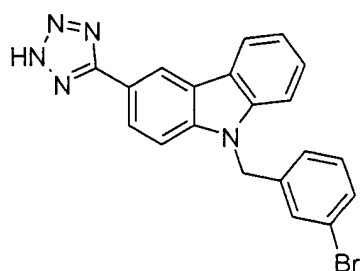
9-(Naphthalin-2-ylmethyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z : 376 ($M+1$); R_t = 4,48 Min.

Beispiel 730 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

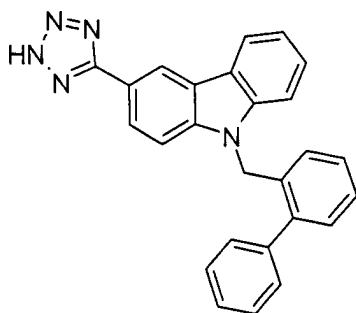
9-(3-Brombenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z : 404 ($M+1$); R_t = 4,33 Min.

Beispiel 731 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

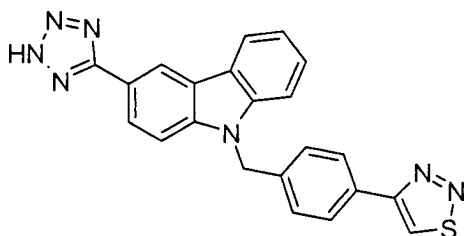
9-(Biphenyl-2-ylmethyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 402 (M+1); Rt = 4,80 Min.

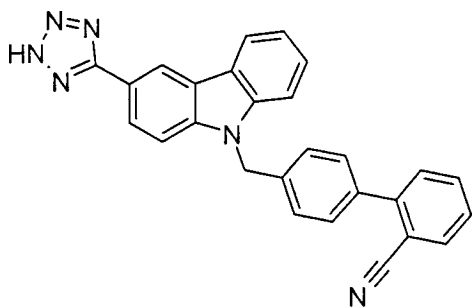
Beispiel 732 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

3-(2H-Tetrazol-5-yl)-9-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzyl]-9H-carbazol



Beispiel 733 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

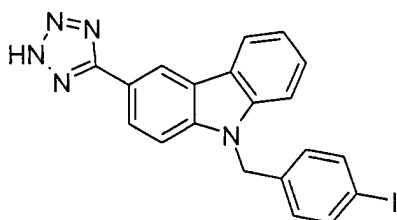
9-(2'-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,91 (1H, d), 8,31 (1H, d), 8,13 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,75 (1H, dt), 7,60-7,47 (5H, m), 7,38-7,28 (3H, m), 5,86 (2H, s); HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 427 (M+1); Rt = 4,38 Min.

Beispiel 734 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

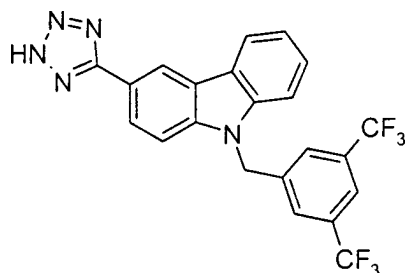
9-(4-Iodbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 452 (M+1); Rt = 4,37 Min.

Beispiel 735 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

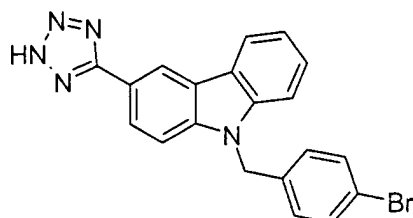
9-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 462 (M+1); Rt = 4,70 Min.

Beispiel 736 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

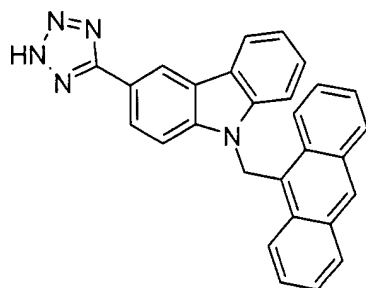
9-(4-Brombenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,89 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,88 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,52 (1H, t), 7,49 (2H, d), 7,31 (1H, t), 7,14 (2H, d), 5,74 (2H, s); HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 404 (M+1); Rt = 4,40 Min.

Beispiel 737 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

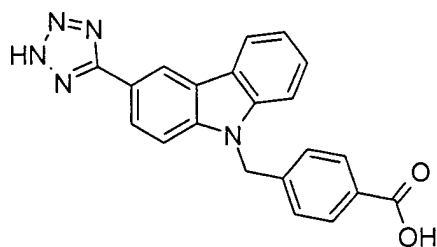
9-(Anthracen-9-ylmethyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 426 (M+1); Rt = 4,78 Min.

Beispiel 738 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

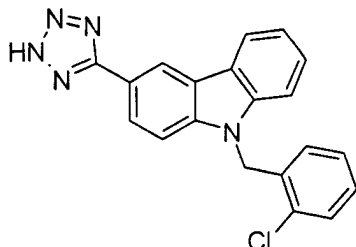
9-(4-Carboxybenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol

**[0655]** Ein 3,6-facher Überschuss von Natriumhydrid wurde verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 12,89 (1H, bs), 8,89 (1H, d), 8,30 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,87 (1H, d), 7,86 (2H, d), 7,68 (1H, d), 7,51 (1H, t), 7,32 (1H, t), 7,27 (2H, d), 5,84 (2H, s); HPLC-MS (Verfahren C): m/z : 370 ($M+1$); R_t = 3,37 Min.

Beispiel 739 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

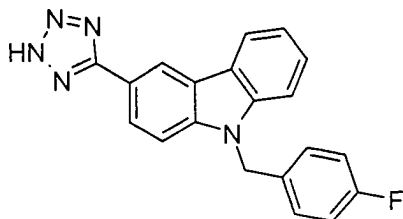
9-(2-Chlorbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z : 360 ($M+1$); R_t = 5,30 Min.

Beispiel 740 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

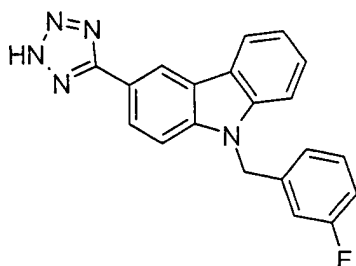
9-(4-Fluorbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-Carbazol



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,88 (1H, d), 8,28 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,89 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,52 (1H, t), 7,31 (1H, t), 7,31-7,08 (4H, m), 5,74 (2H, s); HPLC-MS (Verfahren C): m/z : 344 ($M+1$); R_t = 4,10 Min.

Beispiel 741 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

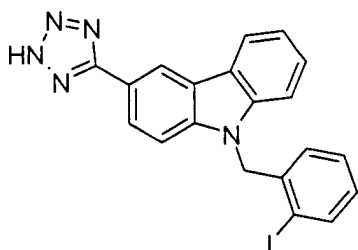
9-(3-Fluorbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,89 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 7,90 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,53 (1H, t), 7,37-7,27 (2H, m), 7,12-7,02 (2H, m), 6,97 (1H, d), 5,78 (2H, s); HPLC-MS (Verfahren C): m/z : 344 ($M+1$); R_t = 4,10 Min.

Beispiel 742 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

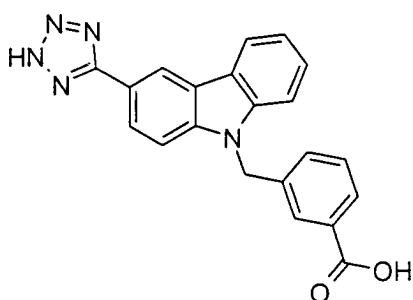
9-(2-Iodobenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 452 (M+1); Rt = 4,58 Min.

Beispiel 743 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

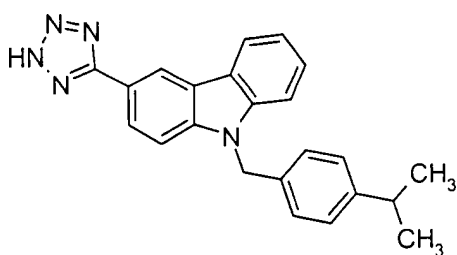
9-(3-Carboxybenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol

**[0656]** Ein 3,6-facher Überschuss von Natriumhydrid wurde verwendet.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 12,97 (1H, bs), 8,90 (1H, bs), 8,30 (1H, d), 8,12 (1H, bd), 7,89 (1H, d), 7,82 (1H, m), 7,77 (1H, bs), 7,71 (1H, d), 7,53 (1H, t), 7,46-7,41 (2H, m), 7,32 (1H, t), 5,84 (2H, s); HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 370 (M+1); Rt = 3,35 Min.

Beispiel 744 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

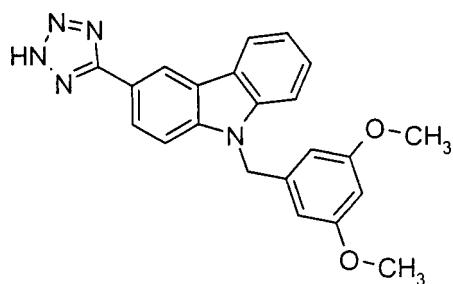
9-[4-(2-Propyl)benzyl]-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



¹H-NMR (DMSO-d₆): 58,87 (1H, d), 8,27 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,87 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,51 (1H, t), 7,31 (1H, t), 7,15 (2H, d), 7,12 (2H, d), 5,69 (2H, s), 2,80 (1H, sept), 1,12 (6H, d); HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 368 (M+1); Rt = 4,73 Min.

Beispiel 745 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

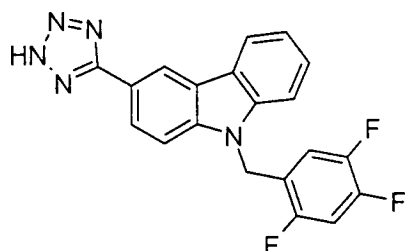
9-(3,5-Dimethoxybenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 386 (M+1); Rt = 4,03 Min.

Beispiel 746 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

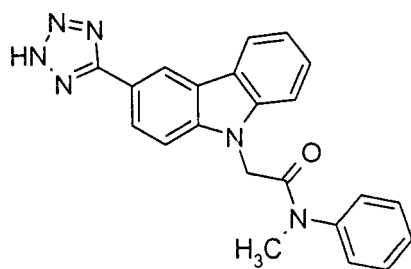
3-(2H-Tetrazol-5-yl)-9-(2,4,5-trifluorbenzyl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 380 (M+1); Rt = 5,00 Min.

Beispiel 747 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

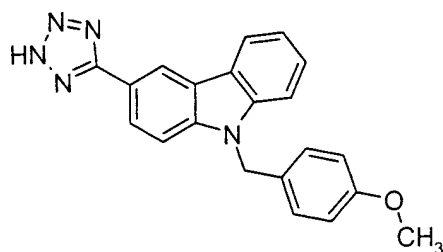
N-Methyl-N-phenyl-2-[3-(2H-tetrazol-5-yl)carbazol-9-yl]acetamid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 383 (M+1); Rt = 4,30 Min.

Beispiel 748 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

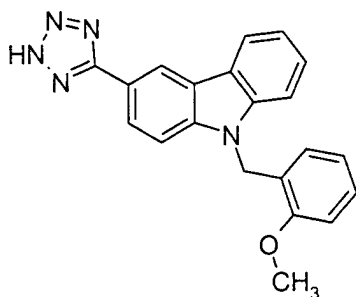
9-(4-Methoxybenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,86 (1H, d), 8,26 (N, d), 8,10 (1H, dd), 7,90 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,51 (1H, t), 7,30 (1H, t), 7,18 (2H, d), 6,84 (2H, d), 5,66 (2H, s), 3,67 (3H, s); HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 356 (M+1); Rt = 4,73 Min.

Beispiel 749 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

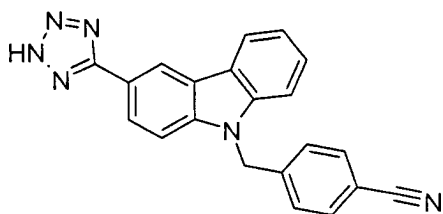
9-(2-Methoxybenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,87 (1H, d), 8,27 (1H, d), 8,09 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,49 (1H, t), 7,29 (1H, t), 7,23 (1H, bt), 7,07 (1H, bd), 6,74 (1H, bt), 6,61 (1H, bd), 5,65 (2H, s), 3,88 (3H, s); HPLC-MS (Verfahren B): m/z : 356 ($M+1$); R_t = 4,97 Min.

Beispiel 750 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

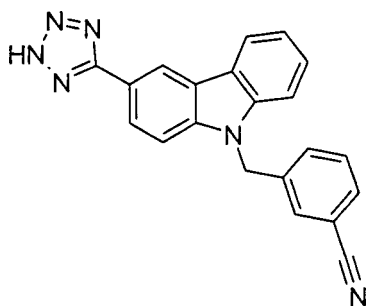
9-(4-Cyanobenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z : 351 ($M+1$); R_t = 3,74 Min.

Beispiel 751 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

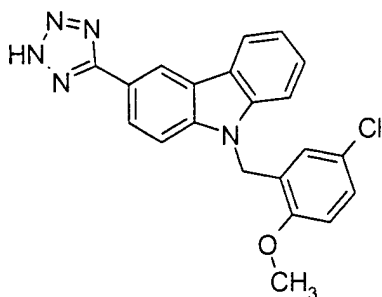
9-(3-Cyanobenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z : 351 ($M+1$); R_t = 3,73 Min.

Beispiel 752 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

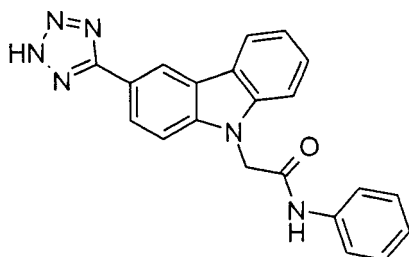
9-(5-Chlor-2-methoxybenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,87 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,49 (1H, t), 7,29 (1H, t), 7,27 (1H, dd), 7,11 (1H, d), 6,51 (1H, d), 5,63 (2H, s), 3,88 (3H, s); HPLC-MS (Verfahren C): m/z : 390 ($\text{M}+1$); Rt = 4,37 Min.

Beispiel 753 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

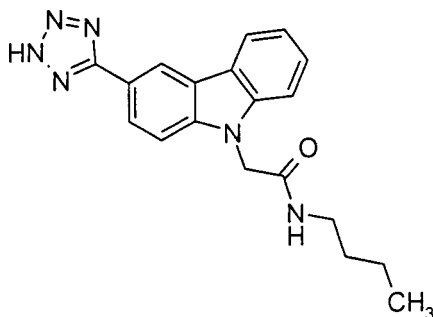
N-Phenyl-2-[3-(2H-tetrazol-5-yl)carbazol-9-yl]acetamid



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 10,54 (1H, s), 8,87 (1H, bs), 8,27 (1H, d), 8,12 (1H, bd), 7,83 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,61 (2H, d), 7,53 (1H, t), 7,32 (1H, t), 7,32 (2H, t), 7,07 (1H, t), 5,36 (2H, s); HPLC-MS (Verfahren C): m/z : 369 ($\text{M}+1$); Rt = 3,44 Min.

Beispiel 754 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

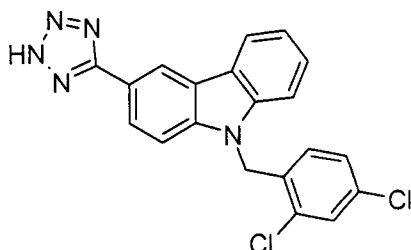
N-Butyl-2-[3-(2H-tetrazol-5-yl)carbazol-9-yl]acetamid



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,85 (1H, d), 8,31 (1H, t), 8,25 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,52 (1H, t), 7,30 (1H, t), 5,09 (2H, s), 3,11 (2H, q), 1,42 (2H, quint), 1,30 (2H, sext), 0,87 (3H, t); HPLC-MS (Verfahren C): m/z : 349 ($\text{M}+1$); Rt = 3,20 Min.

Beispiel 755 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

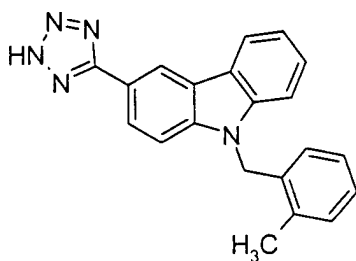
9-(2,4-Dichlorbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,92 (1H, d), 8,32 (1H, d), 8,09 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,51 (1H, t), 7,33 (1H, t), 7,23 (1H, dd), 6,42 (1H, d), 5,80 (2H, s); HPLC-MS (Verfahren B): m/z : 394 (M+1); R_t = 5,87 Min.

Beispiel 756 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

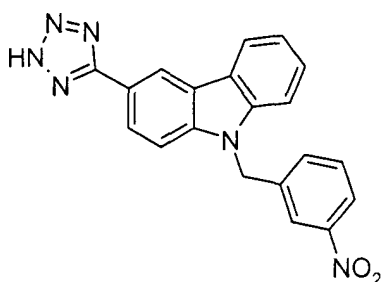
9-(2-Methylbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,92 (1H, d), 8,32 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,32 (1H, t), 7,26 (1H, d), 7,12 (1H, t), 6,92 (1H, t), 6,17 (1H, d), 5,73 (2H, s), 2,46 (3H, s); HPLC-MS (Verfahren B): m/z : 340 (M+1); R_t = 5,30 Min.

Beispiel 757 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

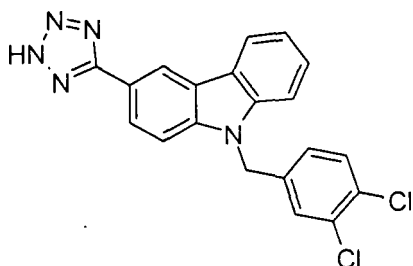
9-(3-Nitrobenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z : 371 (M+1); R_t = 3,78 Min.

Beispiel 758 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

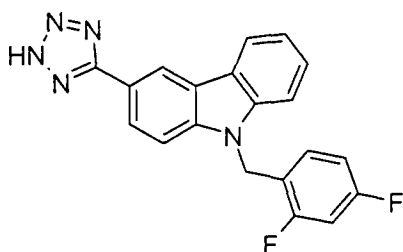
9-(3,4-Dichlorbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 394 (M+1); Rt = 5,62 Min.

Beispiel 759 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

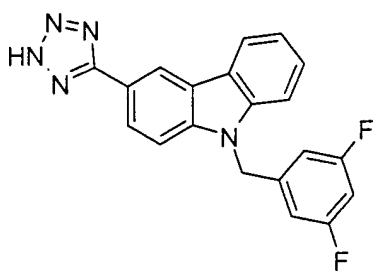
9-(2,4-Difluorbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,89 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,88 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,52 (1H, t), 7,36-7,24 (2H, m), 7,06-6,91 (2H, m), 5,78 (2H, s); HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 362 (M+1); Rt = 5,17 Min.

Beispiel 760 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

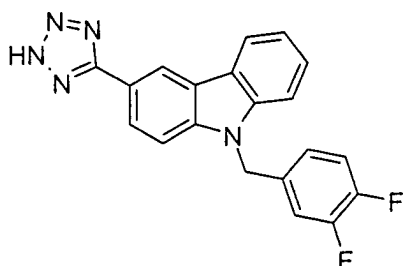
9-(3,5-Difluorbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,90 (1H, bs), 8,31 (1H, d), 8,13 (1H, bd), 7,90 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,54 (1H, t), 7,34 (1H, t), 7,14 (1H, t), 6,87 (2H, bd), 5,80 (2H, s); HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 362 (M+1); Rt = 5,17 Min.

Beispiel 761 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

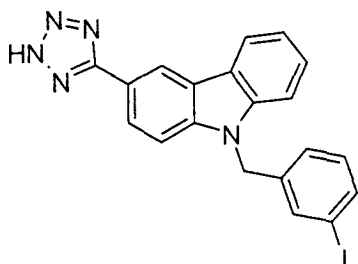
9-(3,4-Difluorbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,89 (1H, bs), 8,29 (1H, d), 8,12 (1H, bd), 7,92 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,54 (1H, t), 7,42-7,25 (3H, m), 6,97 (1H, bm), 5,75 (2H, s); HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 362 (M+1); Rt = 5,17 Min.

Beispiel 762 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

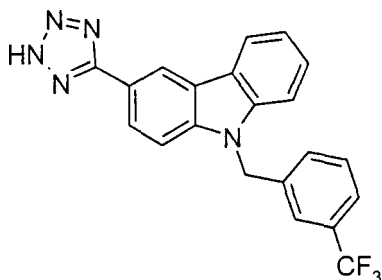
9-(3-Iodbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 452 (M+1); Rt = 5,50 Min.

Beispiel 763 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

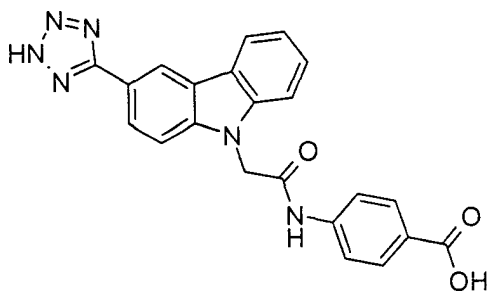
3-(2H-Tetrazol-5-yl)-9-[3-(trifluormethyl)benzyl]-9H-carbazol



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,89 (1H, d), 8,30 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,90 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,67 (1H, bs), 7,62 (1H, bd), 7,53 (1H, t), 7,50 (1H, bt), 7,33 (1H, bd), 7,32 (1H, t), 5,87 (2H, s); HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 394 (M+1); Rt = 5,40 Min.

Beispiel 764 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

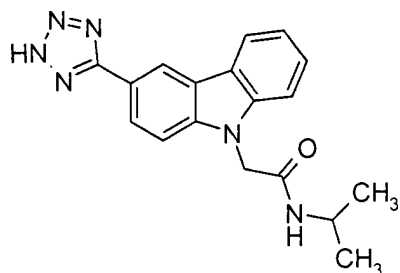
N-(4-Carboxyphenyl)-2-[3-(2H-tetrazol-5-yl)carbazol-9-yl]acetamid



[0657] Ein 3,6-facher Überschuss von Natriumhydrid wurde verwendet.
HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 413 (M+1); Rt = 3,92 Min.

Beispiel 765 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

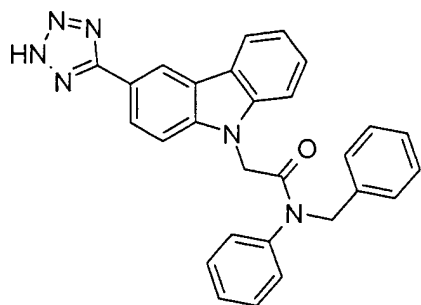
N-(2-Propyl)-2-[3-(2H-tetrazol-5-yl)carbazol-9-yl]acetamid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 335 (M+1); Rt = 3,70 Min.

Beispiel 766 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

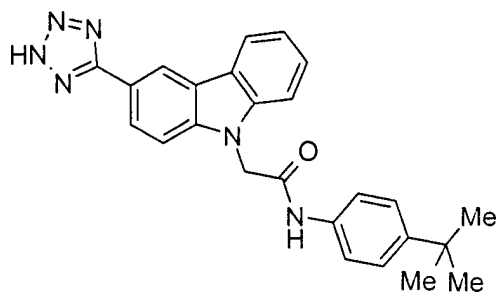
N-Benzyl-N-phenyl-2-[3-(2H-tetrazol-5-yl)carbazol-9-yl]acetamid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 459 (M+1); Rt = 5,37 Min.

Beispiel 767 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

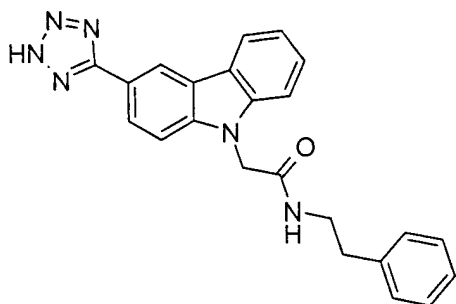
N-[4-(2-Methyl-2-propyl)phenyl]-2-[3-(2H-tetrazol-5-yl)carbazol-9-yl]acetamid



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 425 (M+1); Rt = 5,35 Min.

Beispiel 763 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

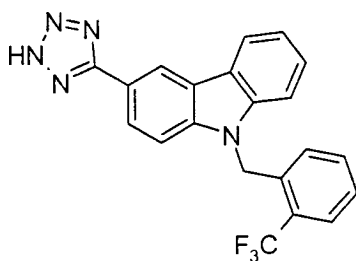
N-Phenethyl-2-[3-(2H-tetrazol-5-yl)carbazol-9-yl]acetamid



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 397 (M+1); Rt = 3,43 Min.

Beispiel 769 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

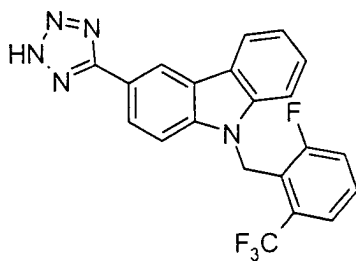
3-(2H-Tetrazol-5-yl)-9-[2-(trifluormethyl)benzyl]-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 394 (M+1); Rt = 4,44 Min.

Beispiel 770 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

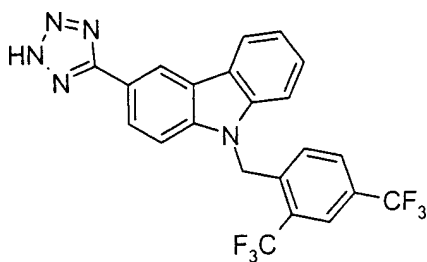
9-[2-Fluor-6-(trifluormethyl)benzyl]-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 412 (M+1); Rt = 4,21 Min.

Beispiel 771 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

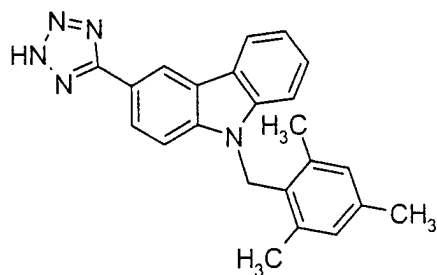
9-[2,4-Bis(trifluormethyl)benzyl]-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 462 (M+1); Rt = 4,82 Min.

Beispiel 772 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

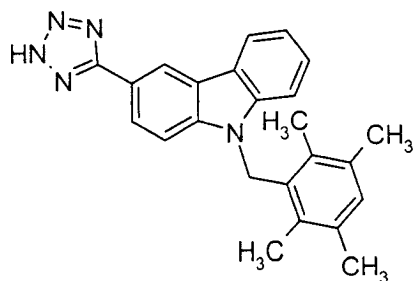
3-(2H-Tetrazol-5-yl)-9-(2,4,6-trimethylbenzyl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 368 (M+1); Rt = 4,59 Min.

Beispiel 773 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

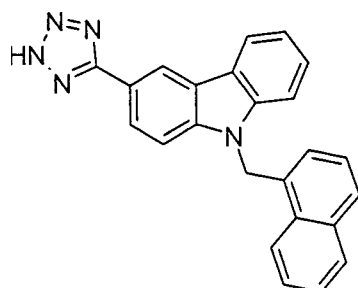
9-(2,3,5,6-Tetramethylbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 382 (M+1); Rt = 4,47 Min.

Beispiel 774 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

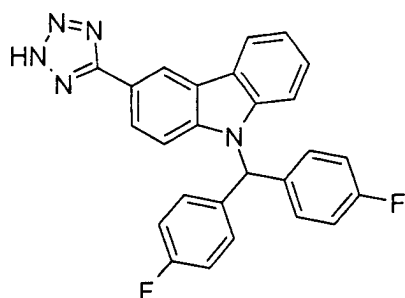
9-[(Naphthalin-1-yl)methyl]-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 376 (M+1); Rt = 4,43 Min.

Beispiel 775 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

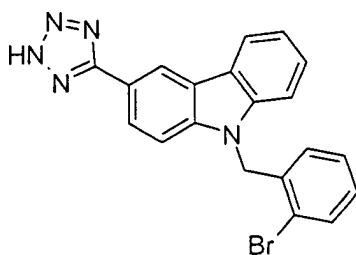
9-[Bis(4-fluorphenyl)methyl]-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 438 (M+1); Rt = 4,60 Min.

Beispiel 776 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

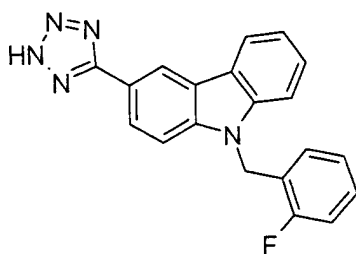
9-(2-Brombenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 404 (M+1); Rt = 4,50 Min.

Beispiel 777 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

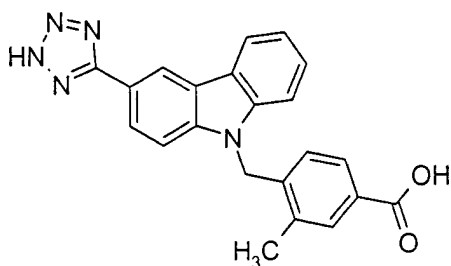
9-(2-Fluorbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 344 (M+1); Rt = 4,09 Min.

Beispiel 778 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

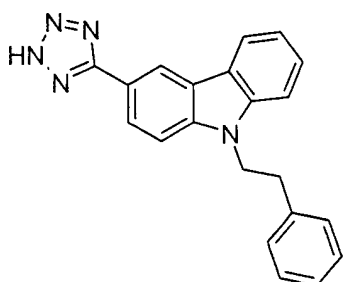
9-(4-Carboxy-2-methylbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



[0658] Bei dieser Herstellung wurde ein 3,6-facher Überschuss von Natriumhydrid verwendet.
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 384 (M+1); Rt = 3,56 Min.

Beispiel 779 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

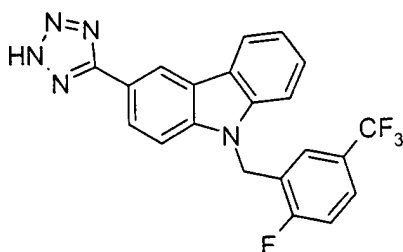
9-(2-Phenylethyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 340 (M+1); Rt = 4,08 Min.

Beispiel 780 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

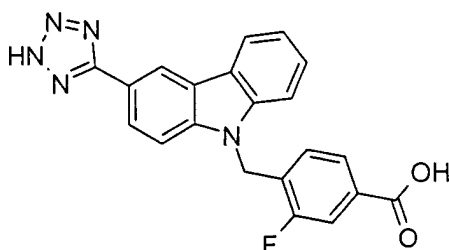
9-[2-Fluor-5-(trifluormethyl)benzyl]-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 412 (M+1); Rt = 4,34 Min.

Beispiel 781 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

9-(4-Carboxy-2-fluorbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol

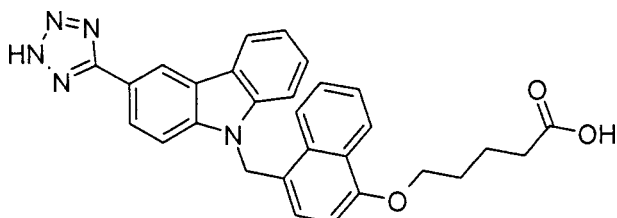


[0659] 3-Fluor-4-methylbenzoesäure (3,0 g, 19,5 mmol) und Benzoylperoxid (0,18 g, 0,74 mmol) wurden in Benzol suspendiert. Das Gemisch wurde mit N₂ gespült und unter Rückfluss erwärmt. N-Bromsuccinimid (3,47 g, 19,5 mmol) wurde portionsweise zugesetzt, und es wurde für eine Dauer von 18 Stunden weiter unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde eingengt, und der Rückstand wurde mit Wasser (20 ml) bei 70°C für eine Dauer von 1 Stunde gewaschen. Das Rohprodukt wurde durch Filtration isoliert und mit zusätzlichem Wasser (2 × 10 ml) gewaschen. Das trockene Produkt wurde aus Heptanen umkristallisiert. Durch Filtration wurde 4-Brommethyl-3-fluorbenzoesäure (1,92 g) erhalten, die im folgenden Schritt gemäß der allgemeinen Vorgehensweise (J) verwendet wurde.

[0660] Bei dieser Herstellung wurde ein 3,6-facher Überschuss an Natriumhydrid verwendet.
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 388 (M+1); Rt = 3,49 Min.

Beispiel 782 (Allgemeine Vorgehensweise (J)).

5-{4-[[[(3-(2H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-yl)methyl]naphthalin-1-yl]oxy]pentansäure



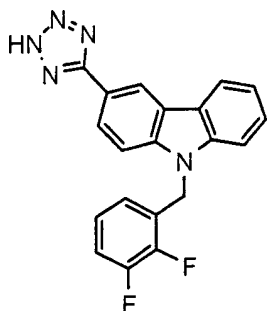
[0661] Die in Beispiel 470 erhaltene Zwischenverbindung 5-[(4-Formylnaphthalin-1-yl)oxy]pentansäure (3,0 g, 11,0 mmol) wurde in einem Gemisch aus Methanol und Tetrahydrofuran (9:1) (100 ml) gelöst, und Natriumborhydrid (1,67 g, 44,1 mmol) wurde portionsweise bei Umgebungstemperatur zugesetzt. Nach 30 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf 50 ml eingengt und zu Salzsäure (0,1 N, 500 ml) zugesetzt. Zusätzliche Salzsäure (1 N, 40 ml) wurde zugesetzt, und 5-[(4-Hydroxymethylnaphthalin-1-yl)oxy]pentansäure (2,90 g) wurde durch Filtration aufgefangen. Diesem Rohprodukt wurde konzentrierte Salzsäure (100 ml) zugesetzt, und die Suspension wurde für eine Dauer von 48 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Das Rohpro-

dukt wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen, bis der pH-Wert im Wesentlichen neutral war. Das Material wurde mit Heptanen gewaschen, um 5-[(4-Chlormethylnaphthalin-1-yl)oxy]pentansäure (3,0 g) zu erhalten, die im folgenden Schritt gemäß der allgemeinen Vorgehensweise (J) verwendet wurde.

[0662] Bei dieser Herstellung wurde ein 3,6-facher Überschuss an Natriumhydrid verwendet. HPLC-MS (Verfahren C): m/z : 492 ($M+1$); R_t = 4,27 Min.

Beispiel 783 (Allgemeine Vorgehensweise (J))

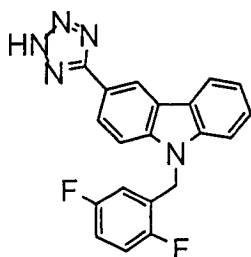
9-(2,3-Difluorbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 362 ($M+1$); R_t = 4,13 Min.

Beispiel 784 (Allgemeine Vorgehensweise (J))

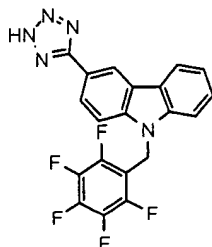
9-(2,5-Difluorbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 362 ($M+1$); R_t = 4,08 Min.

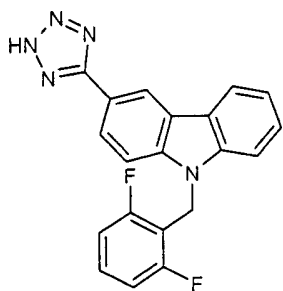
Beispiel 785 (Allgemeine Vorgehensweise (J))

9-Pentafluorphenylmethyl-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 416 ($M+1$); R_t = 4,32 Min.

9-(2,6-Difluorbenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 362 (M+1); R_t = 3,77 Min.

[0663] Weitere Verbindungen der Erfindung, die gemäß der allgemeinen Vorgehensweise (J) hergestellt werden können, schließen ein:

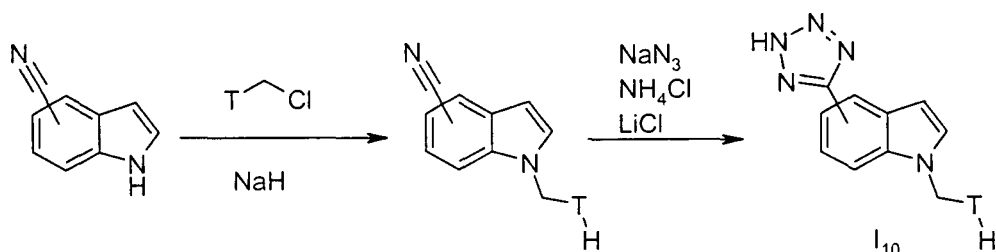
Beispiel 787 	Beispiel 788 	Beispiel 789
Beispiel 790 	Beispiel 791 	Beispiel 792
Beispiel 793 	Beispiel 794 	Beispiel 795
Beispiel 796 	Beispiel 797 	Beispiel 798
Beispiel 799 		

[0664] Die folgenden Verbindungen der Erfindung können z. B. aus 9-(4-Brombenzyl)-3-(2H-tetra-

zol-5-yl)-9H-carbazol (Beispiel 736) oder aus 9-(3-Brombenzyl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-carbazol (Beispiel 730) und Arylboronsäuren über die Suzuki-Kupplungsreaktion, z. B. wie in Littke, Dai & Fu J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 4020–8 (oder darin zitierten Literaturangaben) beschrieben oder unter Verwendung der in der allgemeinen Vorgehensweise (E) beschriebenen Methodik, wahlweise durch Ersetzen des Palladiumkatalysators mit Bis(tri-tert-butylphosphin)palladium (0), hergestellt werden.

Beispiel 800 	Beispiel 801 	Beispiel 802
Beispiel 803 	Beispiel 804 	Beispiel 805

Allgemeine Vorgehensweise (K) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I₁₀:

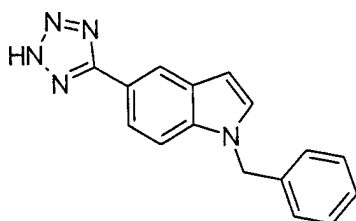


wobei T wie vorstehend definiert ist.

[0665] Die allgemeine Vorgehensweise (K) wird durch das folgende Beispiel weiter veranschaulicht:

Beispiel 306 (Allgemeine Vorgehensweise (K)).

1-Benzyl-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



[0666] 5-Cyanoindol (1,0 g, 7,0 mmol) wurde in N,N-Dimethylformamid (14 ml) gelöst und in einem Eis-Wasser-Bad abgekühlt. Natriumhydrid (0,31 g, 60%, 7,8 mmol) wurde zugesetzt, und die erhaltene Suspension wurde für eine Dauer von 30 Min gerührt. Benzylchlorid (0,85 ml, 0,94 g, 7,4 mmol) wurde zugesetzt, und es wurde weiter gerührt. Das Rühren wurde für eine Dauer von 65 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt. Wasser (150 ml) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde mit Ethylacetat (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet (1 Stunde). Durch Filtration und Einengen wurde das Rohmaterial erhalten. Durch Reinigung durch Flashchromato-

graphie über Silicagel, eluierend mit Ethylacetat/Heptanen = 1:3 wurden 1,60 g 1-Benzyl-1H-indol-5-carbonitril erhalten.

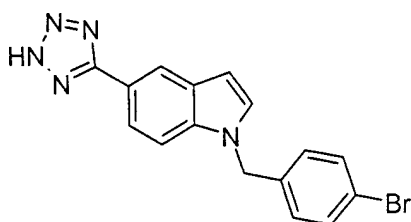
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 233 (M+1); Rt = 4,17 Min.

[0667] 1-Benzyl-1H-indol-5-carbonitril wurde durch das in der allgemeinen Vorgehensweise (J) und in Beispiel 594 beschriebene Verfahren zu 1-Benzyl-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol überführt. Die Reinigung wurde durch Flashchromatographie über Silicagel, eluierend mit Dichlormethan/Methanol = 9:1 durchgeführt. HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 276 (M+1); Rt = 3,35 Min.

[0668] Die Verbindungen in den folgenden Beispielen wurden durch dasselbe Verfahren hergestellt.

Beispiel 807 (Allgemeine Vorgehensweise (K)).

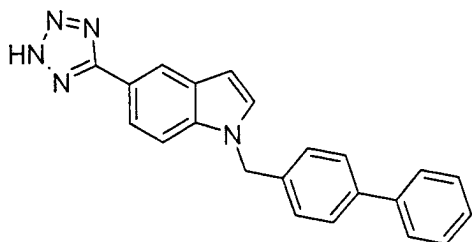
1-(4-Brombenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 354 (M+1); Rt = 3,80 Min.

Beispiel 808 (Allgemeine Vorgehensweise (K)).

1-(4-Phenylbenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 5,52 (2H, s), 6,70 (1H, d), 7,3-7,45 (6H, m), 7,6 (4H, m), 7,7-7,8 (2H, m), 7,85 (1H, dd), 8,35 (1H, d).

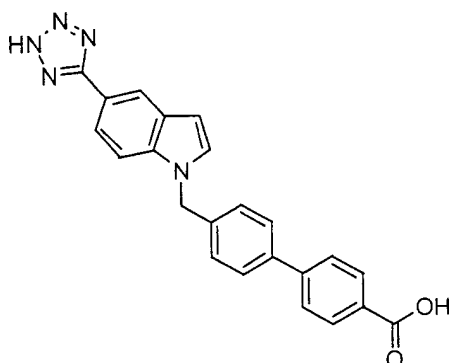
Berechnet für C₂₂H₁₇N₅, H₂O:

73,32% C; 5,03% H; 19,43% N. Gefunden:

73,81% C; 4,90% H; 19,31% N.

Beispiel 809

4'-[5-(2H-Tetrazol-5-yl)indol-1-ylmethyl]biphenyl-4-carbonsäure



[0669] 5-(2H-Tetrazol-5-yl)-1H-indol (Syncom BV, Groningen, NL) (1,66 g, 8,9 mmol) wurde mit Tritylchlorid

(2,5 g, 8,9 mmol) und Triethylamin (2,5 ml, 17,9 mmol) in DMF (25 ml) durch Rühren bei RT über Nacht behandelt. Das erhaltene Gemisch wurde mit Wasser behandelt.

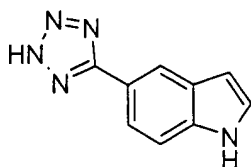
[0670] Das Gel wurde isoliert, in Methanol gelöst, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Dadurch wurden 3,6 g (94%) rohes 5-(2-Trityl-2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol erhalten. HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 450 (M+23); R_t = 5,32 Min.

[0671] 4-Methylphenylbenzoesäure (5 g, 23,5 mmol) wurde mit CCl_4 (100 ml) gemischt, und unter Stickstoffatmosphäre wurde die Aufschlämmung zu N-Bromsuccinimid (4,19 g, 23,55 mmol) und Dibenzoylperoxid (0,228 g, 0,94 mmol) zugesetzt. Das Gemisch wurde anschließend für eine Dauer von 0,5 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Nach Abkühlen wurden DCM und Wasser (jeweils 30 ml) zugesetzt. Der erhaltene Niederschlag wurde isoliert, mit Wasser und einer kleinen Menge Methanol gewaschen. Der Feststoff wurde im Vakuum getrocknet, um 5,27 g (77%) 4'-Brommethylbiphenyl-4-carbonsäure zu erhalten. HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 291 (M+1); R_t = 3,96 Min.

[0672] 5-(2-Trityl-2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol (3,6 g, 8,4 mmol) wurde in DMF (100 ml) gelöst. Unter Stickstoff wurde NaH (60%ige Suspension in Mineralöl, 34 mmol) langsam zugesetzt. 4'-Brommethylbiphenyl-4-carbonsäure (2,7 g, 9,2 mmol) wurde über eine Dauer von 5 Minuten zugesetzt, und die erhaltene Aufschlämmung wurde bei 40°C für eine Dauer von 16 Stunden erwärmt. Das Gemisch wurde in Wasser (100 ml) gegossen, und der Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und mit THF/6N HCl (9/1) (70 ml) bei Raumtemperatur für eine Dauer von 16 Stunden behandelt. Das Gemisch wurde anschließend im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand wurde mit Wasser behandelt, und der Feststoff wurde durch Filtration isoliert und gründlich 3-mal mit DCM gewaschen. Der Feststoff wurde in heißem THF (400 ml) gelöst und mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Dadurch wurden 1,6 g (50%) der Titelverbindung, erhalten. HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 396 (M+1); R_t = 3,51 Min.

Beispiel 810 (Allgemeine Vorgehensweise (K)).

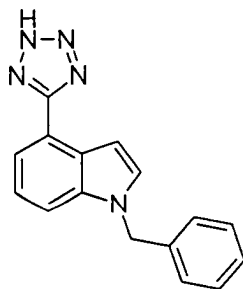
5-(2H-Tetrazol-5-yl)-1H-indol



[0673] 5-(2H-Tetrazol-5-yl)-1H-indol wurde aus 5-Cyanoindol gemäß dem in Beispiel 594 beschriebenen Verfahren hergestellt. HPLC-MS (Verfahren C): m/z : 186 (M+1); R_t = 1,68 Min.

Beispiel 811 (Allgemeine Vorgehensweise (K)).

1-Benzyl-4-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol

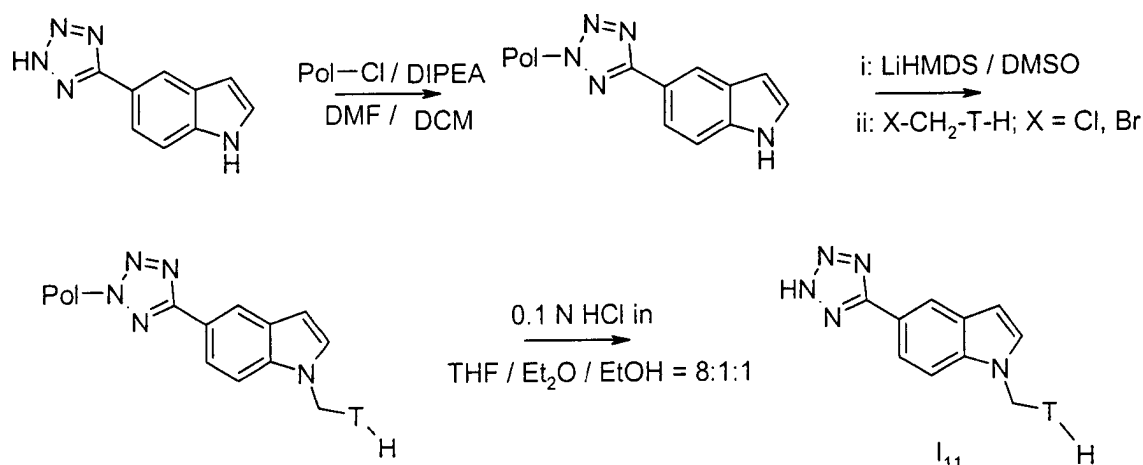


[0674] 1-Benzyl-1H-indol-4-carbonitril wurde aus 4-Cyanoindol in Beispiel 806 beschriebenen Verfahren hergestellt. HPLC-MS (Verfahren C): m/z : 233 (M+1); R_t = 4,24 Min.

[0675] 1-Benzyl-4-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol wurde aus 1-Benzyl-1H-indol-4-carbonitril gemäß dem in Bei-

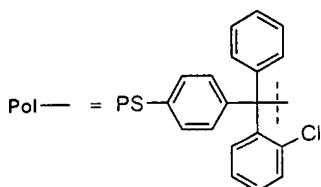
spiel 594 beschriebenen Verfahren hergestellt.
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 276 (M+1); Rt = 3,44 Min.

Allgemeine Vorgehensweise (L) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I₁₁:



wobei T wie vorstehend definiert ist und

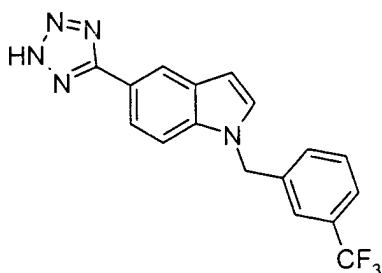
Pol- ein Polystyrolharz, beladen mit einer 2-Chlortritylverbindungsgruppe, grafisch nachstehend dargestellt, ist:



[0676] Diese allgemeine Vorgehensweise (L) wird durch das folgende Beispiel weiter veranschaulicht:

Beispiel 812 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

5-(2H-Tetrazol-5-yl)-1-[3-(trifluormethyl)benzyl]-1H-indol



[0677] 2-Chlortritylchloridharz (100 mg, 0,114 mmol aktives Chlorid) wurde in Dichlormethan (2 ml) für eine Dauer von 30 Min. gequellt. Das Lösungsmittel wurde abgelassen, und eine Lösung von 5-(2H-Tetrazol-5-yl)-1H-indol (Beispiel 810) (63 mg, 0,34 mmol) in einem Gemisch aus N,N-Dimethylformamid, Dichlormethan und N,N-Di(2-propyl)ethylamin (DIPEA) (5:5:2) (1,1 ml) wurde zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 20 Stunden geschüttelt. Das Lösungsmittel wurde durch Filtration entfernt, und das Harz wurde nacheinander mit N,N Dimethylformamid (2 × 4 ml), Dichlormethan (6 × 4 ml) und Methylsulfoxid (2 × 4 ml) gewaschen. Methylsulfoxid (1 ml) wurde zugesetzt, gefolgt von der Zugabe einer Lösung von Lithiumbis(trimethylsilyl)amid in Tetrahydrofuran (1,0 M, 0,57 ml, 0,57 mmol). Das Gemisch wurde für eine Dauer von 30 Min. bei Raumtemperatur beschüttelt, bevor 3-(Trifluormethyl)benzylbromid (273 mg, 1,14 mmol) als Lösung in Methylsulfoxid (0,2 ml) zugesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Dauer von 20 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Das abgelassene Harz wurde nacheinander mit Methylsulfoxid (2 × 4 ml), Dichlormethan (2 × 4 ml), Methanol (2 × 4 ml), Dichlormethan (2 × 4 ml) und Tetrahydrofuran (4 ml) gewaschen. Das Harz wurde mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Tetrahydrofuran, Ethylether und Ethanol = 8:1:1 (0,1 M, 3 ml) für eine Dauer von 6 Stunden bei Raumtemperatur behandelt. Das Harz wurde abgelassen, und das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde erneut in Dichlormethan (1,5

ml) suspendiert und dreimal eingeeengt, um die Titelverbindung (35 mg) zu erhalten. Keine weitere Reinigung war nötig.

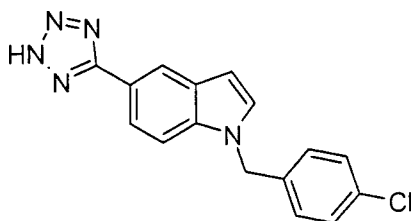
HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 344 (M+1); Rt = 4,35 Min.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,29 (1H, s), 7,80 (1H, dd), 7,72 (2H, m), 7,64 (2H, bs), 7,56 (1H, t), 7,48 (1H, d), 6,70 (1H, d), 5,62 (2H, s).

[0678] Die Verbindungen in den folgenden Beispielen wurden in gleicher Weise hergestellt. Wahlweise können die Verbindungen durch Umkristallisation oder durch Chromatographie weiter gereinigt werden.

Beispiel 813 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

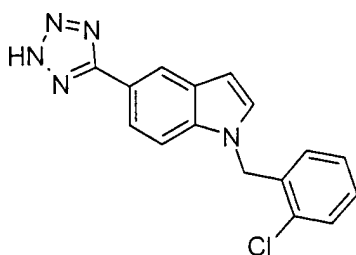
1-(4-Chlorbenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 310 (M+1); Rt = 4,11 Min.

Beispiel 814 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

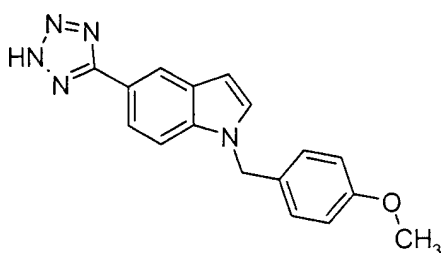
1-(2-Chlorbenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 310 (M+1); Rt = 4,05 Min.

Beispiel 815 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

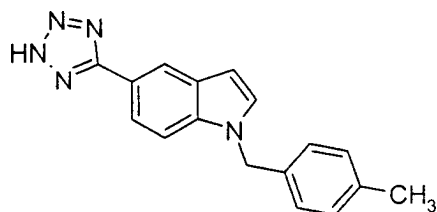
1-(4-Methoxybenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 306 (M+1); Rt = 3,68 Min.

Beispiel 816 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

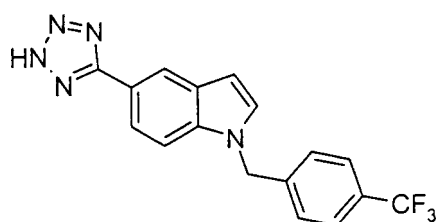
1-(4-Methylbenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 290 (M+1); Rt = 3,98 Min.

Beispiel 817 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

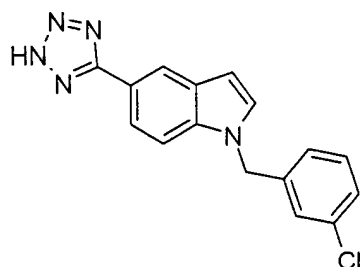
5-(2H-Tetrazol-5-yl)-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-indol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 344 (M+1); Rt = 4,18 Min.

Beispiel 818 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

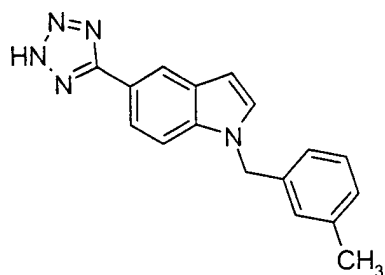
1-(3-Chlorbenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 310 (M+1); Rt = 4,01 Min.

Beispiel 819 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

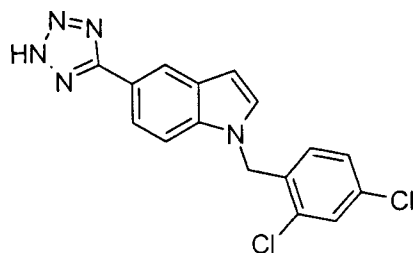
1-(3-Methylbenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 290 (M+1); Rt = 3,98 Min.

Beispiel 820 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

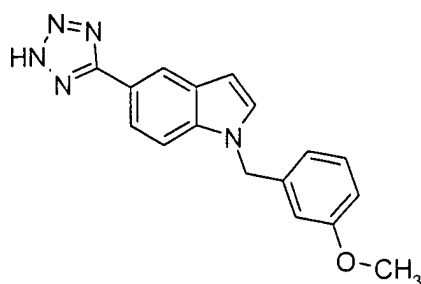
1-(2,4-Dichlorbenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 344 (M+1); Rt = 4,41 Min.

Beispiel 821 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

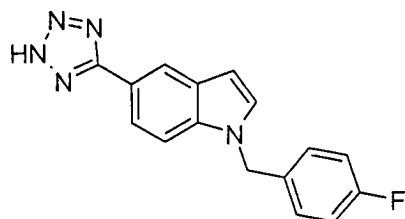
1-(3-Methoxybenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 306 (M+1); Rt = 3,64 Min.

Beispiel 822 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

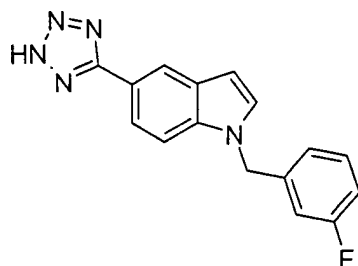
1-(4-Fluorbenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 294 (M+1); Rt = 3,71 Min.

Beispiel 823 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

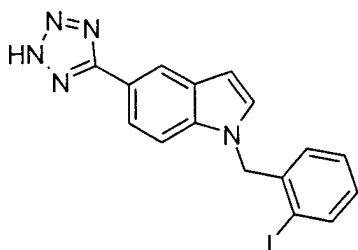
1-(3-Fluorbenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 294 (M+1); Rt = 3,68 Min.

Beispiel 824 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

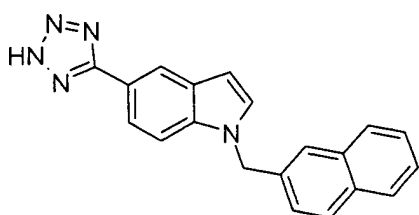
1-(2-Iodbenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 402 (M+1); Rt = 4,11 Min.

Beispiel 825 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

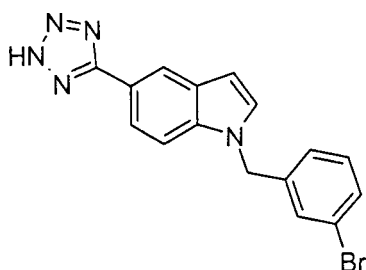
1-[(Naphthalin-2-yl)methyl]-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 326 (M+1); Rt = 4,18 Min.

Beispiel 826 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

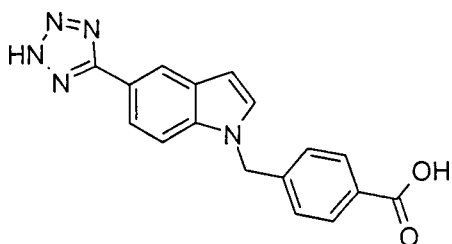
1-(3-Brombenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 354 (M+1); Rt = 4,08 Min.

Beispiel 827 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

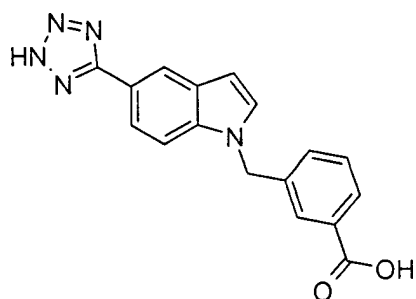
1-(4-Carboxybenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



[0679] Bei dieser Herstellung wurde ein größerer Überschuss an Lithiumbis(trimethylsilyl)amid in Tetrahydrofuran (1,0 M, 1,7 ml, 1,7 mmol) verwendet. HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 320 (M+1); Rt = 2,84 Min.

Beispiel 828 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

1-(3-Carboxybenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol

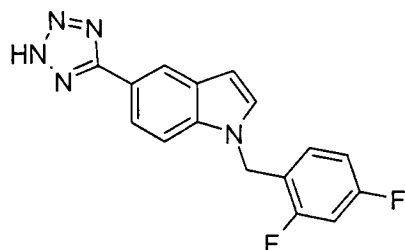


[0680] Bei dieser Herstellung wurde ein größerer Überschuss an Lithiumbis(trimethylsilyl)amid in Tetrahydrofuran (1,0 M, 1,7 ml, 1,7 mmol) verwendet.

HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 320 (M+1); Rt = 2,91 Min.

Beispiel 829 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

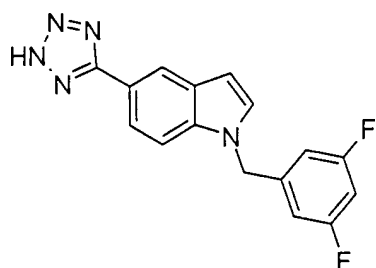
1-(2,4-Difluorbenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 312 (M+1); Rt = 3,78 Min.

Beispiel 830 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

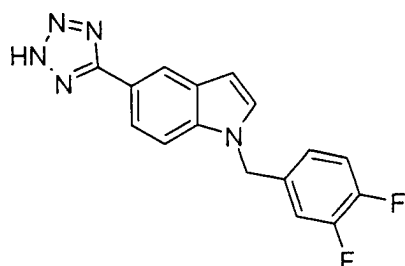
1-(3,5-Difluorbenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 312 (M+1); Rt = 3,78 Min.

Beispiel 831 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

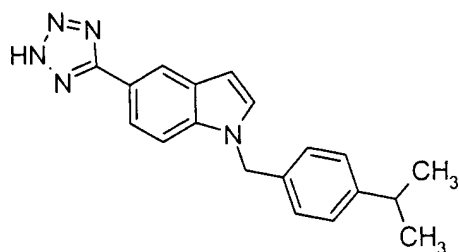
1-(3,4-Difluorbenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 312 (M+1); Rt = 3,81 Min.

Beispiel 832 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

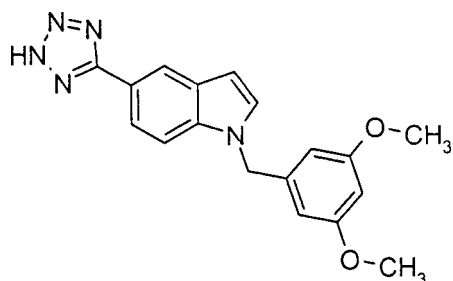
1-[4-(2-Propyl)benzyl]-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 318 (M+1); Rt = 4,61 Min.

Beispiel 833 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

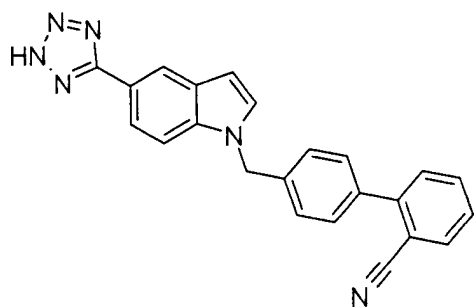
1-(3,5-Dimethoxybenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



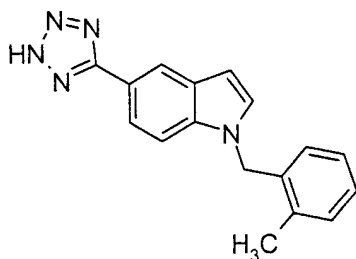
HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 336 (M+1); Rt = 3,68 Min.

Beispiel 834 (Allgemeine Vorgehensweise (L)).

1-(2'-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



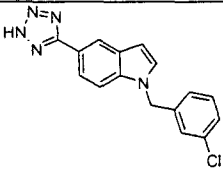
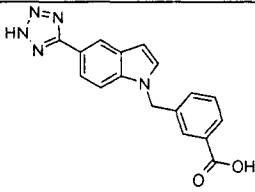
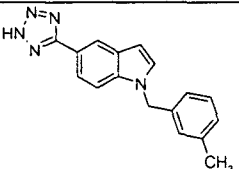
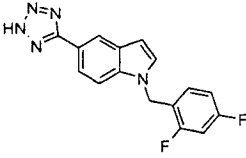
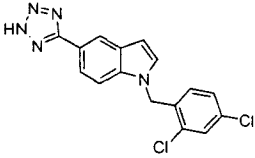
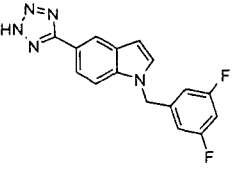
HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 377 (M+1); Rt = 4,11 Min.



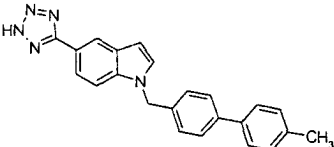
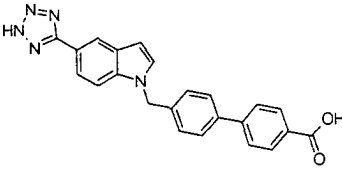
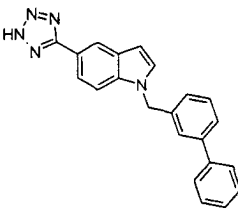
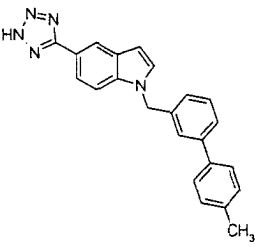
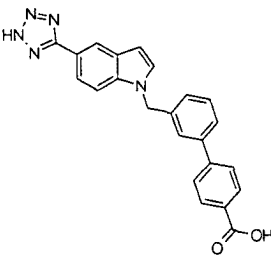
HPLC-MS (Verfahren B): m/z: 290 (M+1); Rt = 3,98 Min.

[0681] Weitere Verbindungen der Erfindung, die gemäß der allgemeinen Vorgehensweise (K) und/oder (L) hergestellt werden können, schließen ein:

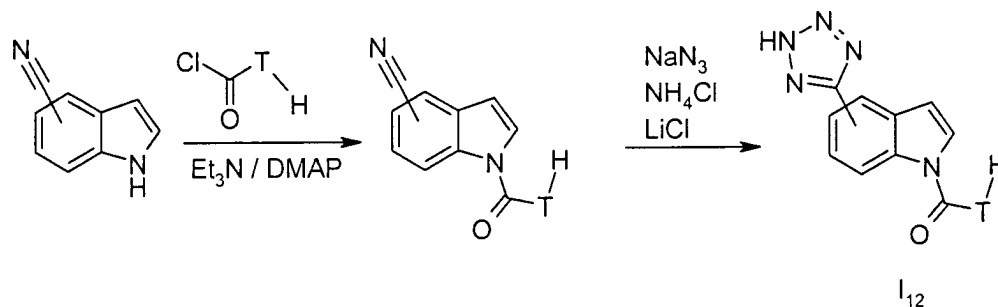
Beispiel 836 	Beispiel 837 	Beispiel 838
Beispiel 839 	Beispiel 840 	Beispiel 841
Beispiel 842 	Beispiel 843 	Beispiel 844
Beispiel 845 	Beispiel 846 	Beispiel 847
Beispiel 848 	Beispiel 849 	Beispiel 850
Beispiel 851 	Beispiel 852 	Beispiel 853
Beispiel 854 	Beispiel 855 	Beispiel 856

		
Beispiel 857	Beispiel 858	Beispiel 859
		

[0682] Die folgenden Verbindungen der Erfindung können z. B. aus 1-(4-Brombenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol (Beispiel 807) oder aus dem Analogon 1-(3-Brombenzyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol und Arylboronsäuren über die Suzuki-Kupplungsreaktion z. B. wie in Littke, Dai & Fu J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 4020–8 (oder darin zitierten Literaturangaben) beschrieben oder unter Verwendung der in der allgemeinen Vorgehensweise (E) beschriebenen Methodik, indem wahlweise der Palladiumkatalysator mit Bis(tri-tert-butylphosphin)palladium (0) ersetzt wird, hergestellt werden.

	Beispiel 860 	Beispiel 861 
Beispiel 862 	Beispiel 863 	Beispiel 864 

Allgemeine Vorgehensweise (M) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I₁₂:

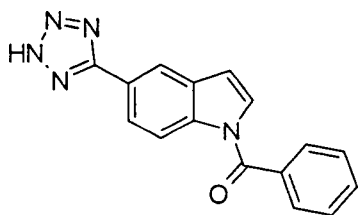


wobei T wie vorstehend definiert ist.

[0683] Die allgemeine Vorgehensweise (M) wird im folgenden Beispiel weiter veranschaulicht:

Beispiel 865 (Allgemeine Vorgehensweise (M)).

1-Benzoyl-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



[0684] Einer Lösung von 5-Cyanoindol (1,0 g, 7,0 mmol) in Dichlormethan (8 ml) wurden 4-(Dimethylamino)pyridin (0,171 g, 1,4 mmol), Triethylamin (1,96 ml, 1,42 g, 14 mmol) und Benzoylchlorid (0,89 ml, 1,08 g, 7,7 mmol) zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde für eine Dauer von 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan (80 ml) verdünnt und nacheinander mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung (40 ml) und Kochsalzlösung (40 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet (1 Stunde). Durch Filtration und Einengen wurde das Rohmaterial erhalten, das durch Flashchromatographie über Silicagel, eluierend mit Ethylacetat/Heptanen = 2:3, gereinigt wurde. 1-Benzoyl-1H-indol-5-carbonitril wurde als Feststoff erhalten.

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 247 (M+1); Rt = 4,07 Min.

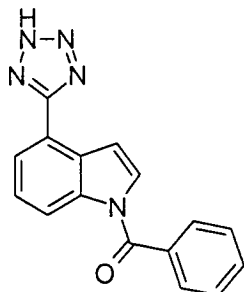
[0685] 1-Benzoyl-1H-indol-5-carbonitril durch das in Beispiel 594 beschriebene Verfahren zu 1-Benzoyl-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol umgeformt.

HPLC (Verfahren C): Rt = 1,68 Min.

[0686] Die Verbindung im folgenden Beispiel wurde durch dasselbe Verfahren hergestellt.

Beispiel 866 (Allgemeine Vorgehensweise (M)).

1-Benzoyl-4-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



[0687] 1-Benzoyl-1H-indol-4-carbonitril wurde gemäß dem in Beispiel 865 beschriebenen Verfahren aus 4-Cyanoindol hergestellt.

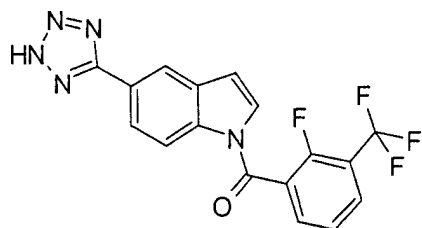
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 247 (M+1); Rt = 4,24 Min.

[0688] 1-Benzoyl-4-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol wurde gemäß dem in Beispiel 594 beschriebenen Verfahren aus 1-Benzoyl-1H-indol-4-carbonitril hergestellt.

HPLC (Verfahren C): Rt = 1,56 Min.

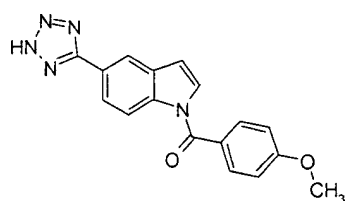
Beispiel 867 (Allgemeine Vorgehensweise (M))

(2-Fluor-3-trifluormethylphenyl)(5-(2H-tetrazol-5-yl)indol-1-yl)methanon

HPLC-MS (Verfahren B): $m/z = 376$ (M+1); $R_t = 4,32$ Min.

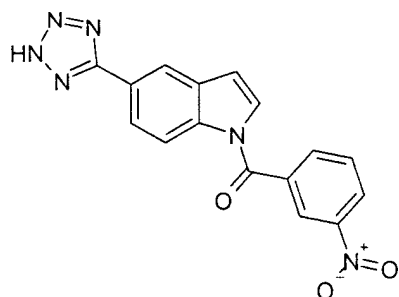
Beispiel 868 (Allgemeine Vorgehensweise (M))

(4-Methoxyphenyl)-[5-(2H-tetrazol-5-yl)indol-1-yl]methanon

HPLC-MS (Verfahren B): $m/z = 320$ (M+1); $R_t = 3,70$ Min.

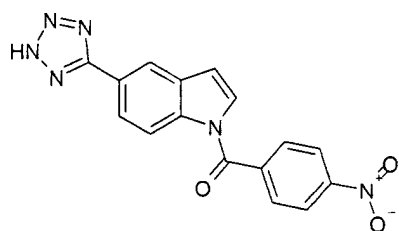
Beispiel 869 (Allgemeine Vorgehensweise (M))

(3-Nitrophenyl)-[5-(2H-tetrazol-5-yl)indol-1-yl]methanon

HPLC-MS (Verfahren B): $m/z = 335$ (M+1); $R_t = 3,72$ Min.

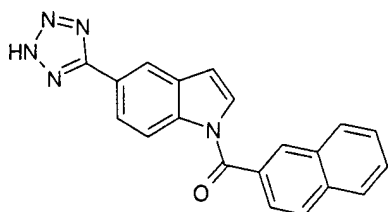
Beispiel 870 (Allgemeine Vorgehensweise (M))

(4-Nitrophenyl)-[5-(2H-tetrazol-5-yl)indol-1-yl]methanon

HPLC-MS (Verfahren B): $m/z = 335$ (M+1); $R_t = 3,71$ Min.

Beispiel 871 (Allgemeine Vorgehensweise (M))

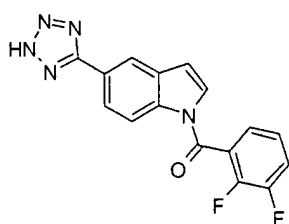
Naphthalin-2-yl-[5-(2H-tetrazol-5-yl)indol-1-yl]methanon



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 340$ (M+1); $R_t = 4,25$ Min.

Beispiel 872 (Allgemeine Vorgehensweise (M))

(2,3-Difluorphenyl)-[5-(2H-tetrazol-5-yl)indol-1-yl]methanon

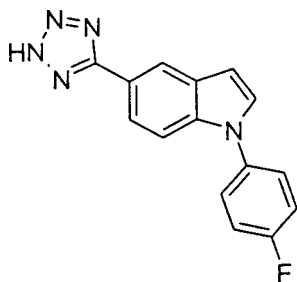


HPLC-MS (Verfahren B: $m/z = 326$ (M+1); $R_t = 3,85$ Min.

[0689] Die folgenden bekannten und im Handel erhältlichen Verbindungen binden sich sämtlich an die His^{B10}-Zn²⁺-Stelle des Insulinhexamers:

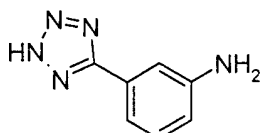
Beispiel 873

1-(4-Fluorphenyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol



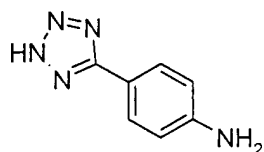
Beispiel 874

1-Amino-3-(2H-tetrazol-5-yl)benzol



Beispiel 875

1-Amino-4-(2H-tetrazol-5-yl)benzol



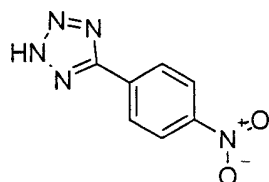
[0690] Ein Gemisch aus 4-Aminobenzonitril (10 g, 84,6 mmol), Natriumazid (16,5 g, 254 mmol) und Ammoniumchlorid (13,6 g, 254 mmol) in DMF wurde bei 125°C für eine Dauer von 16 Stunden erwärmt. Das abgekühlte Gemisch wurde filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde zu Wasser (200 ml) und Diethylether (200 ml) zugesetzt, was zu einer Kristallisation führt. Das Gemisch wurde filtriert und der Feststoff wurde im Vakuum bei 40°C für eine Dauer von 16 Stunden getrocknet, um 5-(4-Aminophenyl)-2H-tetrazol zu erhalten.

¹H-NMR DMSO-d₆: δ = 5,7 (3H, bs), 6,69 (2H, d), 7,69 (2H, d).

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 162 (M+1); Rt = 0,55 Min.

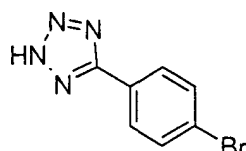
Beispiel 876

1-Nitro-4-(2H-tetrazol-5-yl)benzol

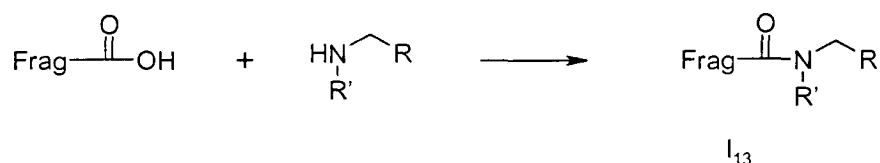


Beispiel 877

1-Brom-4-(2H-tetrazol-5-yl)benzol



Allgemeine Vorgehensweise (N) für die Lösungsphasenherstellung von Amiden der allgemeinen Formel I₁₃:



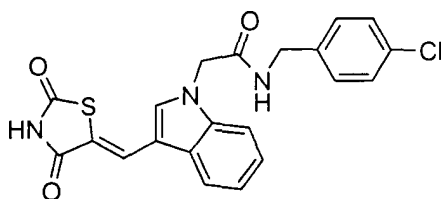
wobei Frag ein beliebiges eine Carbonsäuregruppe tragendes Fragment ist, R Wasserstoff, wahlweise substituiertes Aryl oder C₁₋₃-Alkyl ist und R' Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl ist.

[0691] Frag-CO₂H kann z. B. durch die allgemeine Vorgehensweise (D) oder durch andere ähnliche hier beschriebene Vorgehensweisen hergestellt oder im Handel erworben werden.

[0692] Die Vorgehensweise ist im folgenden Beispiel 878 weiter veranschaulicht:

Beispiel 878 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

N-(4-Chlorbenzyl)-2-[3-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)-1H-indol-1-yl]acetamid

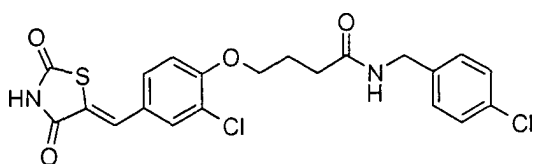


[0693] [3-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)indol-1-yl]essigsäure (Beispiel 478, 90,7 mg, 0,3 mmol) wurde in NMP (1 ml) gelöst und einem Gemisch aus 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (86,4 mg, 0,45 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazol (68,8 mg, 0,45 mmol) in NMP (1 ml) zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde bei RT für eine Dauer von 2 Std. geschüttelt. 4-Chlorbenzylamin (51 mg, 0,36 mmol) und DIPEA (46,4 mg, 0,36 mmol) in NMP (1 ml) wurden dem Gemisch zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde bei RT für eine Dauer von 2 Tagen geschüttelt. Anschließend wurde Ethylacetat (10 ml) zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde mit 2 × 10 ml Wasser, gefolgt von gesättigter Ammoniumchloridlösung (5 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde zur Trockene eingedampft, um 75 mg (57%) der Titelverbindung zu erhalten.

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 426 (M+1); Rt = 3,79 Min.

Beispiel 879 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

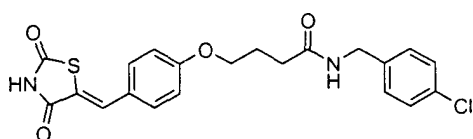
N-(4-Chlorbenzyl)-4-[2-chlor-4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]butyramid



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 465 (M+1); Rt = 4,35 Min.

Beispiel 880 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

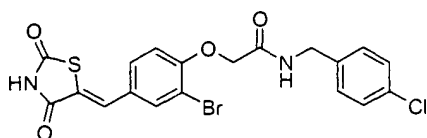
N-(4-Chlorbenzyl)-4-[4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]butyramid



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 431 (M+1); Rt = 3,68 Min.

Beispiel 881 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

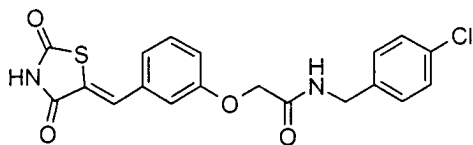
2-[2-Brom-4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]-N-(4-chlorbenzyl)acetamid



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 483 (M+1); Rt = 4,06 Min.

Beispiel 882 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

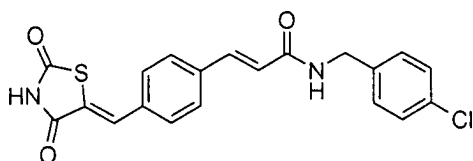
N-(4-Chlorbenzyl)-2-[3-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]acetamid



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 403 (M+1); Rt = 4,03 Min.

Beispiel 883 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

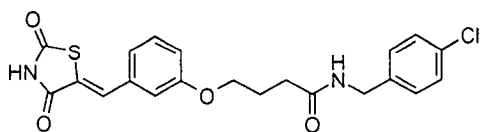
N-(4-Chlorbenzyl)-3-[4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenyl]acrylamid



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 399 (M+1); Rt = 3,82.

Beispiel 884 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

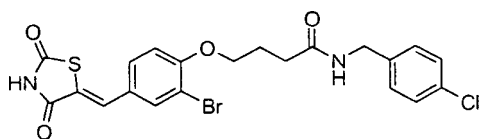
N-(4-Chlorbenzyl)-4-[3-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]butyramid



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 431 (M+1); Rt = 3,84 Min.

Beispiel 885 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

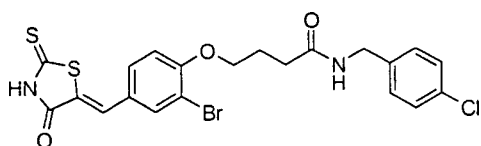
4-[2-Brom-4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]-N-(4-chlorbenzyl)butyramid



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 511 (M+1); Rt = 4,05 Min.

Beispiel 886 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

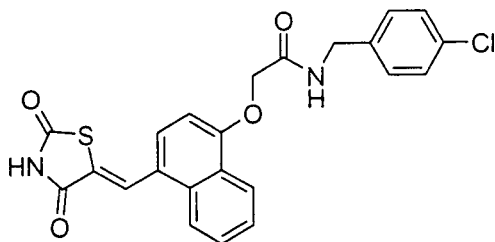
4-[2-Brom-4-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]-N-(4-chlorbenzyl)butyramid



HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 527 (M+1); Rt = 4,77 Min.

Beispiel 887 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

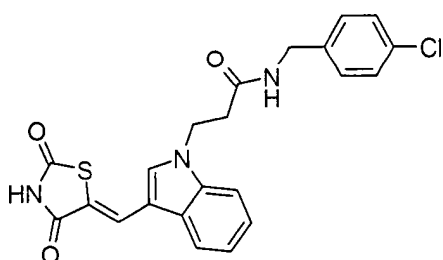
N-(4-Chlorbenzyl)-2-[4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]acetamid



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 431 (M+1); Rt = 4,03 Min.

Beispiel 888 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

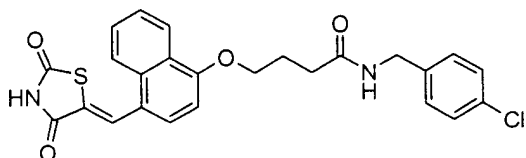
N-(4-Chlorbenzyl)-3-[3-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)-1H-indol-1-yl]propionamid



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 440 (M+1); Rt = 3,57 Min.

Beispiel 889 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

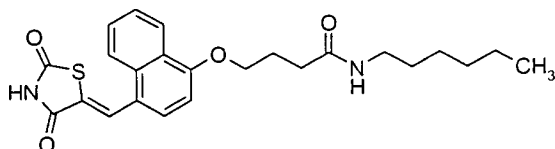
N-(4-Chlorbenzyl)-4-[4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]butyramid



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 481 (M+1); Rt = 4,08 Min.

Beispiel 890 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

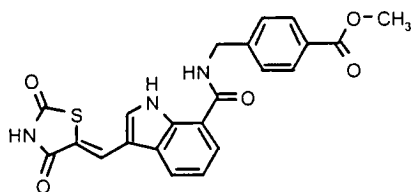
4-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]-N-hexylbutyramid



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 441 (M+1); Rt = 4,31 Min.

Beispiel 891 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

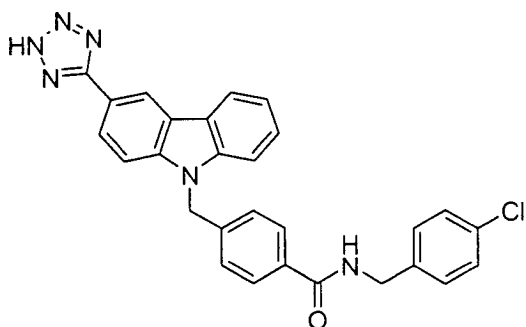
4-({[3-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)indol-7-carbonyl]amino}methyl)benzoesäuremethylester



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 436 (M+1); Rt = 3,55 Min.

Beispiel 892 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

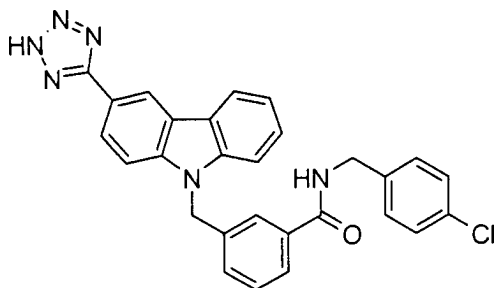
N-(4-Chlorbenzyl)-4-[3-(2H-tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzamid



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 493 (M+1); Rt = 4,19 Min.

Beispiel 893 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

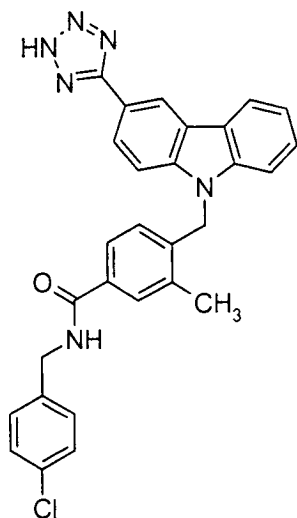
N-(4-Chlorbenzyl)-3-[3-(2H-tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzamid



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 493 (M+1); Rt = 4,20 Min.

Beispiel 894 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

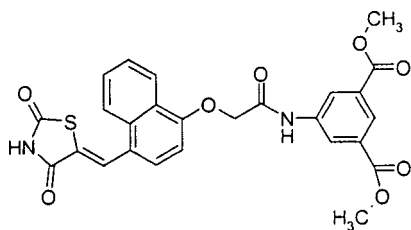
N-(4-Chlorbenzyl)-3-methyl-4-[3-(2H-tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzamid



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 507 (M+1); Rt = 4,37 min.

Beispiel 895 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

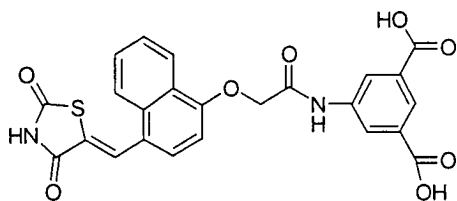
5-{2-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)-naphthalin-1-yloxy]acetylamino}isophthalsäuredimethylester



HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 521 (M+1); Rt = 4,57 Min.

Beispiel 896 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

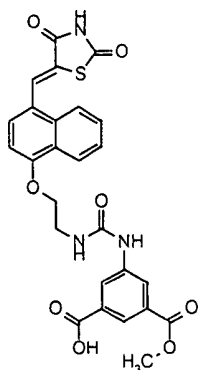
5-{2-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]acetylamino}isophthalsäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 515 (M+23); Rt = 3,09 Min.

Beispiel 897 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

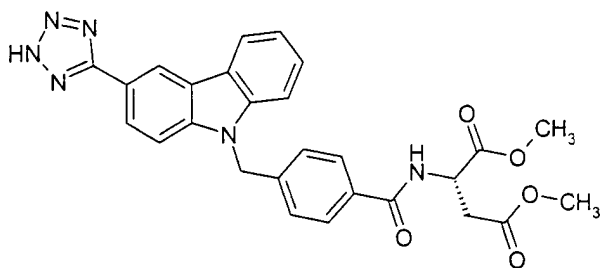
5-(3-{2-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]ethyl}ureido)isophthalsäuremonomethylester



HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 536 ($M+1$); R_t = 3,58 Min.

Beispiel 898 (Allgemeine Vorgehensweise (N)).

2-{4-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoylamino}bernsteinsäuredimethylester



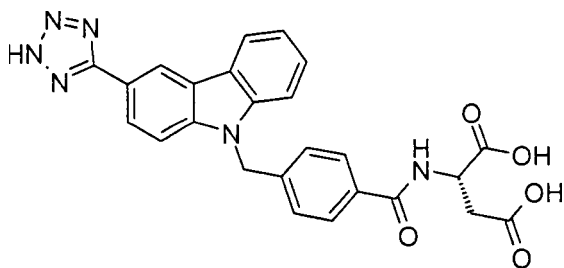
[0694] 4-[3-(1H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoesäure (2,00 g, 5,41 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (1,46 g, 10,8 mmol) und N,N-Di(2-propyl)ethylamin (4,72 ml, 3,50 g, 27,1 mmol) wurden in trockenem N,N-Dimethylformamid (60 ml) gelöst. Das Gemisch wurde in einem Eis-Wasser-Bad abgekühlt, und 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (1,45 g, 7,56 mmol) und (S)-Aminobernsteinsäuredimethylester-Hydrochlorid (1,28 g, 6,48 mmol) wurden zugesetzt. Es wurde nicht mehr weiter gekühlt, und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 18 Stunden gerührt, bevor es in Salzsäure (0,1 N, 600 ml) gegossen wurde. Der Feststoff wurde durch Filtration aufgefangen und mit Wasser (2 × 25 ml) gewaschen, um die Titelverbindung zu erhalten.

HPLC-MS (Verfahren C): m/z : 513 ($M+1$); R_t = 3,65 Min.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 8,90 (1H, d), 8,86 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,87 (1H, d), 7,75 (2H, d), 7,69 (1H, d), 7,51 (1H, t), 7,32 (1H, t), 7,28 (2H, d), 5,82 (2H, s), 4,79 (1H, m), 3,61 (3H, s), 3,58 (3H, s), 2,92 (1H, dd), 2,78 (1H, dd).

Beispiel 899 (Allgemeine Vorgehensweise (N)).

2-{4-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoylamino}bernsteinsäure



[0695] 2-{4-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoylamino}bernsteinsäuredimethylester (1,20 g,

2,34 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (30 ml) gelöst. Wässrige Natriumhydroxidlösung (1 N, 14 ml) wurde zugegeben, und das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 18 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Salzsäure (0,1 N, 500 ml) gegossen. Der Feststoff wurde durch Filtration aufgefangen und mit Wasser (2 × 25 ml) und Diethylether (2 × 25 ml) gewaschen, um die Titelverbindung zu erhalten.

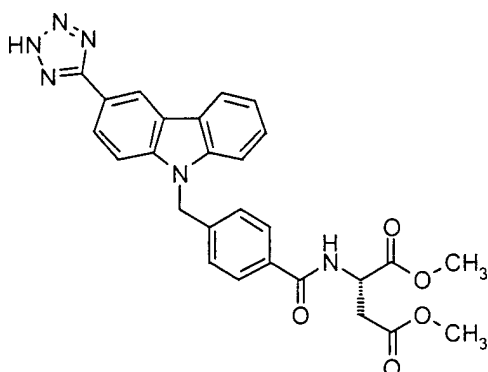
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 485 (M+1); Rt = 2,94 Min.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 12,44 (2H, s (br)), 8,90 (1H, d), 8,68 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,87 (1H, d), 7,75 (2H, d), 7,68 (1H, d), 7,52 (1H, t), 7,32 (1H, t), 7,27 (2H, d), 5,82 (2H, s), 4,70 (1H, m), 2,81 (1H, dd), 2,65 (1H, dd).

[0696] Die Verbindungen in den folgenden Beispielen wurden in gleicher Weise hergestellt.

Beispiel 900 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

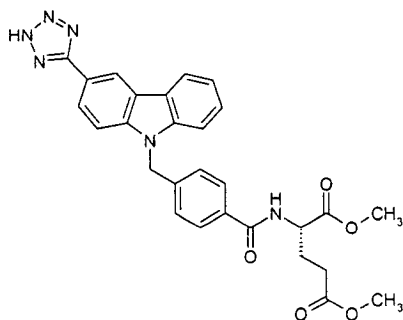
2-{4-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoylamino}bernsteinsäuredimethylester



HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 513 (M+1); Rt = 3,65 min.

Beispiel 901 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

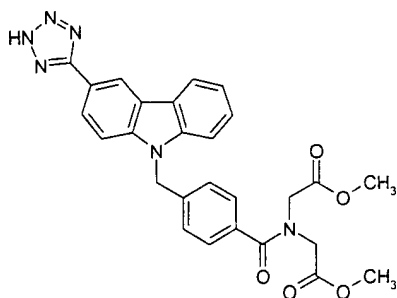
2-{4-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoylamino}pentandionsäuredimethylester



HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 527 (M+1); Rt = 3,57 min.

Beispiel 902 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

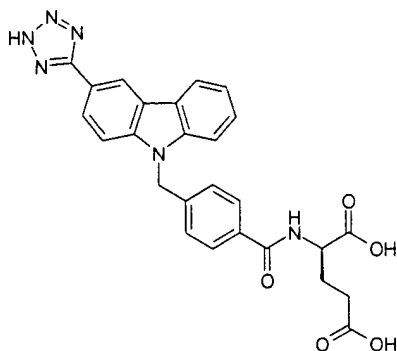
(Methoxycarbonylmethyl){4-[3-(2H-tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoyl}amino}essigsäuremethylester



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 513$ (M+1); $R_t = 3,55$ min.

Beispiel 903 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

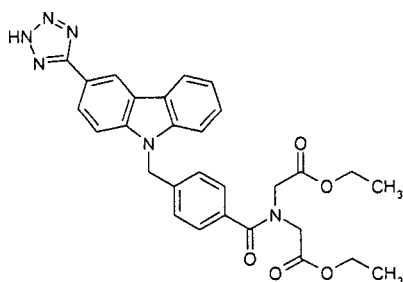
2-{4-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoylamino}pentandionsäure



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 499$ (M+1); $R_t = 2,87$ Min.

Beispiel 904 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

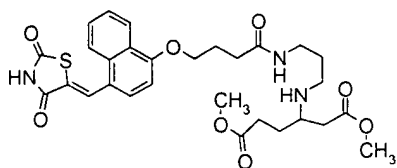
(Ethoxycarbonylmethyl{4-[3-(2H-tetrazol-5-yl)-carbazol-9-ylmethyl]benzoyl}amino)essigsäureethylester



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 541$ (M+1); $R_t = 3,91$ min.

Beispiel 905 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

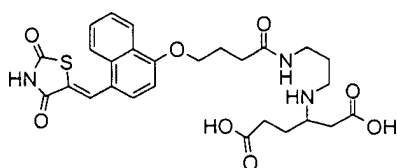
3-(3-{4-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]butyrylamino}propylamino)hexandionsäure-dimethylester



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 585$ (M+1); $R_t = 2,81$ Min.

Beispiel 906 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

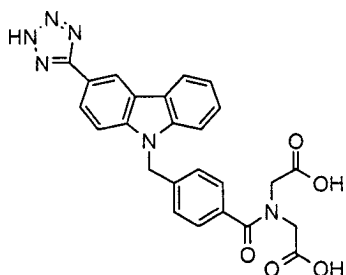
3-(3-{4-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]butyrylamino}propylamino)hexandionsäure



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 554$ (M-3); $R_t = 3,19$ Min.

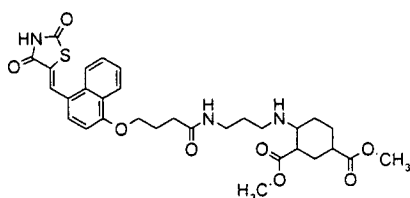
Beispiel 907 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

(Carboxymethyl{4-[3-(2H-tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoyl}amino)essigsäure

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 485$ (M+1); $R_t = 3,04$ Min.

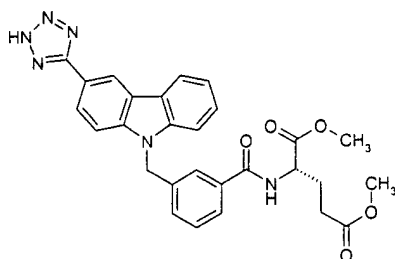
Beispiel 908 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

4-(3-{4-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)naphthalin-1-yloxy]butyrylamino}propylamino)cyclohexan-1,3-dicarbonsäuredimethylester

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 612$ (M+1); $R_t = 3,24$ Min.

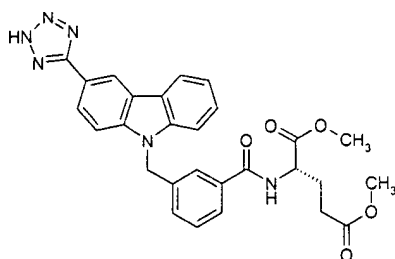
Beispiel 909 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

2-{3-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoylamino}pentandionsäuredimethylester

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 527$ (M+1); $R_t = 3,65$ Min.

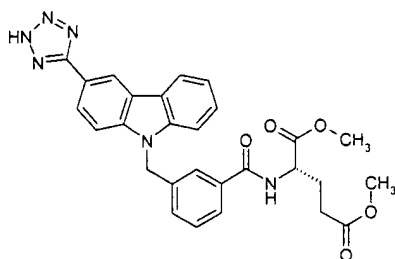
Beispiel 910 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

2-{3-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoylamino}pentandionsäuredimethylester

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 527$ (M+1); $R_t = 3,65$ min.

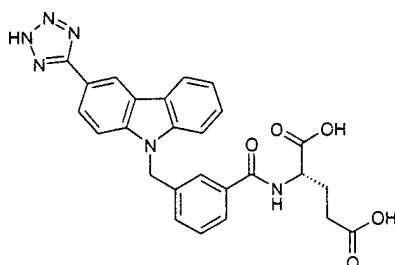
Beispiel 911 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

2-{3-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoylamino}pentandionsäuredimethylester

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 527$ ($M+1$); $R_t = 3,65$ min.

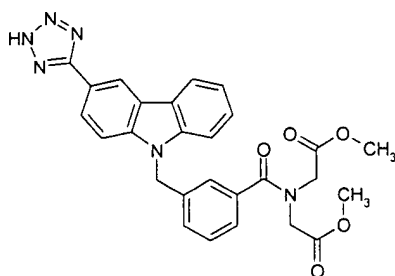
Beispiel 912 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

2-{3-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoylamino}pentandionsäure

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 499$ ($M+1$); $R_t = 3,00$ Min.

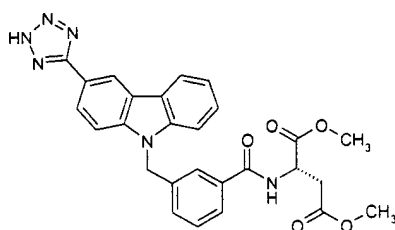
Beispiel 913 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

(Methoxycarbonylmethyl-{3-[3-(2H-tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoyl}amino)essigsäuremethylester

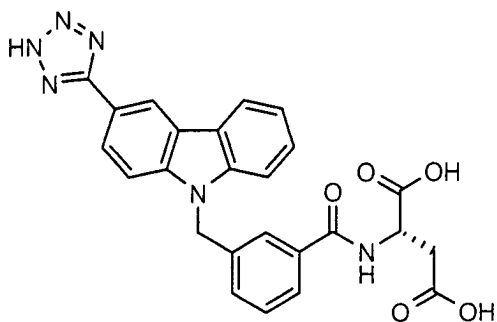
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 8,88 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,85 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,52 (1H, t), 7,39 (1H, t), 7,30 (2H, m), 7,17 (2H, m), 5,79 (2H, s), 4,17 (2H, s), 4,02 (2H, s), 3,62 (3H, s), 3,49 (3H, s).

Beispiel 914 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

2-{3-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoylamino}bernsteinsäuredimethylester

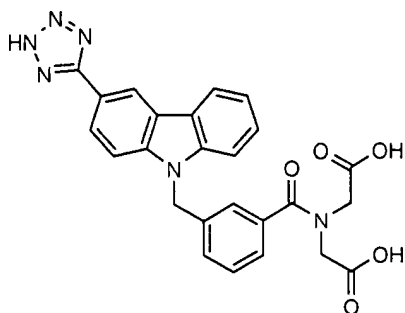
HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 513$ ($M+1$); $R_t = 3,70$ Min.

2-{3-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoylamino}bernsteinsäure



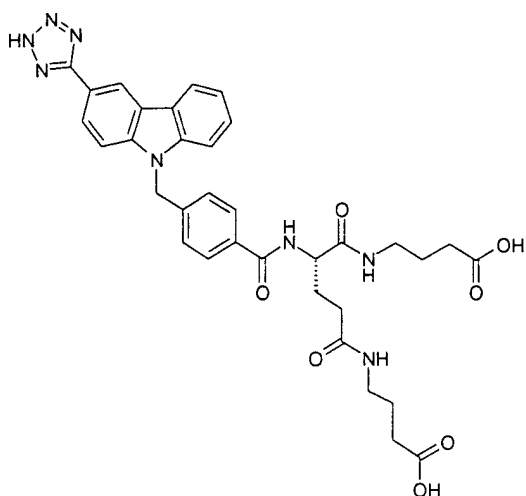
HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 485 (M+1); R_t = 2,96 Min.

(Carboxymethyl-{3-[3-(2H-tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoyl}amino)essigsäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 485 (M+1); R_t = 2,87 Min.

4-(4-(3-Carboxypropylcarbamoyl)-4-{4-[3-(2H-tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoylamino}butyrylamino)buttersäure

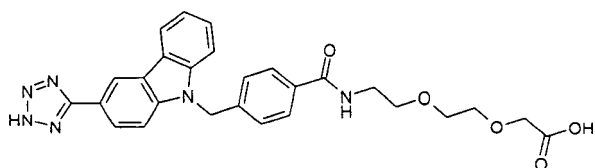


[0697] Die Titelverbindung wurde durch Kuppeln von (S)-2-{4-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoylamino}pentandionsäurebis(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ester (hergestellt aus (S)-2-{4-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoylamino}pentandionsäure durch im Wesentlichen dieselbe Vorgehensweise wie für die Synthese von 4-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoesäure-2,5-dioxopyrrolidin-1-ylester beschrieben) mit 4-Aminobuttersäure gemäß der für die Herstellung von 4-{4-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylme-

thyl]benzoylamino}buttersäure beschriebenen Vorgehensweise hergestellt.
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 669 (M+1); Rt = 2,84 Min.

Beispiel 918 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

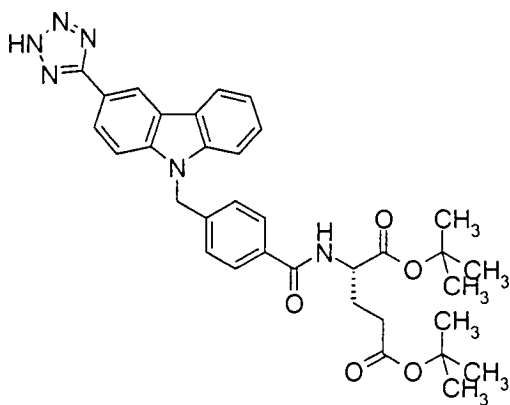
[2-(2-{4-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)-carbazol-9-ylmethyl]benzoylamino}ethoxy)ethoxy]essigsäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 515 (M+1); Rt = 3,10 Min.

Beispiel 919 (Allgemeine Vorgehensweise (N))

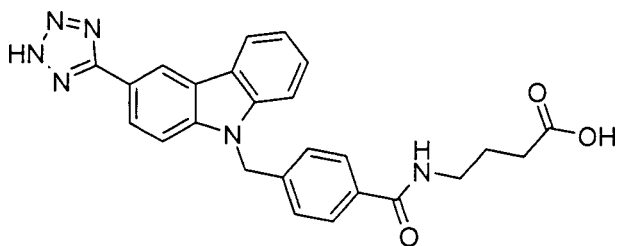
2-{4-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)-carbazol-9-ylmethyl]benzoylamino}pentandionsäure-di-tertbutylester



HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 611 (M+1); Rt = 4,64 Min.

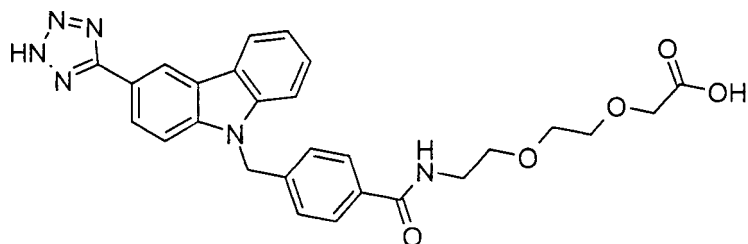
Beispiel 920 (Allgemeine Vorgehensweise (N)).

4-{4-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoylamino}buttersäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 455 (M+1); Rt = 3,13 Min.

[2-(2-(4-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoylamino)ethoxy)ethoxy]essigsäure



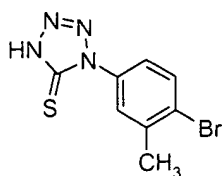
[0698] Die Titelverbindung wurde durch Kuppeln von 4-[3-(2H-Tetrazol-5-yl)carbazol-9-ylmethyl]benzoesäure-2,5-dioxopyrrolidin-1-ylester mit [2-(2-Aminoethoxy)ethoxy]essigsäure (hergestellt aus [2-[2-(Fmocamino)ethoxy]ethoxy]essigsäure durch Behandlung mit PS-Trisamin-Harz in DMF) hergestellt.

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 515 (M+1); Rt = 3,10 Min.

[0699] Die im Handel erhältlichen Verbindungen in den folgenden Beispielen binden sich sämtlich an die His^{B10}-Zn²⁺-Stelle:

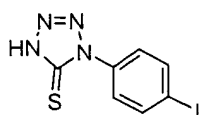
Beispiel 922

1-(4-Brom-3-methylphenyl)-1,4-dihydrotetrazol-5-thion



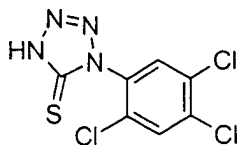
Beispiel 923

1-(4-Iodphenyl)-1,4-dihydrotetrazol-5-thion



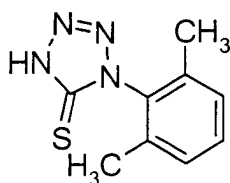
Beispiel 924

1-(2,4,5-Trichlorphenyl)-1H-tetrazol-5-thiol



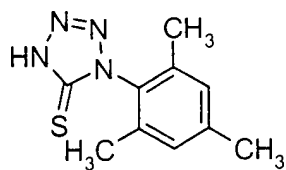
Beispiel 925

1-(2,6-Dimethylphenyl)-1,4-dihydrotetrazol-5-thion



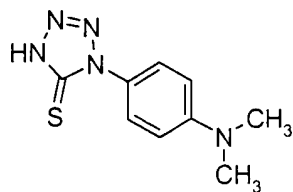
Beispiel 926

1-(2,4,6-Trimethylphenyl)-1,4-dihydrotetrazol-5-thion



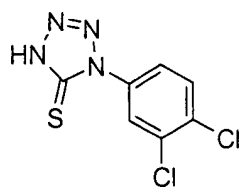
Beispiel 927

1-(4-Dimethylaminophenyl)-1H-tetrazol-5-thiol



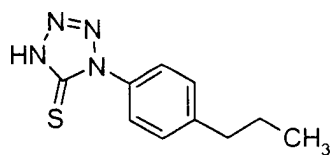
Beispiel 928

1-(3,4-Dichlorophenyl)-1,4-dihydro-1H-tetrazol-5-thion



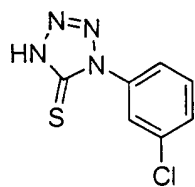
Beispiel 929

1-(4-Propylphenyl)-1,4-dihydro-1H-tetrazol-5-thion



Beispiel 930

1-(3-Chlorophenyl)-1,4-dihydro-1H-tetrazol-5-thion



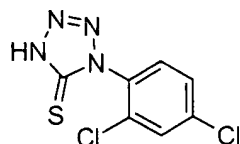
Beispiel 931

1-(2-Fluorphenyl)-1,4-dihydro-1H-tetrazol-5-thion



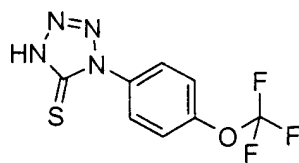
Beispiel 932

1-(2,4-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-1H-tetrazol-5-thion



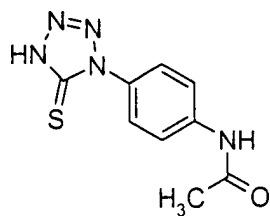
Beispiel 933

1-(4-Trifluormethoxyphenyl)-1,4-dihydro-1H-tetrazol-5-thion



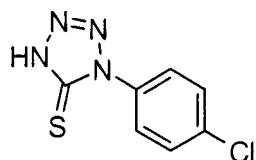
Beispiel 934

N-[4-(5-Mercaptotetrazol-1-yl)-phenyl]acetamid



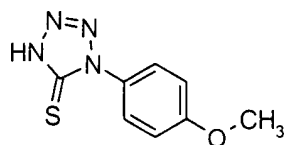
Beispiel 935

1-(4-Chlorphenyl)-1,4-dihydrotetrazol-5-thion



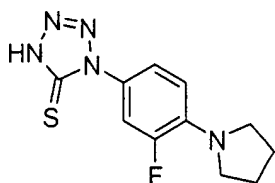
Beispiel 936

1-(4-Methoxyphenyl)-1,4-dihydrotetrazol-5-thion



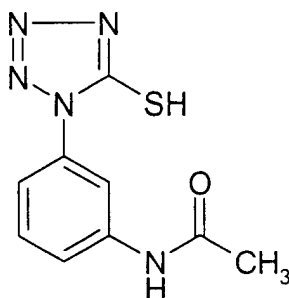
Beispiel 937

1-(3-Fluor-4-pyrrolidin-1-ylphenyl)-1,4-dihydrotetrazol-5-thion



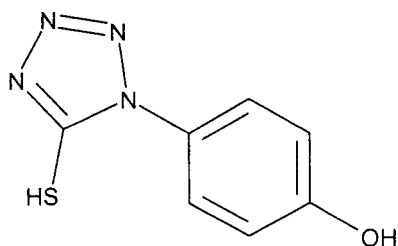
Beispiel 938

N-[3-(5-Mercaptotetrazol-1-yl)phenyl]acetamid

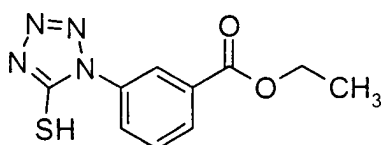


Beispiel 939

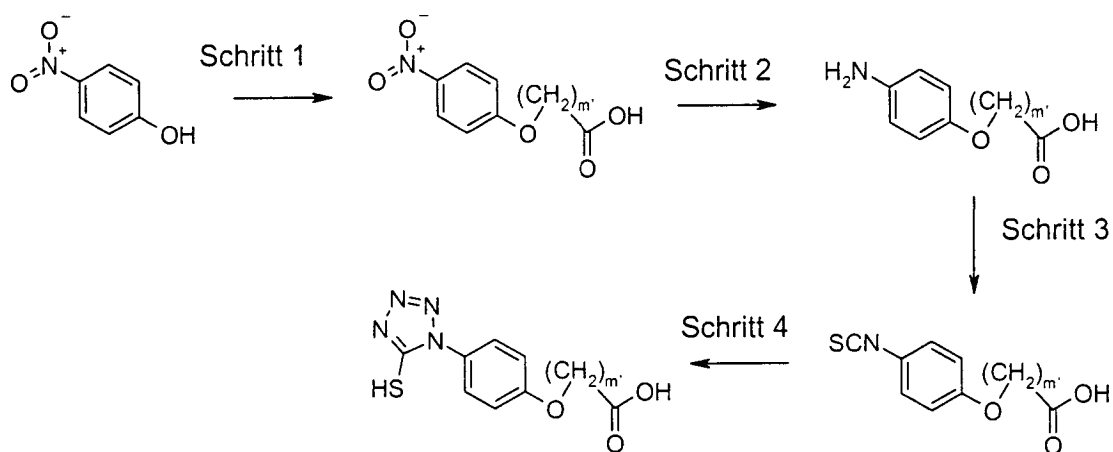
1-(4-Hydroxyphenyl)-5-mercaptotetrazol



Beispiel 940



[0700] Die Herstellung von 1-Aryl-1,4-dihydrotetrazol-5-thionen (oder der tautomeren 1-Aryltetrazol-5-thiole) ist in der Literatur e (z. B. von Kauer & Sheppard, J. Org. Chem., 32, 3580-92 (1967)) beschrieben und wird z. B. durch Umsetzung von Arylthiocyanaten mit Natriumazid, gefolgt von Ansäuerung, durchgeführt. 1-Aryl-1,4-dihydrotetrazol-5-thione mit einer an die Arylgruppe angebundenen Carbonsäure kann wie im folgenden Schema dargestellt hergestellt werden:



Schritt 1 ist eine Phenolalkylierung und gleicht sehr den Schritten 1 und 2 der allgemeinen Vorgehensweise (D) und kann auch in gleicher Weise wie in Beispiel 481 beschrieben hergestellt werden.

Schritt 2 ist eine Reduktion der Nitrogruppe. SnCl_2 , H_2 über Pd/C und viele andere dem Fachmann bekannte Vorgehensweisen können eingesetzt werden.

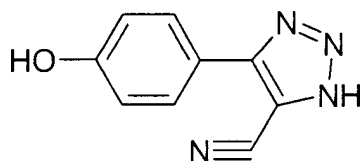
Schritt 3 ist die Bildung eines Arylthiocyanats aus dem entsprechenden Anilin. Als Reagenzien können CS_2 , CSCl_2 oder andere dem Fachmann bekannte Reagenzien eingesetzt werden.

Schritt 4 ist eine wie vorstehend beschriebene Umwandlung zu Mercaptotetrazol.

[0701] Verbindungen der Erfindung schließen ein:

Beispiel 941	Beispiel 942
Beispiel 943	Beispiel 944
Beispiel 945	Beispiel 946
Beispiel 947	

4-(4-Hydroxyphenyl)-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril



[0702] Phenylsulfonylacetonitril (2,0 g, 11,04 mmol) wurde mit 4-Hydroxybenzaldehyd (1,35 g, 11,04 mmol) in DMF (10 ml) und Toluol (20 ml) gemischt. Das Gemisch wurde für eine Dauer von 3 Stunden unter Rückfluss gekocht und anschließend im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit Diethylether und Toluol behandelt. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert, um 2,08 g (66%) 2-Benzolsulfonyl-3-(4-hydroxyphenyl)acrylonitril zu erhalten.

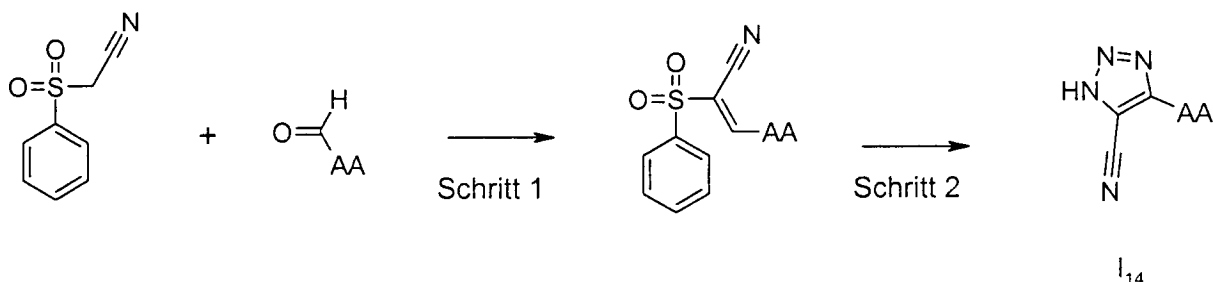
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 286 (M+1); Rt = 3,56 Min.

[0703] Ein Gemisch aus 2-Benzolsulfonyl-3-(4-hydroxyphenyl)acrylonitril (2,08 g, 7,3 mmol) und Natriumazid (0,47 g, 7,3 mmol) in DMF (50 ml) wurde bei Rückflusstemperatur für eine Dauer von 2 Stunden erwärmt. Nach Abkühlen wurde das Gemisch auf Eis gegossen. Das Gemisch wurde im Vakuum nahezu zur Trockene eingedampft, und Toluol wurde zugesetzt. Nach Filtration wurde die organische Phase im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Silicagelchromatographie, eluierend mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Heptan (1:2) gereinigt. Dadurch wurden 1,2 g (76%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10,2 (breit, 1H); 7,74 (d, 2H); 6,99 (d, 2H); 3,6-3,2 (breit, 1H).

HPLC-MS (Verfahren C) m/z: = 187 (M+1); Rt = 1,93 Min

Allgemeine Vorgehensweise (O) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I₁₄:



wobei

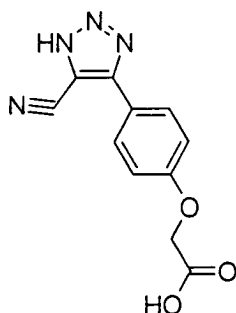
AA wie vorstehend definiert ist,

[0704] Die Schritte 1 und 2 sind in der Literatur beschrieben (z. B. Beck & Günther, Chem. Ber., 106, 2758-66 (1973))

[0705] Schritt 1 ist eine Knoevenagel-Kondensation des Aldehyds AA-CHO mit Phenylsulfonylacetonitril, und Schritt 2 ist eine Umsetzung der in Schritt 1 erhaltenen Vinylsulfonylverbindung mit Natriumazid. Diese Umsetzung wird gewöhnlich in DMF bei 90–110°C durchgeführt

[0706] Diese allgemeine Vorgehensweise ist im folgenden Beispiel 949 weiter veranschaulicht

[4-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)phenoxy]essigsäure

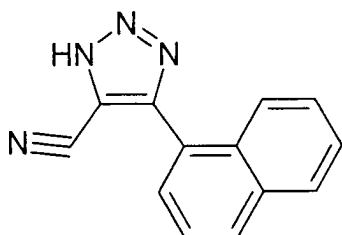


[0707] Phenylsulfonylacetonitril (0,1 g, 0,55 mmol) wurde mit 4-Formylphenoxyessigsäure (0,099 g, 0,55 mmol) in DMF (3 ml) gemischt und für eine Dauer von 3 Std. auf 110°C erwärmt und anschließend auf RT abgekühlt. Natriumazid (0,036 g, 0,55 mmol) wurde zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde für eine Dauer von 3 Std. auf 110°C erwärmt und auf RT abgekühlt. Das Gemisch wurde in Wasser (20 ml) gegossen und zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen, Ethanol (5 ml) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde erneut zentrifugiert. Nach Verwerfen des Überstands wurde der Rückstand im Vakuum getrocknet, um 50 mg (37%) [4-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)phenoxy]essigsäure zu erhalten.

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 245 (M+1) Rt. 2,19 Min.

Beispiel 950 (Allgemeine Vorgehensweise (O))

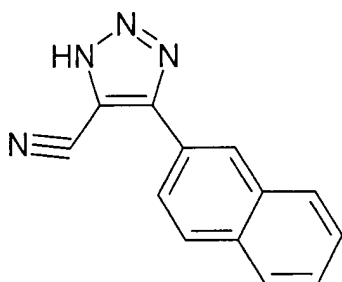
5-(Naphthalin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazol-4-carbonitril



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 221 (M+1); Rt. 3,43 Min.

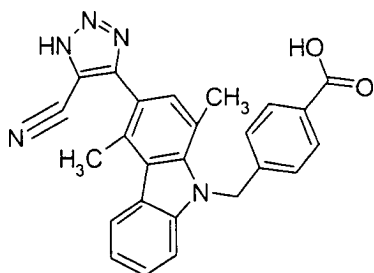
Beispiel 951 (Allgemeine Vorgehensweise (O))

5-(Naphthalin-2-yl)-3H-[1,2,3]triazol-4-carbonitril



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 221 (M+1); Rt = 3,66 Min.

4-[3-(5-Cyano[1,2,3]triazol-4-yl)-1,4-dimethylcarbazol-9-ylmethyl]benzoesäure



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 422$ ($M+1$); $R_t = 3,85$ Min.

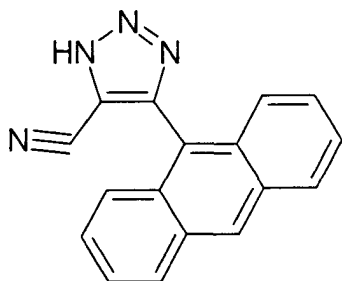
Herstellung des Zwischenaldehyds:

[0708] 1,4-Dimethylcarbazol-3-carbaldehyd (0,68 g, 3,08 mmol) wurde in trockenem DMF (15 ml) gelöst, NaH (mit Diethylether gewaschen) (0,162 g, 6,7 mol) wurde langsam unter Stickstoff zugesetzt, und das Gemisch wurde für eine Dauer von 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. 4-Bromomethylbenzoesäure (0,73 g, 3,4 mmol) wurde langsam zugesetzt, und die erhaltene Aufschlämmung wurde auf 40°C für eine Dauer von 16 Stunden erwärmt. Wasser (5 ml) und Salzsäure (6 N, 3 ml) wurden zugesetzt. Nach Rühren für eine Dauer von 20 Min. bei Raumtemperatur wurde der Niederschlag abfiltriert und zweimal mit Aceton gewaschen, um nach Trocknen 0,38 g (34%) 4-(3-Formyl-1,4-dimethylcarbazol-9-ylmethyl)benzoesäure zu erhalten.

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 358$ ($M+1$), $RT. = 4,15$ Min.

Beispiel 953 (Allgemeine Vorgehensweise (O))

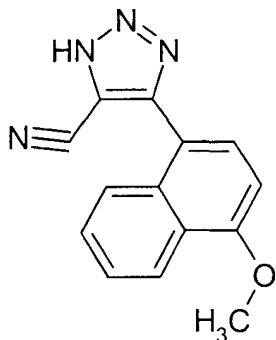
5-(Anthracen-9-yl)-3H-[1,2,3]triazol-4-carbonitril



HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 271$ ($M+1$); $R_t = 3,87$ Min.

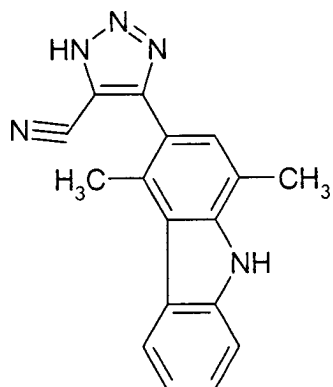
Beispiel 954 (Allgemeine Vorgehensweise (O))

5-(4-Methoxynaphthalin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazol-4-carbonitril



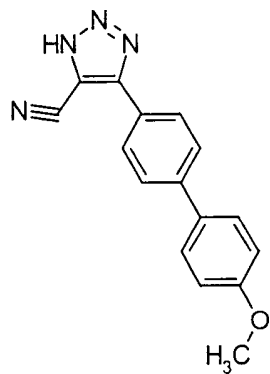
HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 251$ ($M+1$); $R_t = 3,57$ Min.

5-(1,4-Dimethyl-9H-carbazol-3-yl)-3H-[1,2,3]triazol-4-carbonitril



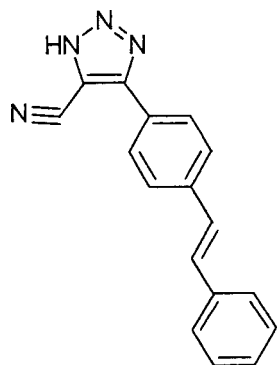
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 288 (M+1); Rt = 3,67 Min.

5-(4'-Methoxybiphenyl-4-yl)-3H-[1,2,3]triazol-4-carbonitril



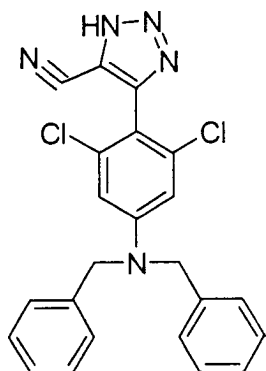
HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 277 (M+1); Rt = 3,60 Min.

5-(4-Styrylphenyl)-3H-[1,2,3]triazol-4-carbonitril



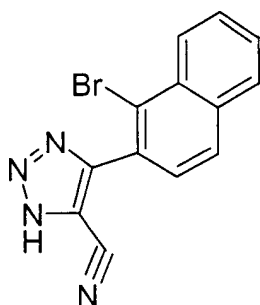
HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 273 (M+1); Rt = 4,12 Min.

5-(2,6-Dichlor-4-dibenzylaminophenyl)-3H-[1,2,3]triazol-4-carbonitril



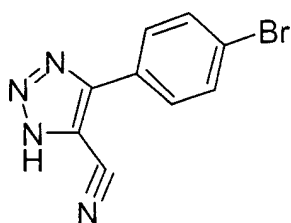
HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 434$ ($M+1$); $R_t = 4,64$ Min.

5-(1-Bromnaphthalin-2-yl)-3H-[1,2,3]triazol-4-carbonitril



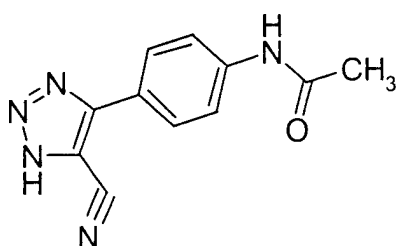
HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 300$ ($M+1$); $R_t = 3,79$ Min.

4-(4-Bromphenyl)-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril



[0709] Diese Verbindung ist im Handel erhältlich (MENAI).

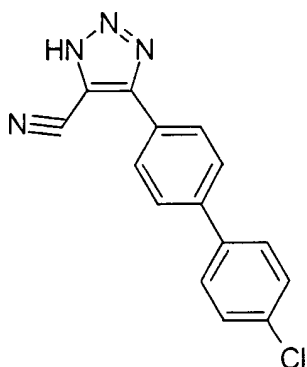
N-[4-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)phenyl]acetamid



[0710] Diese Verbindung ist im Handel erhältlich (MENAI).

Beispiel 962 (Allgemeine Vorgehensweise (O))

5-(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)-3H-[1,2,3]triazol-4-carbonitril

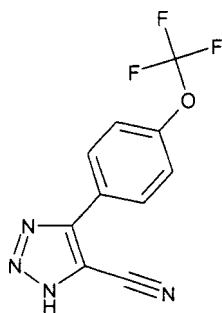


HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 281$ ($M+1$); $R_t = 4,22$ Min.

[0711] Die Verbindungen in den folgenden Beispielen sind im Handel erhältlich und können unter Verwendung einer ähnlichen Methodik hergestellt werden:

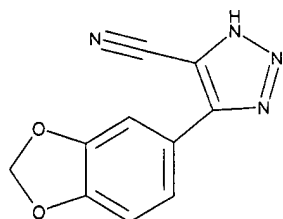
Beispiel 963

4-(4-Trifluormethoxyphenyl)-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril



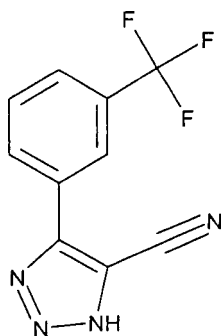
Beispiel 964

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril



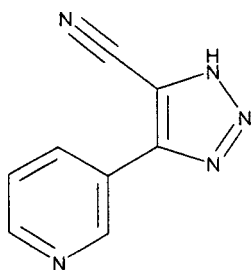
Beispiel 965

4-(3-Trifluormethylphenyl)-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril



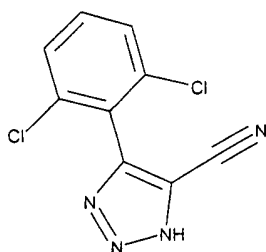
Beispiel 966

4-Pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril



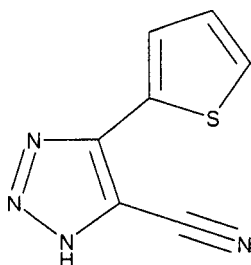
Beispiel 967

4-(2,6-Dichlorophenyl)-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril



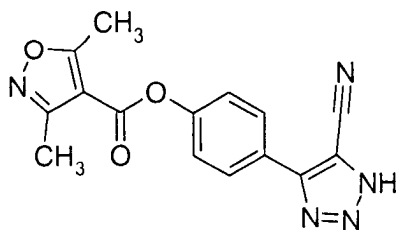
Beispiel 968

4-Thiophen-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril



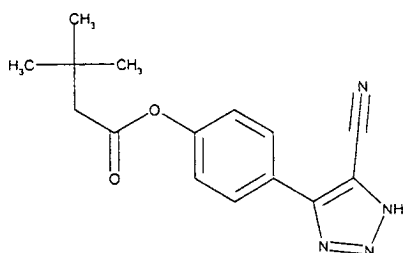
Beispiel 969

3,5-Dimethylisoxazol-4-carbonsäure 4-(5-cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)phenylester



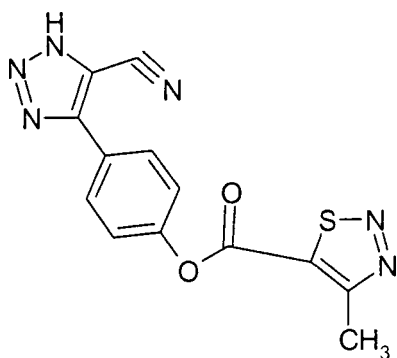
Beispiel 970

3,3-Dimethylbuttersäure 4-(5-cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)phenylester



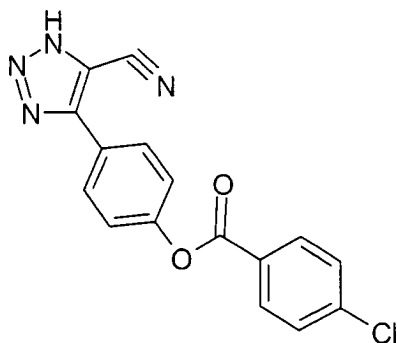
Beispiel 971

4-Methyl-[1,2,3]thiadiazol-5-carbonsäure 4-(5-cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)phenylester



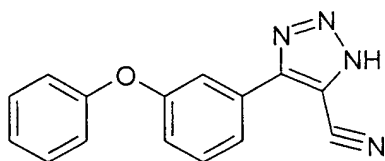
Beispiel 972

4-Chlorbenzoesäure 4-(5-cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)phenylester



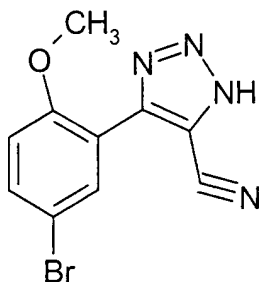
Beispiel 973

4-(3-Phenoxyphenyl)-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril



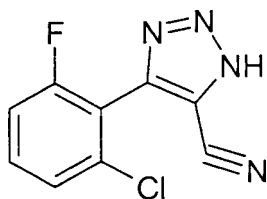
Beispiel 974

4-(5-Brom-2-methoxyphenyl)-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril



Beispiel 975

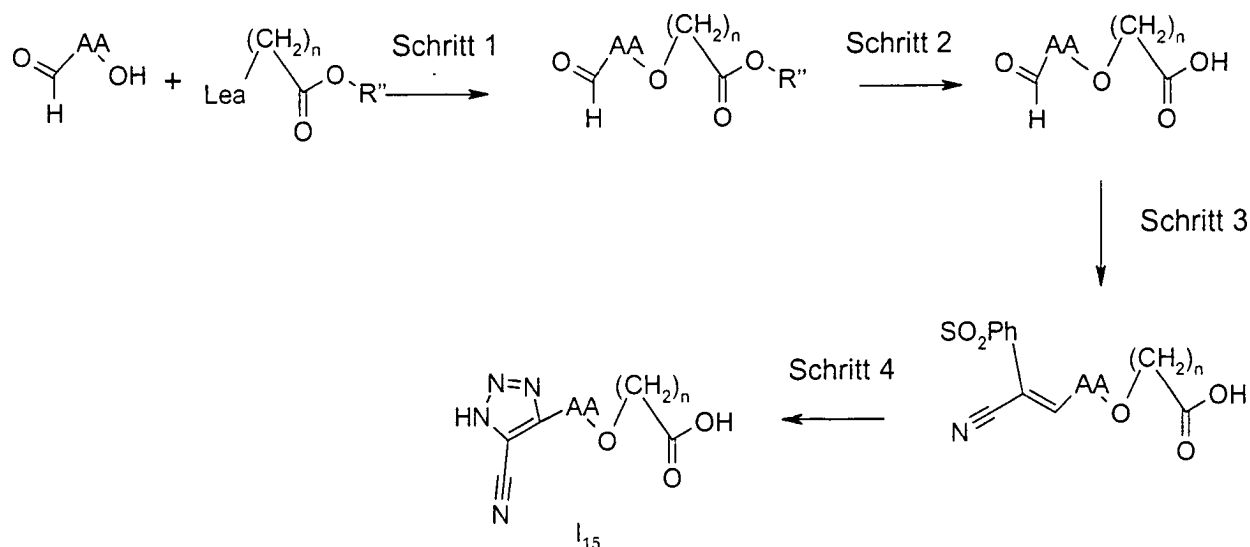
4-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril



[0712] Die folgenden Cyanotriazole sind ebenfalls Verbindungen der Erfindung:

- 4-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril
- Terephthalsäuremono[4-(5-cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)phenyl]ester
- N-[4-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)phenyl]terephthalaminsäure
- 4-(4-Octyloxyphenyl)-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril
- 4-(4-Styrylphenyl)-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril
- 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-4-yl)-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril
- 4-(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril
- 4-(4'-Methoxybiphenyl-4-yl)-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril
- 4-(1-Naphthyl)-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril
- 4-(9-Anthranyl)-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril
- 4-(4-Methoxy-1-naphthyl)-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril
- 4-(4-Aminophenyl)-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril
- 4-(2-Naphthyl)-1H-[1,2,3]triazol-5-carbonitril.

Allgemeine Vorgehensweise (P) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I₁₅:



wobei

n 1 oder 3–20 ist,

AA wie vorstehend definiert ist,

R'' eine standardmäßige Carbonsäureschutzgruppe wie C₁–C₆-Alkyl oder Benzyl ist und Lea eine Abgangsgruppe wie Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyloxy, Toluolsulfonyloxy oder dergleichen ist.

[0713] Diese Vorgehensweise gleicht sehr der allgemeinen Vorgehensweise (D), die Schritte 1 und 2 sind identisch.

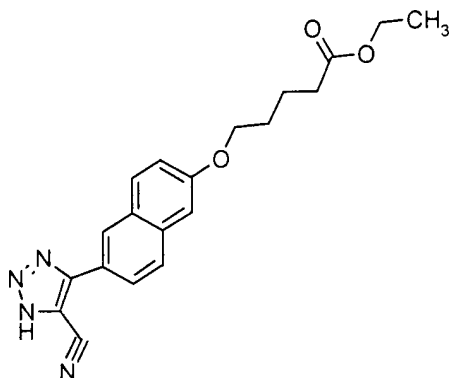
[0714] Die Schritte 3 und 4 sind in der Literatur beschrieben (z. B. Beck & Günther, Chem. Ber., 106, 2758-66 (1973)).

[0715] Schritt 3 ist eine Knoevenagel-Kondensation des in Schritt 2 erhaltenen Aldehyds mit Phenylsulfonyl-acetonitril, und Schritt 4 ist eine Umsetzung der in Schritt 3 erhaltenen Vinylsulfonylverbindung mit Natriumazid. Diese Umsetzung wird gewöhnlich bei 90–110°C durchgeführt.

[0716] Diese allgemeine Vorgehensweise (P) wird in den beiden folgenden Beispielen weiter veranschaulicht:

Beispiel 976 (Allgemeine Vorgehensweise (P))

5-[6-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)naphthalin-2-yloxy]pentansäureethylester



[0717] 6-Hydroxynaphthalin-2-carbaldehyd (Syncom BV. NL, 15,5 g, 90 mmol) und K₂CO₃ (62,2 g, 450 mmol) wurden in DMF (300 ml) gemischt und bei Raumtemperatur für eine Dauer von 1 Stunde gerührt. Ethyl-5-bromvalerat (21,65 g, 103,5 mmol) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer

von 16 Stunden gerührt. Aktivkohle wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft, um 28,4 g rohen 5-(6-Formylnaphthalin-2-yloxy)pentansäureethylester zu erhalten, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 301 ($M+1$); R_t = 4,39 Min.

[0718] 5-(6-Formylnaphthalin-2-yloxy)pentansäureethylester (28,4 g, 94,5 mmol), Phenylsulfonylacetonitril (20,6 g, 113,5 mmol) und Piperidin (0,94 ml) wurden in DMF (200 ml) gelöst, und das Gemisch wurde bei 50°C für eine Dauer von 16 Stunden erwärmt. Das erhaltene Gemisch wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft, und der Rückstand wurde für eine Dauer von 16 Stunden bei 40°C im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wurde aus 2-Propanol (800 ml) umkristallisiert und erneut wie vorstehend beschrieben getrocknet. Dadurch wurden 35 g (80%) 5-[6-(2-Benzolsulfonyl-2-cyanovinyl)naphthalin-2-yloxy]pentansäureethylester erhalten.

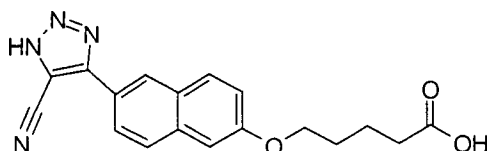
HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 486 ($M+23$); R_t = 5,09 Min.

[0719] 5-[6-(2-Benzolsulfonyl-2-cyanovinyl)naphthalin-2-yloxy]pentansäureethylester (35 g, 74,6 mmol) und Natriumazid (4,9 g, 75,6 mmol) wurden in DMF (100 ml) gelöst und für eine Dauer von 16 Stunden bei 50°C gerührt. Das Gemisch wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft, erneut in THF/Ethanol gelöst, und eine kleine Menge Niederschlag wurde abfiltriert. Das erhaltene Filtrat wurde in Wasser (2,5 l) gegossen. Durch Filtration wurden nach Trocknen 24,5 g (88%) 5-[6-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)naphthalin-2-yloxy]pentansäureethylester (24,5 g, 88%) erhalten.

HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 365 ($M+1$); R_t = 4,36 Min.

Beispiel 977 (Allgemeine Vorgehensweise (B))

5-[6-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)naphthalin-2-yloxy]pentansäure

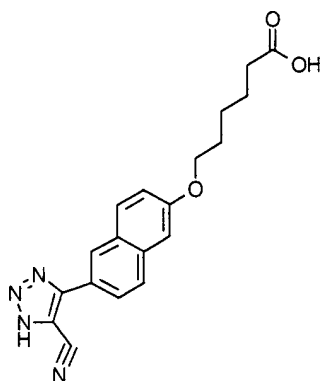


[0720] 5-[6-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)naphthalin-2-yloxy]pentansäureethylester (24,5 g, 67,4 mmol) wurde in THF (150 ml) gelöst und mit Natriumhydroxid (8,1 g, 202 mmol), gelöst in Wasser (50 ml), gemischt. Das Gemisch wurde für eine Dauer von 2 Tagen gerührt, und die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum abgedampft. Die erhaltene wässrige Lösung wurde in ein Gemisch aus Wasser (1 l) und Salzsäure (1N, 250 ml) gegossen. Der Feststoff wurde durch Filtration isoliert, in Natriumhydroxidlösung (1 N, 200 ml) gelöst, und die Lösung wurde mit DCM und dann Ethylacetat gewaschen, die wässrige Schicht wurde mit Salzsäure (12 N) angesäuert. Der Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, in THF/Diethylether gelöst, die Lösung wurde mit $MgSO_4$ und Aktivkohle behandelt, filtriert und im Vakuum nahezu zur Trockene eingedampft, gefolgt von Ausfällung durch Zugabe von Pentan (1 l). dadurch wurden nach Trocknen im Vakuum 17,2 g (76%) der Titelverbindung erhalten.

HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 337 ($M+1$); R_t = 3,49 Min.

Beispiel 978 (Allgemeine Vorgehensweise (P))

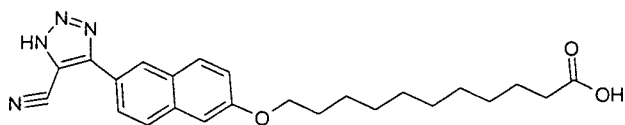
6-[6-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)naphthalin-2-yloxy]hexansäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 351 ($M+1$); R_t = 3,68 Min.

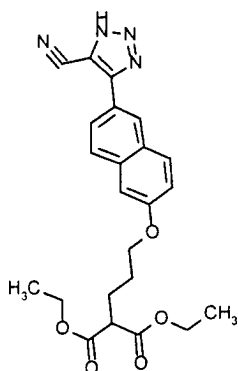
Beispiel 979 (Allgemeine Vorgehensweise (P))

11-[6-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)naphthalin-2-yloxy]undecansäure

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 443$ ($M+23$); $R_t = 4,92$ Min.

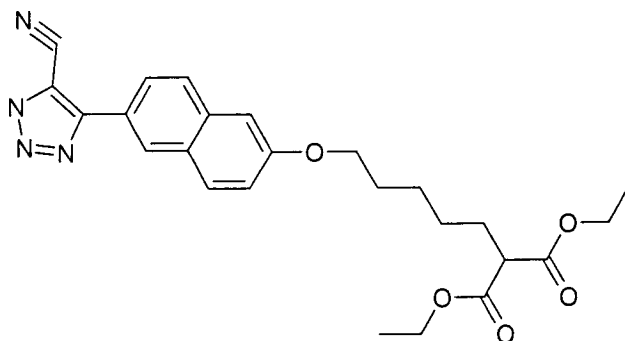
Beispiel 980 (Allgemeine Vorgehensweise (P))

2-{3-[6-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)naphthalin-2-yloxy]propyl}malonsäurediethylester

HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 465$ ($M+1$); $R_t = 4,95$ Min.

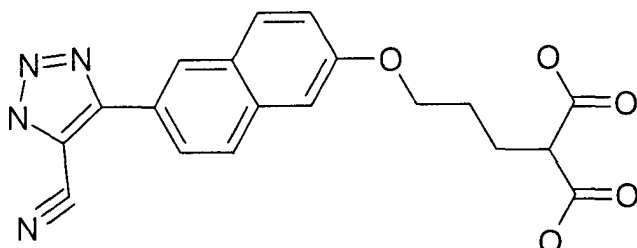
Beispiel 981 (Allgemeine Vorgehensweise (P))

2-[5-[6-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)naphthalin-2-yloxy]pentyl]malonsäurediethylester

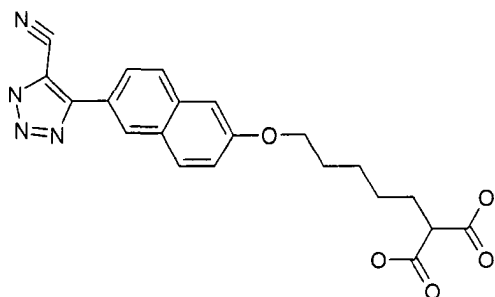
HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 465$ ($M+1$); $R_t = 4,95$ Min.

Beispiel 982 (Allgemeine Vorgehensweise (P))

2-{3-[6-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)naphthalin-2-yloxy]propyl}malonsäure

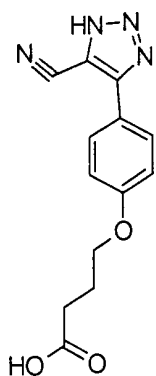
HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 331$ ($M+1$); $R_t = 3,12$ Min.

2-{5-[6-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)naphthalin-2-yloxy]pentyl}malonsäure



HPLC-MS (Verfahren C): m/z 0 409 (M+1); Rt = 3,51 Min.

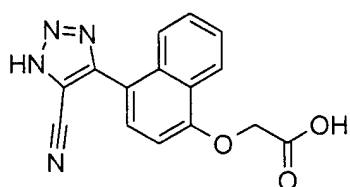
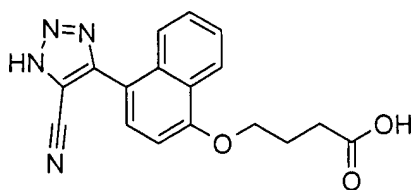
4-[4-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)phenoxy]buttersäure



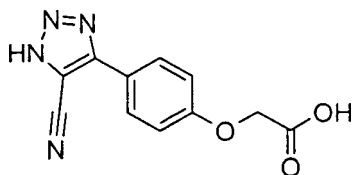
HPLC-MS (Verfahren C): m/z = 273 (M+1); Rt = 2,44 Min.

[0721] Die folgenden Verbindungen können gemäß dieser allgemeinen Vorgehensweise (P) hergestellt werden:

4-(4-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)phenoxy)buttersäure:



2-(4-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)phenoxy)essigsäure:



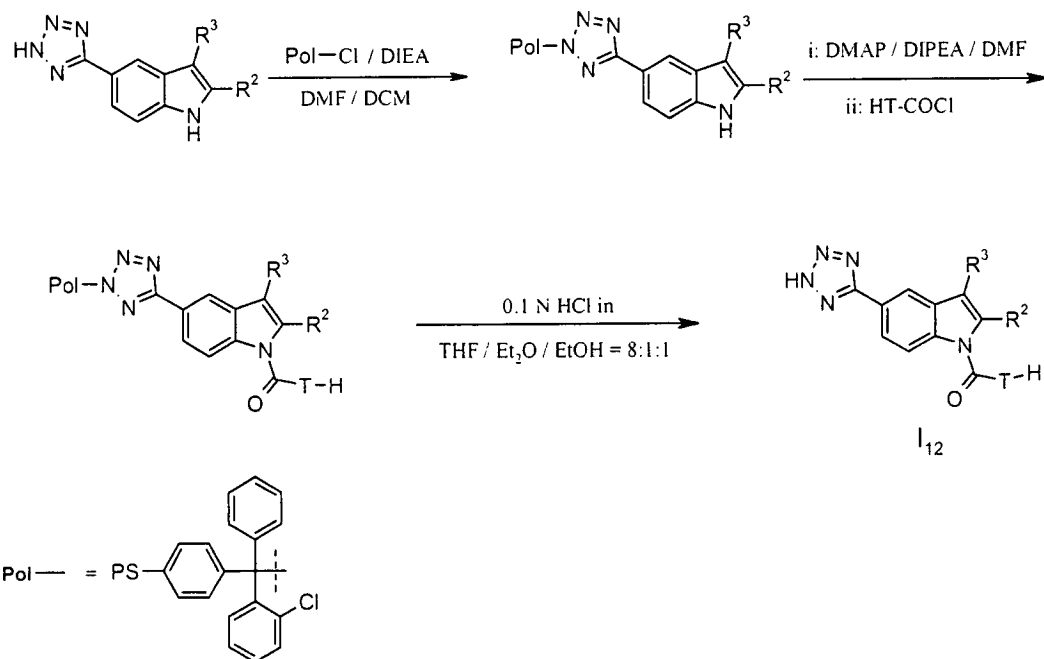
4-(4-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)phenoxy)buttersäureethylester

5-(4-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)phenoxy)pentansäure

8-(4-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)phenoxy)octansäure

10-(4-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)phenoxy)decansäure

12-(4-(5-Cyano-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)phenoxy)dodecansäure.

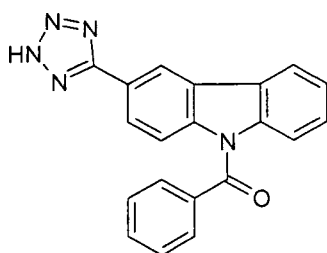
Allgemeine Vorgehensweise (R) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I₁₂:

wobei T wie vorstehend definiert ist und R² und R³ Wasserstoff, Aryl oder Niederalkyl, beide wahlweise substituiert, sind.

[0722] Die allgemeine Vorgehensweise (R) wird durch das folgende Beispiel weiter veranschaulicht:

Beispiel 935 (Allgemeine Vorgehensweise (R))

Phenyl[3-(2H-tetrazol-5-yl)carbazol-9-yl]methanon



[0723] 2-Chlortriptylchlorid-Harz (100 mg, 0,114 mmol aktives Chlorid) wurde in Dichlormethan (4 ml) für eine Dauer von 30 Minuten gequellt. Das Lösungsmittel wurde abgelassen, und eine Lösung von 3-(2H-Tetrazol-5-yl)-9H-carbazol (80 mg, 0,34 mmol) in einem Gemisch aus N,N-Dimethylformamid/Dichlormethan/N,N-Di(2-propyl)ethylamin (5:5:1) (3 ml) wurde zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Dauer von 20 Stunden geschüttelt. Das Lösungsmittel wurde durch Filtration entfernt, und das

Harz wurde gründlich mit N,N-Dimethylformamid (2 × 4 ml) und Dichlormethan (6 × 4 ml) gewaschen. Eine Lösung von 4-(Dimethylamino)pyridin (14 mg, 0,11 mmol) und N,N-Di(2-propyl)ethylamin (0,23 ml, 171 mg, 1,32 mmol) in N,N-Dimethylformamid (2 ml) wurde zugesetzt, gefolgt von Benzoylchlorid (0,13 ml, 157 mg, 1,12 mmol). Das Gemisch wurde für eine Dauer von 48 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Das abgelassene Harz wurde nacheinander mit Dichlormethan (2 × 4 ml), Methanol (2 × 4 ml) und Tetrahydrofuran (4 ml) gewaschen. Das Harz wurde für eine Dauer von 2 Stunden bei Raumtemperatur mit einer Lösung von trockenem Chlorwasserstoff in Tetrahydrofuran/Ethylether/Ethanol = 8:1:1 (0,1 M, 3 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde abgelassen und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Dichlormethan (1,5 ml) dreimal abgezogen, um die Titelverbindung, zu erhalten.

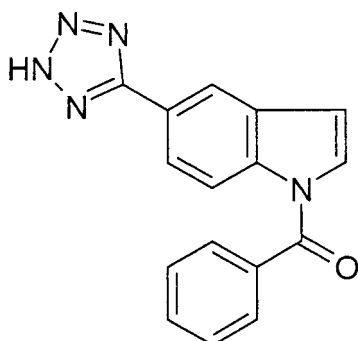
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 340 (M+1); Rt = 3,68 Min.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,91 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,05 (1H, d), 7,78 (3H, m), 7,63 (3H, m), 7,46 (2H, m), 7,33 (1H, dd).

[0724] Die Verbindungen in den folgenden Beispielen wurden in gleicher Weise hergestellt.

Beispiel 986 (Allgemeine Vorgehensweise (R))

Phenyl-[5-(2H-tetrazol-5-yl)indol-1-yl]methanon

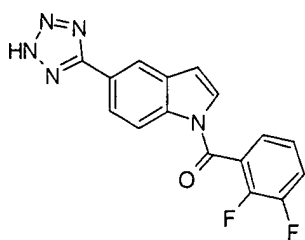


HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 290 (M+1); Rt = 3,04 Min.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,46 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,82 (2H, d), 7,74 (1H, t), 7,64 (2H, t), 7,55 (1H, d), 6,93 (1H, d).

Beispiel 987 (Allgemeine Vorgehensweise (R))

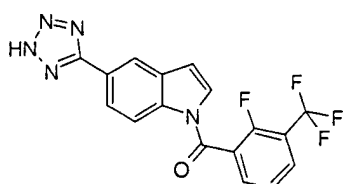
(2,3-Difluorphenyl)-[5-(2H-tetrazol-5-yl)indol-1-yl]methanon



HPLC-MS (Verfahren B): m/z = 326 (M+1); Rt = 3,85 Min.

Beispiel 988 (Allgemeine Vorgehensweise (R))

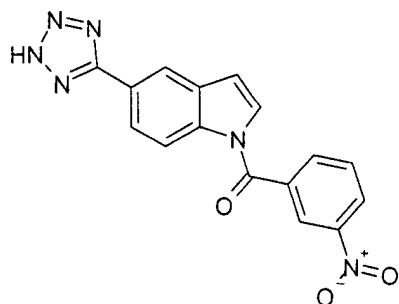
(2-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-[5-(2H-tetrazol-5-yl)indol-1-yl]methanon



HPLC-MS (Verfahren B): m/z = 376 (M+1); Rt = 4,32 Min.

Beispiel 989 (Allgemeine Vorgehensweise (R))

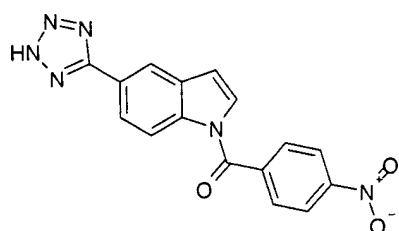
(3-Nitrophenyl)[5-(2H-tetrazol-5-yl)indol-1-yl]methanon



HPLC-MS (Verfahren B): $m/z = 335$ ($M+1$); $R_t = 3,72$ Min.

Beispiel 990 (Allgemeine Vorgehensweise (R))

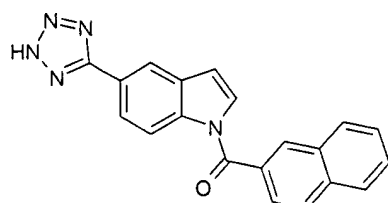
(4-Nitrophenyl)[5-(2H-tetrazol-5-yl)indol-1-yl]methanon



HPLC-MS (Verfahren B): $m/z = 335$ ($M+1$); $R_t = 3,71$ Min.

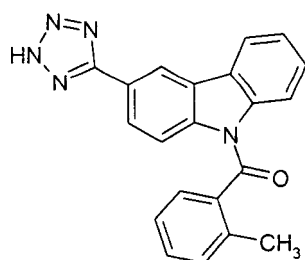
Beispiel 991 (Allgemeine Vorgehensweise (R))

Naphthalin-2-yl[5-(2H-tetrazol-5-yl)indol-1-yl]methanon



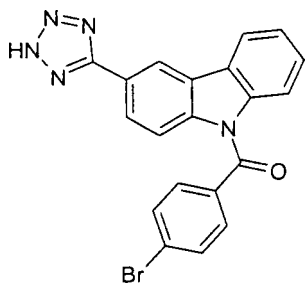
HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 340$ ($M+1$); $R_t = 4,25$ Min.

Beispiel 992 (Allgemeine Vorgehensweise (R))



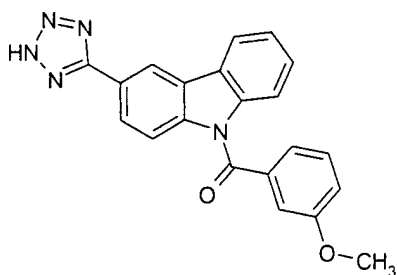
HPLC-MS (Verfahren C): $m/z = 354$ ($M+1$); $R_t = 3,91$ Min.

Beispiel 993 (Allgemeine Vorgehensweise (R))



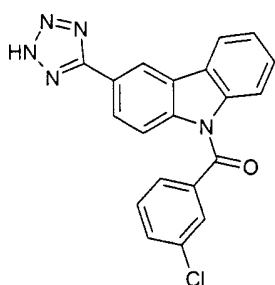
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 418 (M+1); Rt = 4,39 Min.

Beispiel 994 (Allgemeine Vorgehensweise (R))



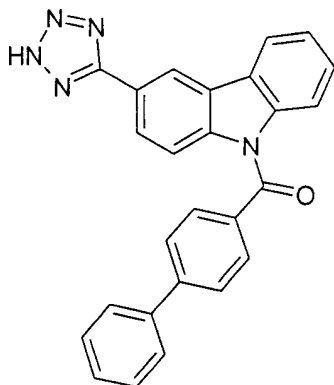
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 370 (M+1); Rt = 4,01 Min.

Beispiel 995 (Allgemeine Vorgehensweise (R))



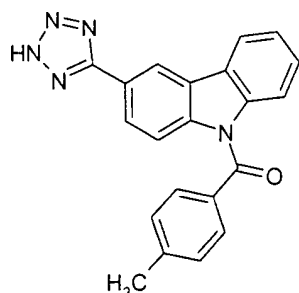
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 374 (M+1); Rt = 4,28 Min.

Beispiel 996 (Allgemeine Vorgehensweise (R))



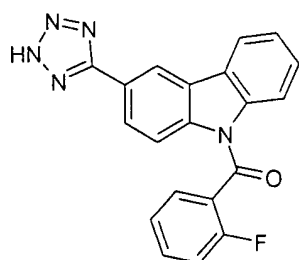
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 416 (M+1); Rt = 4,55 Min.

Beispiel 997 (Allgemeine Vorgehensweise (R))



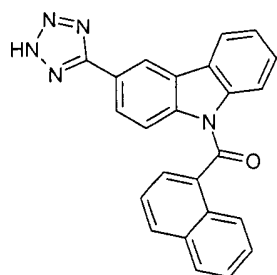
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 354 (M+1); Rt = 4,22 Min.

Beispiel 993 (Allgemeine Vorgehensweise (R))



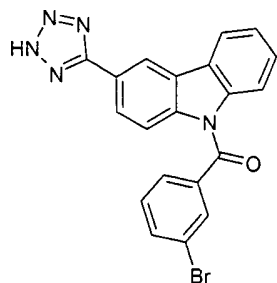
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 353 (M+1); Rt = 3,91 Min.

Beispiel 999 (Allgemeine Vorgehensweise (R))



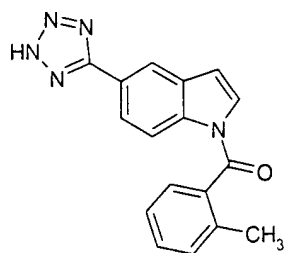
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 390 (M+1); Rt = 4,38 Min.

Beispiel 1000 (Allgemeine Vorgehensweise (R))



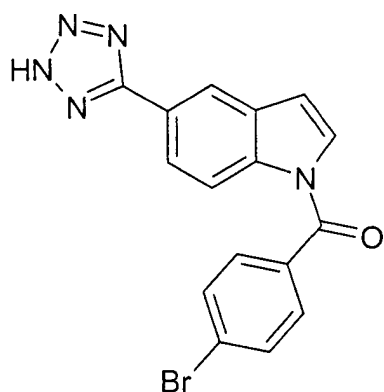
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 418 (M+1); Rt = 4,36 Min.

Beispiel 1001 (Allgemeine Vorgehensweise (R))



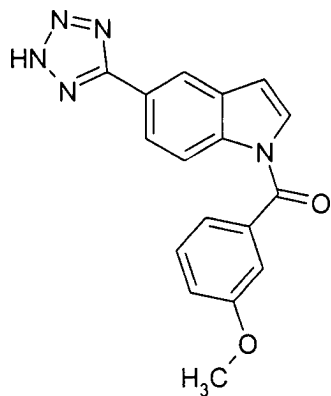
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 304 (M+1); Rt = 3,32 Min.

Beispiel 1002 (Allgemeine Vorgehensweise (R))



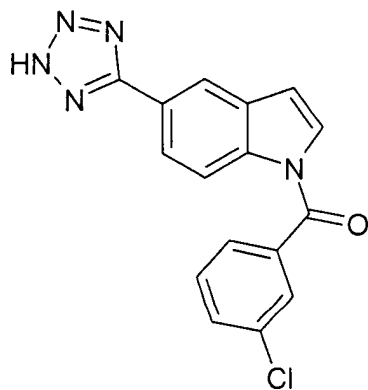
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 368 (M+1); Rt = 3,84 Min.

Beispiel 1003 (Allgemeine Vorgehensweise (R))



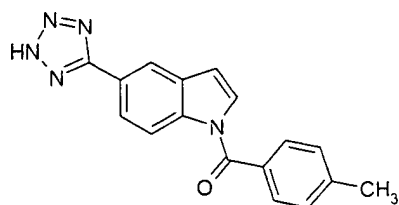
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 320 (M+1); Rt = 3,44 Min.

Beispiel 1004 (Allgemeine Vorgehensweise (R))



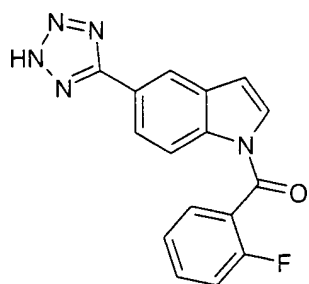
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 324 (M+1); Rt = 3,73 Min.

Beispiel 1005 (Allgemeine Vorgehensweise (R))



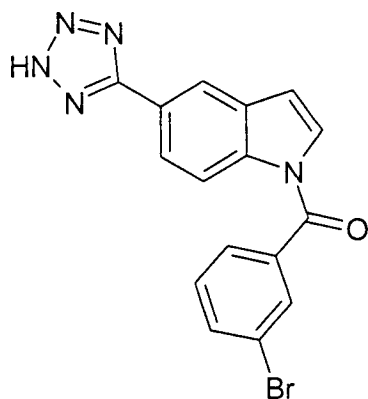
HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 304 (M+1); Rt = 3,64 Min.

Beispiel 1006 (Allgemeine Vorgehensweise (R))



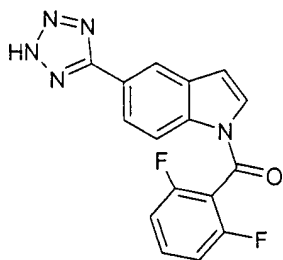
HPLC-MS (Verfahren A): m/z: 308 (M+1); Rt = 3,61 Min.

Beispiel 1007 (Allgemeine Vorgehensweise (R))



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 368 (M+1); Rt = 3,77 Min.

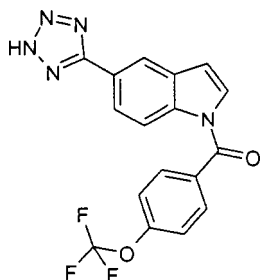
Beispiel 1003 (Allgemeine Vorgehensweise (R))



HPLC-MS (Verfahren A): (sciex) m/z: 326 (M+1); Rt = 3,73 Min.

HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 326 (M+1); Rt = 3,37 Min.

Beispiel 1009 (Allgemeine Vorgehensweise (R))



HPLC-MS (Verfahren C): m/z: 374 (M+1); Rt = 4,03 Min.

Beispiel 1010

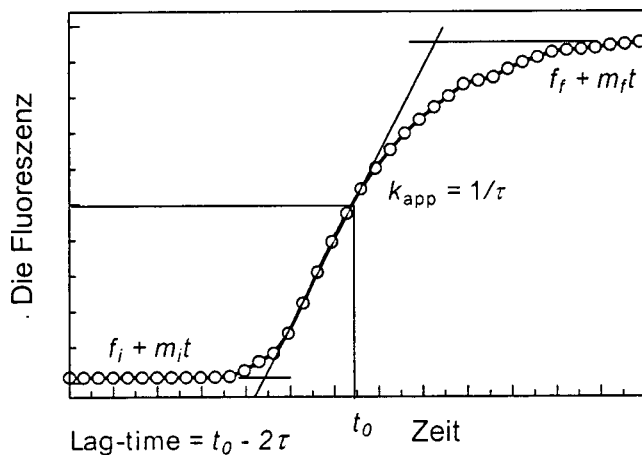
[0725] Charakterisierung von Ligandwirkungen auf die physikalische Stabilität von Formulierungen durch den Thioflavin-T-Fluoreszenz-Assay.

[0726] Eine geringe physikalische Stabilität von Insulinformulierungen kann zu einer Amyloidfibrillbildung führen, was als gut geordnete, fadenartige makromolekulare Strukturen in der Probe beobachtet wird, was letztendlich zur Gelbildung führt. Dies ist traditionell durch visuelle Betrachtung der Probe gemessen worden. Allerdings ist die Anwendung einer kleinen Molekülimdikatorsonde viel stärker bevorzugt. Thioflavin T ist eine derartige Sonde und weist eine ausgeprägte Fluoreszenzsignatur beim Binden an Fibrille (oder eher β -Lagen-reiche Proteins) auf [Naiki et al. (1989) Anal. Biochem. 177, 244–249; LeVine (1999) Methods. Enzymol. 309, 274–284]. Ihre Anwendung auf die Insulinfibrillierung wurde jüngst bestätigt [Nielsen et al. (2001) Biochemistry 40, 6036–6046].

[0727] Der Zeitverlauf für die Fibrillbildung kann durch eine Sigmakurve mit dem folgenden Ausdruck beschrieben werden:

$$F = f_i + m_i t + \frac{f_f + m_f t}{1 + e^{-[(t-t_0)/\tau]}} \quad \text{Gl. (2)}$$

[0728] Hier ist F die ThT-Fluoreszenz zum Zeitpunkt t. Die Konstante t_0 ist die Zeit, die zum Erreichen von 50% der Maximalfluoreszenz benötigt wird. Die Minimal- und Maximalfluoreszenz werden als f_i bzw. f_f bezeichnet, und die Ausdrücke $m_i t$ und $m_f t$ beschreiben die lineare Entwicklung der unteren und der oberen Grundlinien. Die beiden wichtigen Parameter, die die Fibrillbildung beschreiben, sind die Zeitverzögerung, berechnet durch $t_0 - 2\tau$ und die scheinbare Geschwindigkeitskonstante $k_{app} = 1/\tau$.



[0729] Die Bildung einer teilweise gefalteten Zwischenverbindung des Proteins ist als ein allgemeiner Initiierungsmechanismus für die Fibrillierung nahe gelegt. Wenige dieser Zwischenverbindungen keimen unter Bildung eines Templat, auf welchem sich weitere Zwischenverbindungen ansammeln und die Fibrillierung initiiert wird. Die Zeitverzögerung entspricht dem Intervall, in welchem die kritische Masse von Kernen aufgebaut wird, und die scheinbare Geschwindigkeitskonstante ist die Geschwindigkeit, mit welcher das Fibrill selbst gebildet wird.

[0730] Gemäß diesem Mechanismus muss Insulin zu seiner monomeren Form zerfallen, bevor eine teilweise gefaltete Zwischenverbindung gebildet werden kann. Indem die multimere Form von Insulin bewahrt wird kann daraus eine erhöhte physikalische Stabilität erhalten werden. Liganden, die sich an die Insulinhexamer-Zinkstelle binden, sollten die hexamere Form stabilisieren und das Äquilibrium von der monomeren Form noch weiter weg ziehen. Damit könnte eine erhöhte physikalische Stabilität erzielt werden.

Probenherstellung

[0731] Insulinformulierungen wurden vor jedem Assay aus geeigneten Stammlösungen frisch hergestellt. Typische Endkonzentrationen waren 0,6 mM Humaninsulin oder Insulinaspartanalogon, 0,2 mM ZnAc, 30 mM Phenol, 10 mM Tris pH 8. ThT wurde aus einer 1 mM Stammlösung in Wasser auf eine Endkonzentration von 1 μ M zugesetzt. Die Formulierungen wurden typischerweise in einer zweifachen Konzentration hergestellt und mit einem gleichen Volumen an Testverbindung in geeigneter Konzentration in 4% DMSO, 10 mM Tris pH 8 gemischt.

[0732] Alternativ dazu wurden Insulinaspartformulierungen (100 U/ml) aus der Herstellungsanlage direkt verwendet. ThT wurde auf 1 μ M zugesetzt, und DMSO, enthaltend die Testverbindung in einer geeigneten Konzentration, wurde auf 2% zugesetzt.

[0733] Aliquote Teile der Probe von 200 μ l wurden in eine 96-Mulden-Mikrotiterplatte (Packard OptiPlat™-96, weißes Polystyrol) gegeben. Gewöhnlich wurden 8 Kopien von jeder Probe (entsprechend einer Testverbindungskonzentration) in eine Spalte der Mulden gegeben. Die Platte wurde mit Scotch Pad (Qiagen) versiegelt.

[0734] Kontrollversuche für ein mögliches Quenchen der Testverbindung der ThT-Emission wurden unter Verwendung von Humaninsulin ohne Zn^{2+} und Phenol, d. h. einer nicht-hexameren Konfiguration durchgeführt. Daher sollten der Fibrillierungsprozess, sowie die ThT-Emission durch die Gegenwart der Testverbindung unbeeinflusst bleiben, wenn sie nicht das ThT-Signal quencht.

Inkubation und Fluoreszenzmessung

[0735] Temperaturinkubation, Schütteln und Messung der ThT-Fluoreszenz wurden in einem Fluoreszenz-Plattenlesegerät des Typs Fluorskan Ascent FL (Thermo Labsystems) durchgeführt. Eine Temperatureinstellung ist bis zu 45°C möglich, wurde jedoch gewöhnlich bei 30°C eingestellt. Das Erwärmen wurde bei der ersten Messung initiiert. Das Orbitalschütteln ist bis zu 1200 UpM auswählbar, wurde jedoch in sämtlichen der bereitgestellten Daten mit einer Amplitude von 1 mm auf 960 UpM eingestellt.

[0736] Die Fluoreszenzmessung wurde unter Verwendung einer Anregung durch einen Filter mit 444 nm und die Messung der Emission durch einen Filter mit 485 nm durchgeführt. Jeder Durchgang wurde durch eine

Messung initiiert, und Intervalle zwischen den Messungen betrugen gewöhnlich 20 Min. Die Platte wurde geschüttelt und wie eingestellt zwischen jeder Messung erwärmt. Die Assay-Zeit wurde durch die Anzahl der Messungen und den Intervall dazwischen reguliert. gewöhnlich wurde die Platte 46-mal mit 20 Min. dazwischen, d. h. über eine Dauer von 15 Stunden gemessen.

Datenhandhabung

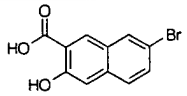
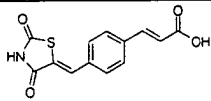
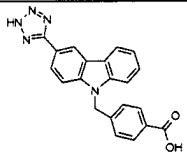
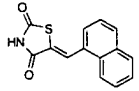
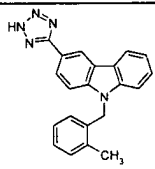
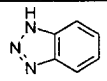
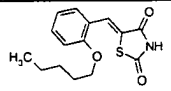
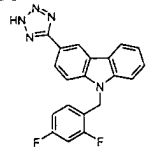
[0737] Die Messpunkte wurden im Microsoft-Excel-Format zur weiteren Verarbeitung gesichert, und das Kurvenzeichnen und der Kurvenabgleich wurden unter Verwendung von GraphPad Prism durchgeführt. Die Hintergrundemission von ThT in Abwesenheit von Fibrillen war vernachlässigbar. Einige Testverbindungen wiesen eine Hintergrundfluoreszenz unter den angewandten Versuchsbedingungen auf. Diese wurde durch Subtrahieren des Mittelwerts der ersten Messung von dem Datensatz für diese Testverbindung beseitigt. Die Datenpunkte sind mit Standardabweichung dargestellt.

[0738] Der Datensatz kann mit Gl.(2) abgeglichen werden. Da allerdings die stabilisierende Wirkung der Testsverbindungen/Liganden so signifikant war, dass keine vollständige Sigmakurve während der üblichen Messzeit erhalten wurde wäre der Kurvenabgleich auf einen derartigen Datensatz ungenau und daher bedeutungslos.

[0739] Nur Daten, die im selben Versuch (d. h. Proben auf derselben Platte) erhalten wurden, sind im selben Diagramm dargestellt.

Beispiele & Ergebnisse

[0740] Die verschiedenen Liganden sind nachstehend mit der Struktur und der Affinität für die Zinkstelle, wie gemessen durch den in „Analyseverfahren“ beschriebenen TZD-Assay, dargestellt.

Bezug	Beispiel	Verbindung	K_d (scheinb) (nM)
A	533		383
C	462		58
D	738		171
E	68		23
F	756		3
G	1		3879
H	76		82
I	759		23

[0741] Die ThT-Assays für verschiedene Kombinationen von Insulinformulierungen und Liganden sind in [Fig. 1–Fig. 8](#) dargestellt.

[0742] Die Zugabe von Liganden verbessert die physikalische Stabilität von Insulinformulierungen (siehe [Fig. 1](#)) sowie Insulinaspartformulierungen (Rest des Datensatzes).

[0743] Die verbesserte Stabilität kann unter Verwendung von verschiedenen Verbindungsklassen als Zinkstellenanker, z. B. Benzothiazole (G, [Fig. 1](#)), Naphthosalicylsäuren (A, [Fig. 2](#)), Thiazolidindione (E, [Fig. 4](#), [Fig. 7](#); C, [Fig. 2](#); H, [Fig. 6](#), [Fig. 8](#)) und Tetrazol (D, [Fig. 3](#); F, [Fig. 8](#); I, [Fig. 5](#)) erhalten werden.

[0744] Eine erhöhte Affinität des Liganden führt zu einer höheren Stabilität der Formulierung. Man vergleiche die Wirkung des am schwächsten bindenden Liganden in 2 mM (G, [Fig. 1](#)) mit der Wirkung auf eine Insulinaspartformulierung von 0,5 mM E ([Fig. 4](#)). Man vergleiche auch die Wirkungen auf ähnliche Konzentrationen von A und C ([Fig. 2](#)); und von D ([Fig. 3](#)) und E ([Fig. 4](#)) auf Insulinaspartformulierungen.

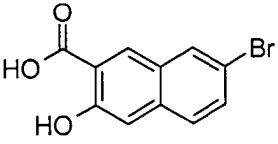
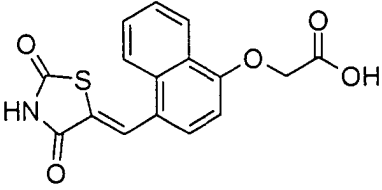
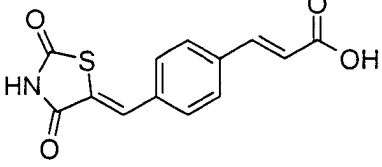
[0745] Eine Erhöhung der Ligandkonzentration verbessert tendenziell die Stabilisierung (siehe [Fig. 1](#), [Fig. 3](#), [Fig. 4](#), [Fig. 5](#), [Fig. 6](#)). In manchen Fällen sind ausgeprägtere Wirkungen mit dem Ligand in leichtem molarem Überschuss gegenüber der Zinkstelle ersichtlich, siehe [Fig. 4](#), [Fig. 6](#), wohingegen es scheint, dass um die stöchiometrische Konzentration in anderen Fällen ein Plateau gebildet wird ([Fig. 3](#), [Fig. 5](#)).

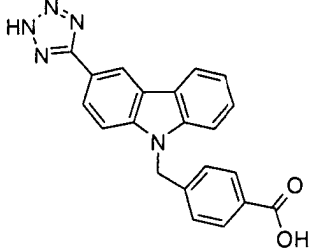
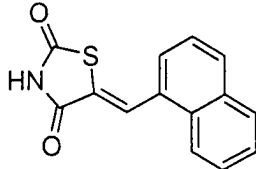
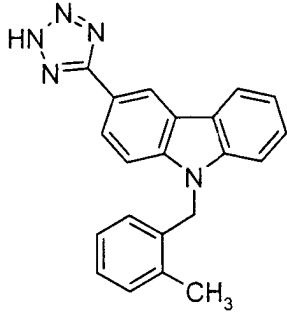
[0746] Unter den bereitgestellten Liganden wurden A, C, D, E, F in einem Verschwindensassay für die Wirkung auf die Freisetzung von Insulinaspart von einer subkutanen Injektionsstelle getestet. Überraschen hatten die Liganden auf das Insulinaspart-Verschwinden keine Wirkung. In einer sehr eingeschränkten Weise kann dies im ThT-Assay durch Erhöhen der Assay-Temperatur auf 37°C (siehe [Fig. 7](#), [Fig. 8](#)) nachgeahmt werden. Die stabilisierende Wirkung ist etwas abgeschwächt, man vergleiche z. B. E bei 30°C ([Fig. 4](#)) und 37°C ([Fig. 7](#)) und H ([Fig. 6](#) und [Fig. 8](#)). Der Ligand mit der höchsten Affinität (F) weist die am meisten stabilisierende Wirkung bei 37°C auf ([Fig. 8](#)).

Beispiel 1011

[0747] Retention der schnelle Absorptionseigenschaften der Formulierungen, die durch die Zugabe von His^{B10}-Zn²⁺-Stellen-Liganden stabilisiert sind.

[0748] Formulierungen der vorliegenden Erfindung wurden durch die Verschwindensgeschwindigkeit vom subkutanen Depot nach einer Injektion in Schweine charakterisiert. Formulierungen von B28-Asp-Humaninsulin, enthaltend A14Tyr(¹²⁵I)-B28-Asp-Humaninsulin wurden mit einem externen γ -Zähler verfolgt (Ribel et al., The pig as a model for subcutaneous absorption in man. In: Serrano-Ritos & Lefebvre (Eds.): Diabetes (1985) proceedings of the 12th congress of the international diabetes federation, Madrid, Spain, 1985 (Excerpta Medica, Amsterdam (1986) 891–896). Formulierungen von Insulinaspart (0,6 mM, U100), enthaltend 0,3 mM Zn²⁺, 30 mM Phenol, 2 mM Phosphatpuffer und 1,6% Glycerin, pH 7,4, wurden mit den entsprechenden Formulierungen, enthaltend 0,3 mM der nachstehend dargestellten Liganden verglichen: wobei T_{50%} die Zeit ist, als 50% des A14Tyr(¹²⁵I)-B28-Asp-Insulins von der Injektionsstelle verschwand und K_d die Affinität des Liganden wie gemessen durch den nachstehend in „Analyseverfahren“ beschriebenen TZD-Assay ist. Es ist ersichtlich, dass die stabilisierenden Liganden die schnellen Absorptionseigenschaften der Formulierungen nicht beeinträchtigen

	Beispiel #	Verbindung	T50%	K _d (scheinb) (nM)
Bezug			1,3± 0,3	
A	533		1,0± 0,23	383
B	476		1,1± 0,37	68
C	462		0,9± 0,19	58

D	738		1,3± 0,36	171
E	68		1,2± 0,41	23
F	756		1,2± 0,27	3

Beispiel 1012

Bezugsversuch

[0749] Die chemische Stabilität von Insulinformulierungen der Erfindung wurde durch HPLC (RPC, Umkehrphasenchromatographie und SEC, Größenausschlusschromatographie) charakterisiert. Als Bezug wurde auch ohne Liganden der Erfindung, aber mit einer 0,3%igen-DMSO-Lösung formuliertes Insulin untersucht und ist nachstehend dargestellt:

[0750] [Fig. 10](#). Umkehrphasenchromatographie von formuliertem Humaninsulin mit 3 Zn²⁺ pro Hexamer, 30 mM Phenol, 150 mM Mannit, 3 mM Phosphorsäure, Natriumhydroxid auf pH 7,4 und 0,3% DMSO, entsprechend 3 Liganden pro Hexamer zu Beginn (obere Tafel) und nach Lagerung für eine Dauer von 2 Wochen bei 37°C (untere Tafel): Konservierungsmittel vor 20 Min., „hydrophile Derivative“ (Desamidinsuline) 20 Min. zum Haupttopinsulin, „hydrophobe Derivative 1“ Haupttop bei 64 Min., und „hydrophobe Derivative 2“ (Insulindimere) nach 64 Min.

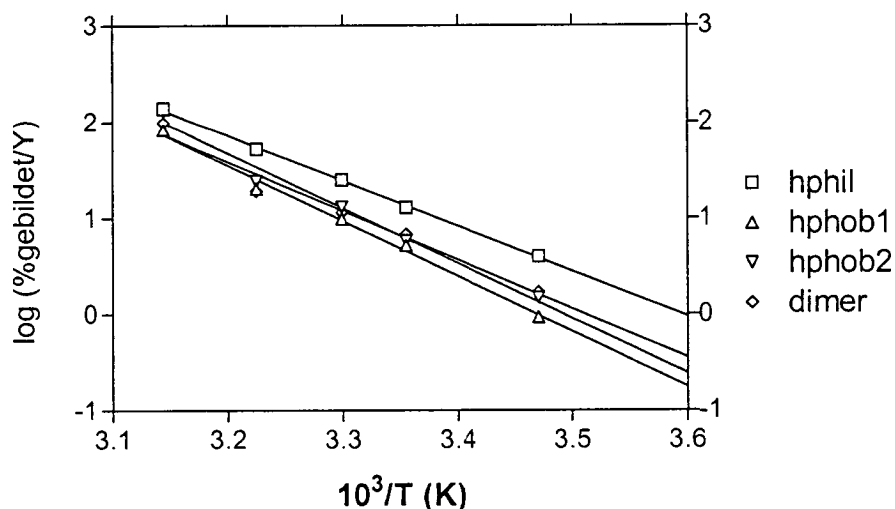
[0751] Eine Lagerung in HPLC-Fläschchen mit 1 ml bei 45°C (5 t), 37°C (2 w), 30°C (6 w), 25°C (10 w), 15°C (30 w) ergab etwa dieselbe Zunahme von Umformungsprodukten, was einer Zunahme an Reaktionskonstanten um einen Faktor von 3–4 pro 10 Grad entspricht.

[0752] RPC (Umkehrphasenchromatographie) an einer Säule des Typs Waters SymmetryShield RP₈, 150 × 4,6 mm und 3,5 µm, eluiert durch A: 0,2 M Natriumsulfat + 0,04 M Natriumphosphat pH 7,2 + 10% Acetonitril und isokratisch (i) oder einem Gradient (g) von B: 70% Acetonitril [Minuten/%B(i/g): 0/19, 21/24(i)(plötzliche Änderung), 51/24(i), 81/39(g), 81,1/0(i), 82,3/19(i)] mit einem Fluss von 0,9 ml/Min. und 30°C.

[0753] SEC (Größenausschlusschromatographie) an einer Säule des Typs Waters insulin HMWP, 300 × 7,8 mm, eluiert durch 15:20:65 Essigsäure:Acetonitril:Arginin 1 g/l mit einem Fluss von 1 ml/Min. und bei Umgebungstemperatur.

% gebildet/Jahr	RPC			SEC
	hphil	hphob1	hphob2	dimer
45°C	153,3	47,5	23,4	21,9
37°C	57,2	15,6	5,20	6,24
30°C	24,5	4,16	1,30	2,08
25°C	14,2	2,13	0,68	1,09
15°C	4,12	0,43	0,22	0,31
5° vorhergesagt	(1,001)	(0,066)	(0,027)	(0,052)

Arrhenius-Diagramm



[0754] Die chemische Stabilität von Insulinformulierungen der Erfindung wurde in gleichem durch HP LC (RPC, Umkehrphasenchromatographie und SEC, Größenausschlusschromatographie) charakterisiert. Verglichen mit dem Bezug zeigten sich die Formulierungen der Erfindung chemisch stabiler.

Beispiel 1013

[0755] Chemische Stabilität von Insulin, das mit der Verbindung von Beispiel 533, 7-Brom-3-hydroxy-2-naphthoesäure formuliert wurde:

[0756] [Fig. 11](#). Umkehrphasenchromatographie von formuliertem Humaninsulin wie für das Bezugsbeispiel beschrieben mit zugesetzten 3 Liganden von Beispiel 533 und 3 Zn²⁺ pro Hexamer zu Beginn (obere Tafel) und nach Lagerung für eine Dauer von 2 Wochen bei 37°C (untere Tafel): Konservierungsmittel vor 20 Min., „hydrophile Derivative“ (Desamidinsuline) 20 Min. zum Haupttopinsulin, „hydrophobe Derivative 1“ Haupttop bei 64 Min., und „hydrophobe Derivative 2“ (Insulindimere) nach 64 Min.

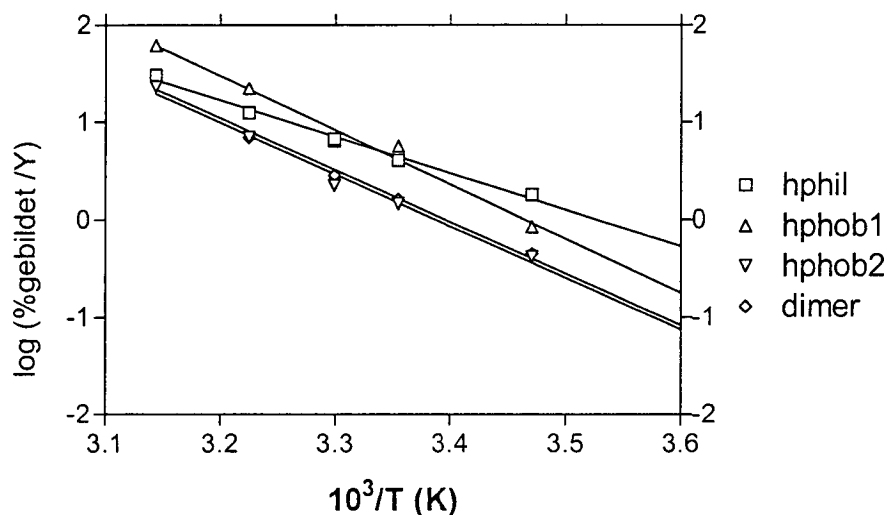
[0757] Eine Lagerung in HPLC-Fläschchen mit 1 ml bei 45°C (5 t), 37°C (2 w), 30°C (6 w), 25°C (10 w), 15°C (30 w) ergab etwa dieselbe Zunahme von Umformungsprodukten, was einer Zunahme an Reaktionskonstanten um einen Faktor von 3–4 pro 10 Grad entspricht.

[0758] RPC (Umkehrphasenchromatographie) an einer Säule des Typs Waters SymmetryShield RP₈, 150 × 4,6 mm und 3,5 µm, eluiert durch A: 0,2 M Natriumsulfat + 0,04 M Natriumphosphat pH 7,2 + 10% Acetonitril und isokratisch (i) oder einem Gradient (g) von B: 70% Acetonitril [Minuten/%B(i/g): 0/19, 21/24(i)(plötzliche Änderung), 51/24(i), 81/39(g), 81,1/0(i), 82,3/19(i)] mit einem Fluss von 0,9 ml/Min. und 30°C.

[0759] SEC (Größenausschlusschromatographie) an einer Säule des Typs Waters insulin HMWP, 300 × 7,8 mm, eluiert durch 15:20:65 Essigsäure:Acetonitril:Arginin 1 g/l mit einem Fluss von 1 ml/Min. und bei Umgebungstemperatur.

% gebildet/Jahr	RPC			SEC
	hphil	hphob1	hphob2	dimer
45°C	30,7	62,1	23,4	26,3
37°C	12,5	22,4	7,02	7,02
30°C	6,76	6,42	2,25	2,86
25°C	4,06	5,67	1,46	1,61
15°C	1,80	0,85	0,42	0,45
5° vorhergesagt	(0,55)	(0,19)	(0,079)	(0,087)

Arrhenius-Diagramm



Beispiel 1014

[0760] Chemische Stabilität von Insulin, das mit der Verbindung von Beispiel 462, 3-[4-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenyl]acrylsäure formuliert wurde:

[0761] **Fig. 12.** Umkehrphasenchromatographie von formuliertem Humaninsulin wie für das Bezugsbeispiel beschrieben mit zugesetzten 3 Liganden von Beispiel 462 und 3 Zn²⁺ pro Hexamer zu Beginn (obere Tafel) und nach Lagerung für eine Dauer von 2 Wochen bei 37°C (untere Tafel): Konservierungsmittel vor 20 Min., „hydrophile Derivative“ (Desamidoinsuline) 20 Min. zum Haupttopinsulin, „hydrophobe Derivative 1“ Haupttop bei 64 Min., und „hydrophobe Derivative 2“ (Insulindimere) nach 64 Min.

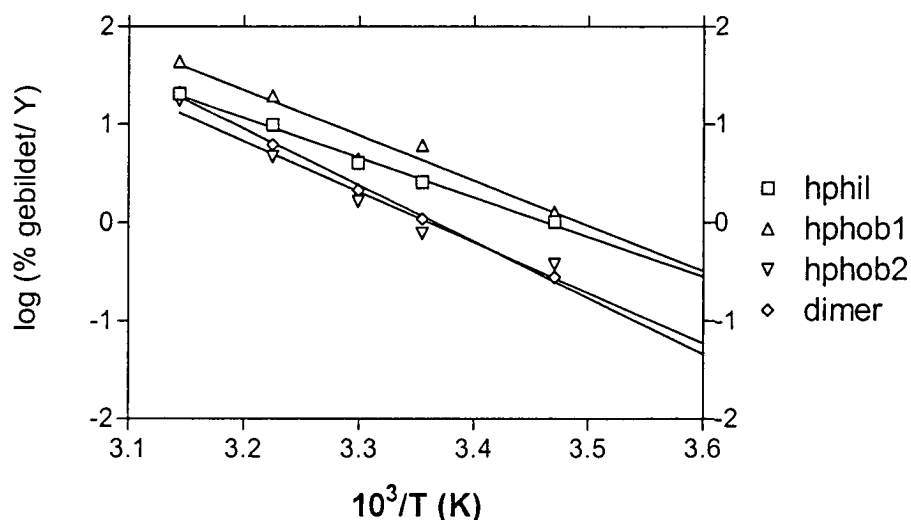
[0762] Eine Lagerung in HPLC-Fläschchen mit 1 ml bei 45°C (5 t), 37°C (2 w), 30°C (6 w), 25°C (10 w), 15°C (30 w) ergab etwa dieselbe Zunahme von Umformungsprodukten, was einer Zunahme an Reaktionskonstanten um einen Faktor von 3–4 pro 10 Grad entspricht.

[0763] RPC (Umkehrphasenchromatographie) an einer Säule des Typs Waters SymmetryShield RP8, 150 × 4,6 mm und 3,5 µm, eluiert durch A: 0,2 M Natriumsulfat + 0,04 M Natriumphosphat pH 7,2 + 10% Acetonitril und isokratisch (i) oder einem Gradient (g) von B: 70% Acetonitril [Minuten/%B(i/g): 0/19, 21/24(i)(plötzliche Änderung), 51/24(i), 81/39(g), 81,1/0(i), 82,3/19(i)] mit einem Fluss von 0,9 ml/Min. und 30°C.

[0764] SEC (Größenausschlusschromatographie) an einer Säule des Typs Waters insulin HMWP, 300 × 7,8 mm, eluiert durch 15:20:65 Essigsäure:Acetonitril:Arginin 1 g/l mit einem Fluss von 1 ml/Min. und bei Umgebungstemperatur.

% gebildet/Jahr	RPC			SEC
	hphil	hphob1	hphob2	Dimer
45°C	20,4	43,8	17,5	21,2
37°C	9,88	19,5	4,68	6,24
30°C	4,07	4,42	1,65	2,17
25°C	2,60	6,14	0,78	1,09
15°C	1,02	1,28	0,38	0,28
5° vorhergesagt	(0,293)	(0,336)	(0,062)	(0,048)

Arrhenius-Diagramm



Beispiel 1015

[0765] Chemische Stabilität von Insulin, das mit der Verbindung von Beispiel 461, [3-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)phenoxy]essigsäure formuliert wurde:

[0766] **Fig. 13.** Umkehrphasenchromatographie von formuliertem Humaninsulin mit zugesetzten 3 Liganden (#) und 3 Zn²⁺ pro Hexamer zu Beginn und nach Lagerung für eine Dauer von 2 Wochen, 37°C: Konservierungsmittel vor 20 Min., „hydrophile Derivative“ (Desamidoinsuline) 20 Min. zum Haupttopinsulin, „hydrophobe Derivative 1“ Haupttop bei 64 Min., und „hydrophobe Derivative 2“ (Insulindimere) nach 64 Min.

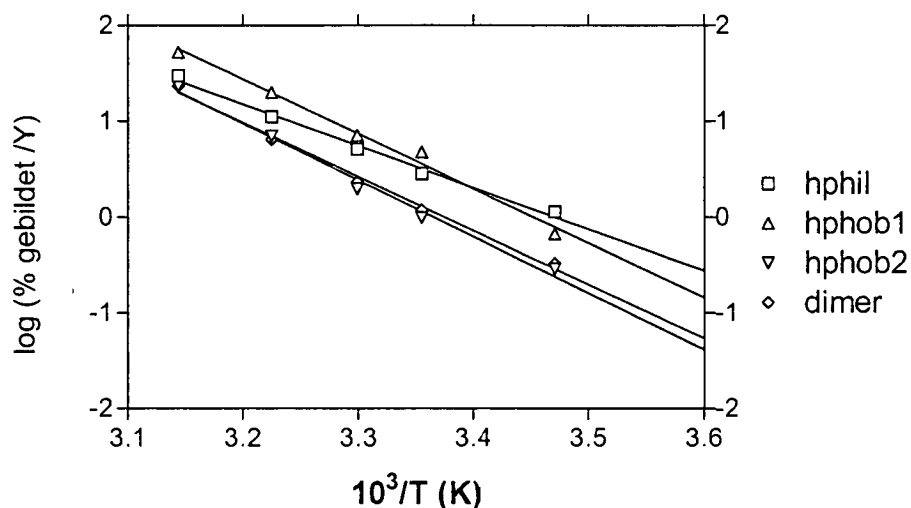
[0767] Eine Lagerung in HPLC-Fläschchen mit 1 ml bei 45°C (5 t), 37°C (2 w), 30°C (6 w), 25°C (10 w), 15°C (30 w) ergab etwa dieselbe Zunahme von 0,7% hfil, 0,6% hfob1, 0,3% hfob2 und 0,3% Dimerlösung, was einem Q₁₀ von 3 unter 30°C und 4 bei höherer Temperatur für den Bezug entspricht.

[0768] RPC (Umkehrphasenchromatographie) an einer Säule des Typs Waters SymmetryShield RP₈, 150 × 4,6 mm und 3,5 µm, eluiert durch A: 0,2 M Natriumsulfat + 0,04 M Natriumphosphat pH 7,2 + 10% Acetonitril und isokratisch (i) oder einem Gradient (g) von B: 70% Acetonitril [Minuten/%B(i/g): 0/19, 21/24(i) (plötzliche Änderung), 51/24(1), 81/39(g), 81,1/0(i), 82,3/19(i)] mit einem Fluss von 0,9 ml/Min. und 30°C.

[0769] SEC (Größenausschlusschromatographie) an einer Säule des Typs Waters insulin HMWP, 300 × 7,8 mm, eluiert durch 15:20:65 Essigsäure:Acetonitril:Arginin 1 g/l mit einem Fluss von 1 ml/Min. und bei Umgebungstemperatur.

% gebildet/Jahr	RPC			SEC
	hphil	hphob1	hphob2	dimer
45°C	29,9	52,6	23,4	23,4
37°C	11,2	20,0	7,02	6,50
30°C	5,12	7,11	1,99	2,34
25°C	2,86	4,78	0,99	1,20
15°C	1,14	0,67	0,29	0,33
5° vorhergesagt	(0,287)	(0,153)	(0,044)	(0,057)

Arrhenius-Diagramm



Beispiel 1016

[0770] Chemische Stabilität von Insulin, das mit der Verbindung von Beispiel 70, 5-(4-Diethylaminobenzyliden)thiazolidin-2,4-dion formuliert wurde:

[0771] [Fig. 14](#). Umkehrphasenchromatographie von formuliertem Humaninsulin mit zugesetzten 3 Liganden (#) und 3 Zn²⁺ pro Hexamer zu Beginn und nach Lagerung für eine Dauer von 2 Wochen, 37°C: Konservierungsmittel vor 20 Min., „hydrophile Derivative“ (Desamidoinsuline) 20 Min. zum Haupttopinsulin, „hydrophobe Derivative 1“ Haupttop bei 64 Min., und „hydrophobe Derivative 2“ (Insulindimere) nach 64 Min.

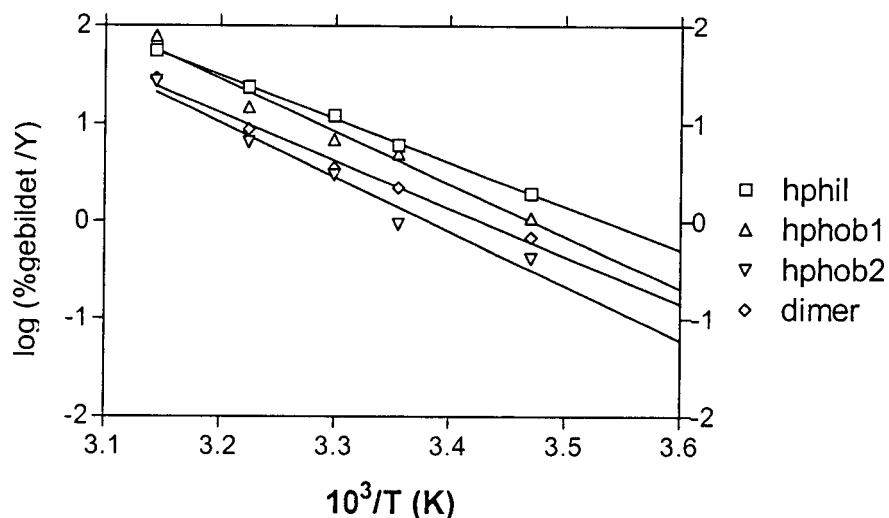
[0772] Eine Lagerung in HPLC-Fläschchen mit 1 ml bei 45°C (5 t), 37°C (2 w), 30°C (6 w), 25°C (10 w), 15°C (30 w) ergab etwa dieselbe Zunahme von 0,7% hfil, 0,6% hfob1, 0,3% hfob2 und 0,3% Dimerlösung, was einem Q₁₀ von 3 unter 30°C und 4 bei höherer Temperatur für den Bezug entspricht.

[0773] RPC (Umkehrphasenchromatographie) an einer Säule des Typs Waters SymmetryShield RP₈, 150 × 4,6 mm und 3,5 µm, eluiert durch A: 0,2 M Natriumsulfat + 0,04 M Natriumphosphat pH 7,2 + 10% Acetonitril und isokratisch (i) oder einem Gradient (g) von B: 70% Acetonitril [Minuten/%B(i/g): 0/19, 21/24(i) (plötzliche Änderung), 51/24(i), 81/39(g), 81,1/0(i), 82,3/19(i)] mit einem Fluss von 0,9 ml/Min. und 30°C.

[0774] SEC (Größenausschlusschromatographie) an einer Säule des Typs Waters insulin HMWP, 300 × 7,8 mm, eluiert durch 15:20:65 Essigsäure:Acetonitril:Arginin 1 g/l mit einem Fluss von 1 ml/Min. und bei Umgebungstemperatur.

% gebildet/Jahr	RPC			SEC
	hphil	hphob1	hphob2	dimer
45°C	56,2	78,8	27,0	29,2
37°C	23,7	14,8	6,50	8,84
30°C	12,1	6,94	3,03	3,55
25°C	6,08	4,99	0,94	2,24
15°C	1,95	1,09	0,42	0,69
5° vorhergesagt	(0,54)	(0,22)	(0,064)	(0,15)

Arrhenius-Diagramm



ANALYSE VERFAHREN

Assays zum Quantifizieren der Bindungsaffinität von Liganden an die Metallstelle der Insulin-R₆-Hexamere:

4H3N-Assay:

[0775] Die Bindungsaffinität von Liganden an die Metallstelle von Insulin-R₆-Hexameren wird in einem Verlagerungstests auf UV/Vis-Basis gemessen. Das UV/Vis-Spektrum von 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure (4H3N), bei welcher es sich um einen bekannten Liganden für die Metallstelle von Insulin-R₆ handelt, zeigt eine Verschiebung im Absorptionsmaximum durch Verlagerung von der Metallstelle zu der Lösung (Huang et al., 1997, Biochemistry 36, 9878–9888). Eine Titration eines Liganden zu einer Lösung von Insulin-R₆-Hexameren mit an der Metallstelle angebrachter 4H3N ermöglicht die Bestimmung der Bindungsaffinität nach der Absorptionsreduktion bei 444 nm.

[0776] Eine Stammlösung mit der folgenden Zusammensetzung 0,2 mM Humaninsulin, 0,067 mM Zn-Acetat, 40 mM Phenol, 0,101 mM 4H3N wird in einem Quantum von 10 ml wie nachstehend beschrieben hergestellt. Der Puffer ist immer 50 mM Tris-Puffer, eingestellt auf pH = 8,0 mit NaOH/ClO₄⁻.

1000 µl 2,0 mM Humaninsulin in Puffer

66,7 µl 10 mM Zn-Acetat in Puffer

800 µl 500 mM Phenol in H₂O

201 µl 4H3N in H₂O

7,93 ml Puffer

[0777] Der Ligand wird in DMSO auf einer Konzentration von 20 mM gelöst.

[0778] Die Ligandlösung wird in eine 2 ml Stammlösung enthaltende Küvette titriert, und nach jeder Zugabe wird das UV/Vis-Spektrum gemessen. Die Titrationspunkte sind in nachstehender Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3

Ligandzugabe (µl)	Ligandkonz. (mM)	Verdünnungsfaktor
1	0,010	1,0005
1	0,020	1,0010
1	0,030	1,0015
2	0,050	1,0025
5	0,100	1,0050
10	0,198	1,0100
20	0,392	1,0200
20	0,583	1,0300
20	0,769	1,0400
20	0,952	1,0500

[0779] Das UV/Vis-Spektrum, das aus der Titration der Verbindung 3-Hydroxy-2-naphthoesäure resultiert, ist in [Fig. 5](#) dargestellt. Eingefügt in der oberen rechten Ecke ist die Absorption bei 444 nm gg. die Ligandkonzentration.

[0780] Die folgende Gleichung wird mit diesen Datenpunkten abgeglichen, um die beiden Parameter $K_D(\text{beob})$, die beobachtete Dissoziationskonstante, und abs_{max} , die Absorption bei maximaler Ligandkonzentration, zu bestimmen.

$$\text{abs}([\text{ligand}]_{\text{frei}}) = (\text{abs}_{\text{max}} \cdot [\text{ligand}]_{\text{frei}}) / (K_D(\text{beob}) + [\text{ligand}]_{\text{frei}})$$

[0781] Die beobachtete Dissoziationskonstante wird umgerechnet, um die scheinbare Dissoziationskonstante zu erhalten.

$$K_D(\text{scheinb}) = K_D(\text{beob}) / (1 + [4\text{H3N}] / K_{4\text{H3N}})$$

[0782] Der Wert von $K_{4\text{H3N}} = 50 \mu\text{M}$ ist aus Huang et al., 1997, Biochemistry 36, 9378–9888 entnommen.

TZD-Assay:

[0783] Die Bindungsaffinität von Liganden an der Metallstelle von Insulin- R_6 -Hexameren wurde in einem Verlagerungsassay auf Fluoreszenz-Basis gemessen. Die Fluoreszenz von 5-(4-Dimethylaminobenzyliden)thiazolidin-2,4-dion (TZD), bei welchem es sich um einen Liganden für die Metallstellen von Insulin- R_6 handelt, wird durch Verlagerung von der Metallstelle zu der Lösung gequenchet. Eine Titration eines Liganden in eine Stammlösung von Insulin- R_6 -Hexameren mit dieser in der Metallstelle angebrachten Verbindung ermöglicht die Bestimmung der Bindungsaffinität, indem die Fluoreszenz bei 455 nm durch Anregung bei 410 nm gemessen wird

Herstellung

[0784] Stammlösung: 0,02 mM Humaninsulin, 0,007 mM Zn-Acetat, 40 mM Phenol, 0,01 mM TZD in 50 mM Tris-Puffer, eingestellt auf pH = 8,0 mit NaOH/ ClO_4^- .

[0785] Der Ligand wird in DMSO auf eine Konzentration von 5 mM gelöst und aliquoten Teilen der Stammlösung auf eine Endkonzentration von 0–250 μM zugesetzt.

Messungen

[0786] Fluoreszenzmessungen wurden an einem Spektrofluorometer des Typs Perkin Elmer LS50B durchgeführt. Die Hauptabsorptionsbande wurde bei 410 nm angeregt, und die Emission wurde bei 455 nm detektiert. Die Auflösung betrug 10 nm und 2,5 nm für die Anregung bzw. die Emission.

Datenanalyse

[0787] Diese Gleichung ist mit den Datenpunkten abgeglichen

$$\Delta F(455 \text{ nm})) = \Delta F_{\max} \cdot [\text{ligand}]_{\text{frei}} / (K_D(\text{scheinb}) \cdot (1 + [\text{TZD}] / K_{\text{TZD}}) + [\text{ligand}]_{\text{frei}}))$$

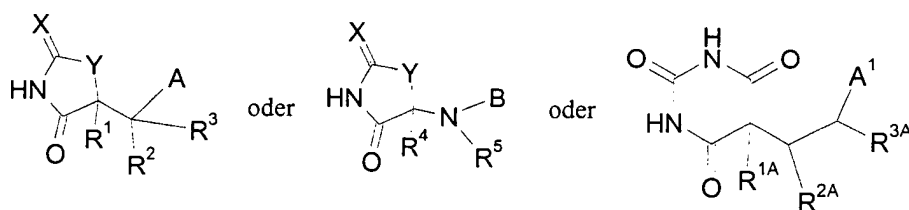
$K_D(\text{scheinb})$ ist die scheinbare Dissoziationskonstante, und $F_{\max}$ ist die Fluoreszenz bei maximaler Ligandkonzentration. Der Wert von K_{TZD} wird separat auf 230 mM gemessen.

[0788] Zwei unterschiedliche Abgleichvorgehensweisen können verwendet werden. Eine, in welcher beide Parameter $K_D(\text{scheinb})$ und $F_{\max}$ zum besten Abgleich mit den Daten eingestellt werden, und eine zweite, in welcher der Wert von $F_{\max}$ festgelegt ($F_{\max} = 1$) und nur $K_D(\text{scheinb})$ eingestellt wird. Die Daten werden aus der zweiten Abgleichvorgehensweise erhalten. Das Solver-Modul von Microsoft Excel kann zum Erzeugen der Abgleiche von diesen Datenpunkten verwendet werden.

Patentansprüche

1. Arzneimittel, umfassend Insulin und einen zinkbindenden Liganden, der reversibel an eine $\text{His}^{\text{B10}}\text{-Zn}^{2+}$ -Stelle eines Insulinhexamers bindet, wobei der Ligand ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Benzotriazolen, 3-Hydroxy-2-naphthoesäuren, Salicylsäuren, Tetrazolen, Thiazolidindionen, 5-Mercaptotetrazolen oder 4-Cyano-1,2,3-triazolen, oder einem Enantiomeren, Diastereomeren, einschließlich eines racemischen Gemischs, Tautomeren, sowie einem Salz davon mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder Base.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, wobei der zinkbindende Ligand



wobei

X = O, =S oder =NH ist,

-S-, -O- oder -NH- ist,

R^1 , R^{1A} und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$,

R^2 und R^{2A} Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder Aryl sind, R^1 und R^2 wahlweise unter Bildung einer Doppelbindung kombiniert werden können, R^{1A} und R^{2A} wahlweise unter Bildung einer Doppelbindung kombiniert werden können,

R^3 , R^{3A} und R^5 unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Aryl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{16} , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder $\text{-C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$,

A, A^1 und B unabhängig ausgewählt sind aus $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Aryl, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $\text{-NR}^{11}\text{-aryl}$, Aryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$ oder Heteroaryl, wobei das Alkyl oder Alkenyl wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^6 und das Aryl oder Heteroaryl wahlweise substituiert ist mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} ,

A und R^3 durch eine oder zwei Valenzbindungen verbunden sein können, B und R^5 durch eine oder zwei Valenzbindungen verbunden sein können, R^6 unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -CN, -CF_3 , -OCF_3 , Aryl, -COOH und -NH_2 ,

R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, -CN, $\text{-CH}_2\text{CN}$, -CHF_2 , -CF_3 , -OCF_3 , -OCHF_2 , $\text{-OCH}_2\text{CF}_3$, $\text{-OCF}_2\text{CHF}_2$, $\text{-S(O)}_2\text{CF}_3$, $\text{-OS(O)}_2\text{CF}_3$, -SCF_3 , -NO_2 , -OR^{11} , $\text{-NR}^{11}\text{R}^{12}$, -SR^{11} , $\text{-NR}^{11}\text{S(O)}_2\text{R}^{12}$, $\text{-S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{-S(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, S(O)R^{11} , $\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$, $\text{OS(O)}_2\text{R}^{11}$, $\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{-OC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{-NR}^{11}\text{C(O)R}^{12}$, $\text{-CH}_2\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{-OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{-CH}_2\text{OR}^{11}$, $\text{-CH}_2\text{OC(O)R}^{11}$, $\text{-CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, -OC(O)R^{11} , $\text{-OC-C}_1\text{-C}_{15}\text{-Alkyl-C(O)OR}^{11}$, $\text{-OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-OR}^{11}$, $\text{-SC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C(O)OR}^{11}$, $\text{-C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C(=O)OR}^{11}$, $\text{-NR}^{11}\text{-C(=O)-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C(=O)OR}^{11}$, $\text{-NR}^{11}\text{-C(=O)-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C(=O)OR}^{11}$, -C(O)OR^{11} , C(O)R^{11} oder $\text{-C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C(=O)R}^{11}$, =O oder $\text{-C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$,

- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ oder $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkynyl}$, wobei jedes davon wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{13} ,

- Aryl, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Aroyl, Arylsulfanyl, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Aryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$, Aryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$, Aryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkynyl}$, Heteroaryl, Heteroaryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Heteroaryl- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$, Heteroa-

ryl-C₂-C₆-alkinyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl,

wobei jede cyclische Einheit davon wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹⁴,

R¹¹ und R¹² unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, OH, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl oder Aryl, wobei die Alkylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R¹⁵, und die Arylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R¹⁶; R¹¹ und R¹², falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind einen 2- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring mit dem Stickstoffatom bilden können, wobei der heterocyclische Ring wahlweise ein oder zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wahlweise eine oder zwei Doppelbindungen enthält,

R¹³ unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR¹¹, -C(O)OR¹¹, -NR¹¹R¹² und -C(O)NR¹¹R¹², R¹⁴ unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -C(O)OR¹¹, -CH₂C(O)OR¹¹, -CH₂OR¹¹, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹ Aryl und C₁-C₆-Alkyl,

R¹⁵ unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -CN, -CF₃, =O, -OCF₃, -OC₁-C₆-Alkyl, -C(O)OC₁-C₆-Alkyl, -COOH und -NH₂,

R¹⁶ unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, -C(O)OC₁-C₆-Alkyl, -COOH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OH, -OC₁-C₆-Alkyl, -NH₂, C(=O) oder C₁-C₆-Alkyl, oder ein beliebiges Enantiomer, Diastereomer, einschließlich eines racemischen Gemischs, Tautomer, sowie ein Salz davon mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder Base ist.

3. Arzneimittel nach Anspruch 2, wobei X =O oder =S ist.

4. Arzneimittel nach Anspruch 3, wobei X =O ist.

5. Arzneimittel nach Anspruch 3, wobei X =S ist.

6. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 2 bis 5, wobei Y -O- oder -S- ist.

7. Arzneimittel nach Anspruch 6, wobei Y -O- ist.

8. Arzneimittel nach Anspruch 6, wobei Y -NH- ist.

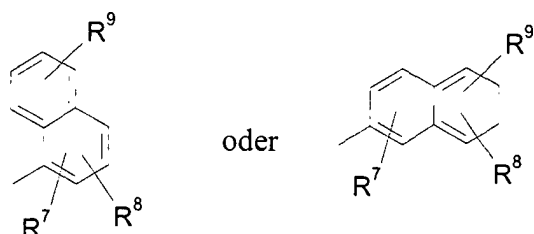
9. Arzneimittel nach Anspruch 6, wobei Y -S- ist.

10. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 2 bis 9, wobei A Aryl ist, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰, die gleich oder verschieden sein können.

11. Arzneimittel nach Anspruch 10, wobei A ausgewählt ist aus ArG1, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰, die gleich oder verschieden sein können.

12. Arzneimittel nach Anspruch 11, wobei A Phenyl oder Naphthyl ist, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰, die gleich oder verschieden sein können.

13. Arzneimittel nach Anspruch 12, wobei A



ist.

14. Arzneimittel nach Anspruch 12, wobei A Phenyl ist

15. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 2 bis 9, wobei A Heteroaryl ist, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰, die gleich oder verschieden sein können.

16. Arzneimittel nach Anspruch 15, wobei A ausgewählt ist aus Het1, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 , und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

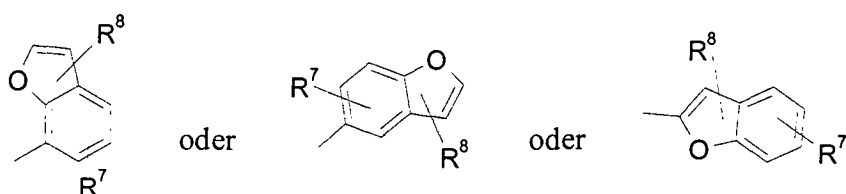
17. Arzneimittel nach Anspruch 16, wobei A ausgewählt ist aus Het2, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 , und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

18. Arzneimittel nach Anspruch 17, wobei A ausgewählt ist aus Het3, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 , und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

19. Arzneimittel nach Anspruch 18, wobei A ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Indolyl, Benzofuranyl, Chinolyl, Furyl, Thienyl oder Pyrrolyl, wobei jedes Heteroaryl wahlweise substituiert sein kann mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 , und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

20. Arzneimittel nach Anspruch 18, wobei A Benzofuranyl ist, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 , und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

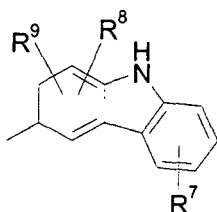
21. Arzneimittel nach Anspruch 20, wobei A



ist.

22. Arzneimittel nach Anspruch 18, wobei A Carbazolyl ist, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 , und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

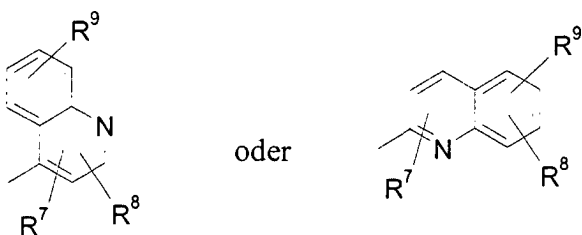
23. Arzneimittel nach Anspruch 22, wobei A



ist.

24. Arzneimittel nach Anspruch 18, wobei A Chinolyl ist, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 , und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

25. Arzneimittel nach Anspruch 24, wobei A

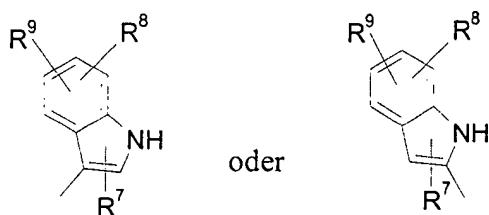


ist.

26. Arzneimittel nach Anspruch 18, wobei A Indolyl ist, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten

R^7 , R^8 , R^9 , und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

27. Arzneimittel nach Anspruch 26, wobei A



ist.

28. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 2 bis 27, wobei R^1 Wasserstoff ist.

29. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 2 bis 28, wobei R^2 Wasserstoff ist.

30. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 2 bis 27, wobei R^1 und R^2 unter Bildung einer Doppelbindung kombiniert sind.

31. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 2 bis 30, wobei R^3 C_1 - C_6 -Alkyl, Halogen oder $C(O)NR^{16}R^{17}$ ist.

32. Arzneimittel nach Anspruch 31, wobei R^3 C_1 - C_6 -alkyl oder $C(O)NR^{16}R^{17}$ ist.

33. Arzneimittel nach Anspruch 32, wobei R^3 Methyl ist.

34. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 2 bis 9, wobei B Phenyl ist, wahlweise substituiert mit bis zu vier Substituenten R^7 , R^8 , R^9 , und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können.

35. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 2 bis 9 oder 34, wobei R^4 Wasserstoff ist.

36. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 2 bis 9 oder 34 bis 35, wobei R^5 Wasserstoff ist.

37. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 2 bis 36, wobei R^6 Aryl ist.

38. Arzneimittel nach Anspruch 37, wobei R^6 Phenyl ist.

39. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 2 bis 38, wobei R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff Halogen, NO_2 , $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, SR^{11} , $-NR^{11}S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-OS(O)_2R^{11}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-CH_2OR^{11}$, $-CH_2OC(O)R^{11}$, $-CH_2NR^{11}R^{12}$, $-OC(O)R^{11}$, $-OC_1-C_6-Alkyl-C(O)OR^{11}$, $-OC_1-C_6-Alkyl-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OC_1-C_6-Alkyl-OR^{11}$, $-SC_1-C_6-Alkyl-C(O)OR^{11}$, $-C_2-C_6-Alkenyl-C(=O)OR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$ oder $-C_2-C_6-Alkenyl-C(=O)R^{11}$,
- C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkynyl, wobei jedes davon wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{13} ,
- Aryl, Aryloxy, Aroyl, Arylsulfanyl, Aryl- C_1 - C_6 -alkoxy, Aryl- C_1 - C_6 -alkyl, Aryl- C_2 - C_6 -alkenyl, Aroyl- C_2 - C_6 -alkenyl, Aryl- C_2 - C_6 -alkynyl, Heteroaryl, Heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl, wobei jede der cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{14} ,

40. Arzneimittel nach Anspruch 39, wobei R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, $-NO_2$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-OS(O)_2R^{11}$, $-CH_2OC(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-OC_1-C_6-Alkyl-C(O)OR^{11}$, $-OC_1-C_6-Alkyl-OR^{11}$, $-SC_1-C_6-Alkyl-C(O)OR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$ oder $-C_2-C_6-Alkenyl-C(=O)R^{11}$,
- C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkenyl, wobei jedes davon wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{13} ,
- Aryl, Aryloxy, Aroyl, Aryl- C_1 - C_6 -alkoxy, Aryl- C_1 - C_6 -alkyl, Heteroaryl, wobei jede der cyclischen Einheiten davon wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{14} .

41. Arzneimittel nach Anspruch 40, wobei R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-OR}^{11}$, $-\text{SC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ oder $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkenyl-C}(\text{=O})\text{R}^{11}$,
 - $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, wobei jedes davon wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{13} ,
 - Aryl, Aryloxy, Aryl, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Heteroaryl,
- wobei jede der cyclischen Einheiten davon wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{14} .

42. Arzneimittel nach Anspruch 41, wobei R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$,
 - $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, wobei jedes davon wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{13} ,
 - Aryl, Aryloxy, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$,
- wobei jede der cyclischen Einheiten davon wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{14} .

43. Arzneimittel nach Anspruch 42, wobei R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$,
 - $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, wobei jedes davon wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{13} ,
 - ArG1, ArG1oxy, ArG1- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$,
- wobei jede der cyclischen Einheiten davon wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{14} .

44. Arzneimittel nach Anspruch 43, wobei R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig ausgewählt sind aus

- Wasserstoff, Halogen, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$,
- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, das wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{13} ,
- Phenyl, Phenylloxy, Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$, wobei jede der cyclischen Einheiten wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^{14} .

45. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 2 bis 44, wobei R^{11} und R^{12} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkyl}$, Aryl oder Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, wobei die Alkylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{15} , und die Arylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{16} ; R^{11} und R^{12} , falls sie am selben Stickstoffatom angelagert sind, einen 3- bis 8-gliedrigen, heterocyclischen Ring mit dem Stickstoffatom bilden können, wobei der heterocyclische Ring wahlweise ein oder zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wahlweise eine oder zwei Doppelbindungen enthält.

46. Arzneimittel nach Anspruch 45, wobei R^{11} und R^{12} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkyl}$, Aryl oder Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, wobei die Alkylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{15} , und die Arylgruppen wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{16} .

47. Arzneimittel nach Anspruch 46, wobei R^{11} und R^{12} unabhängig ausgewählt sind aus Phenyl oder Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$.

48. Arzneimittel nach Anspruch 46, wobei einer oder beide der Reste R^{11} und R^{12} Methyl sind.

49. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 2 bis 48, wobei R^{13} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, CF_3 , OR^{11} oder $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$.

50. Arzneimittel nach Anspruch 49, wobei R^{13} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen oder OR^{11} .

51. Arzneimittel nach Anspruch 50, wobei R^{13} OR^{11} ist.

52. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 2 bis 51, wobei R^{14} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{11}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$.

53. Arzneimittel nach Anspruch 52 wobei R^{14} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-C(O)OR^{11}$ oder $-OR^{11}$.
54. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 2 bis 53, wobei R^{15} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-C(O)OC_1-C_6$ -alkyl und $-COOH$.
55. Arzneimittel nach Anspruch 54, wobei R^{15} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen oder $-C(O)OC_1-C_6$ -alkyl.
56. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 2 bis 55, wobei R^{16} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-C(O)OC_1-C_6$ -Alkyl, $-COOH$, $-NO_2$, $-OC_1-C_6$ -Alkyl, $-NH_2$, $C(=O)$ oder C_1-C_6 -Alkyl.
57. Arzneimittel nach Anspruch 56, wobei R^{16} unabhängig ausgewählt ist aus Halogen, $-C(O)OC_1-C_6$ -Alkyl, $-COOH$, $-NO_2$, oder C_1-C_6 -Alkyl.
58. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 57, wobei das Insulin ein schnell wirkendes Insulin ist.
59. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 58, wobei das Insulin ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Humaninsulin, einem Analogon davon, einem Derivat davon und Kombinationen von beliebigen derselben.
60. Arzneimittel nach Anspruch 59, wobei das Insulin ein Analogon von Humaninsulin ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus
i. einem Analogon, wobei Position B28 Asp, Lys, Leu, Val oder Ala ist und Position B29 Lys oder Pro ist; und
ii. des(B28-B30)-, des(B27)- oder des(B30)-Humaninsulin.
61. Arzneimittel nach Anspruch 60, wobei das Insulin ein Analogon von Humaninsulin ist, wobei Position B28 Asp oder Lys ist und Position B29 Lys oder Pro ist.
62. Arzneimittel nach Anspruch 60, wobei das Insulin des(B30)-Humaninsulin ist.
63. Arzneimittel nach Anspruch 60, wobei das Insulin ein Analogon von Humaninsulin ist, wobei Position B3 Lys ist und Position B29 Glu oder Asp ist.
64. Arzneimittel nach Anspruch 59, wobei das Insulin ein Derivat von Humaninsulin mit einem oder mehreren lipophilen Substituenten ist.
65. Arzneimittel nach Anspruch 64, wobei das Insulinderivat ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus B29-N^ε-Myristoyl-des(B30)-Humaninsulin, B29-N^ε-Palmitoyl-des(B30)-Humaninsulin, B29-N^ε-Myristoyl-Humaninsulin, B29-N^ε-Palmitoyl-Humaninsulin, B28-N^ε-Myristoyl-Lys^{B28}-Pro^{B29}-Humaninsulin, B28-N^ε-Palmitoyl-Lys^{B28} Pro^{B29}-Humaninsulin, B30-N^ε-Myristoyl-Thr^{B29}Lys^{B30}-Humaninsulin, B30-N^ε-Palmitoyl-Thr^{B29}Lys^{B30}-Humaninsulin, B29-N^ε-(N-Palmitoyl-γ-glutamyl)-des(B30)-Humaninsulin, B29-N^ε-(N-Lithocholyl-γ-glutamyl)-des(B30)-Humaninsulin, B29-N^ε-(ω-Carboxyheptadecanoyl)-des(B30)-Humaninsulin und B29-N^ε-(ω-Carboxyheptadecanoyl)-Humaninsulin.
66. Arzneimittel nach Anspruch 65, wobei das Insulinderivat B29-N^ε-Myristoyl-des(B30)-Humaninsulin ist.
67. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 66, umfassend 2–6 mol Zink²⁺-Ionen pro mol Insulin.
68. Arzneimittel nach Anspruch 67, umfassend 2–3 mol Zink²⁺-Ionen pro Mol Insulin.
69. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 68, ferner umfassend mindestens 3 Moleküle einer Phenolverbindung pro Insulinhexamer.
70. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 69, ferner umfassend ein Isotoniemittel.
71. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 70, ferner umfassend eine Puffersubstanz.
72. Verfahren zum Stabilisieren einer Insulinzusammensetzung, umfassend das Zusetzen eines zinkbin-

denden Liganden nach einem der Ansprüche 1 bis 57 zu der Insulinzusammensetzung.

Es folgen 8 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig 1

0,6 mM HI, 0,2 mM Zn^{2+} , 30 mM phenol,
1 μ M ThT, pH 7,5, 30 °C, 960 rpm

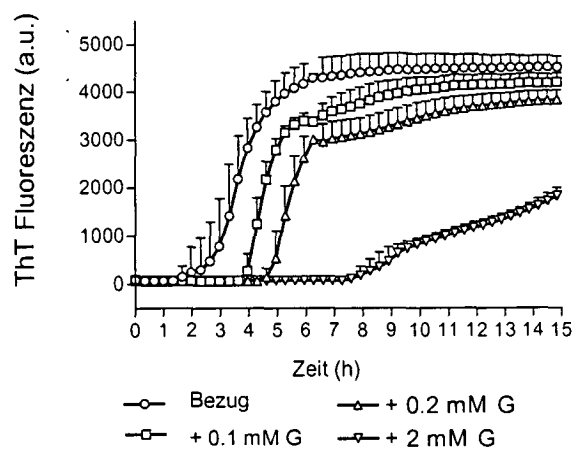


Fig 2

Aspartformulierung, 1 μ M, ThT, 30 °C, 960 rpm.

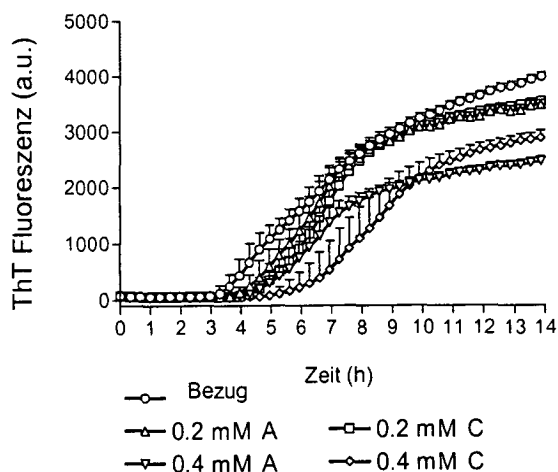


Fig 3

Aspartformulierung, 1 μ M, ThT, 30 °C, 960 rpm.

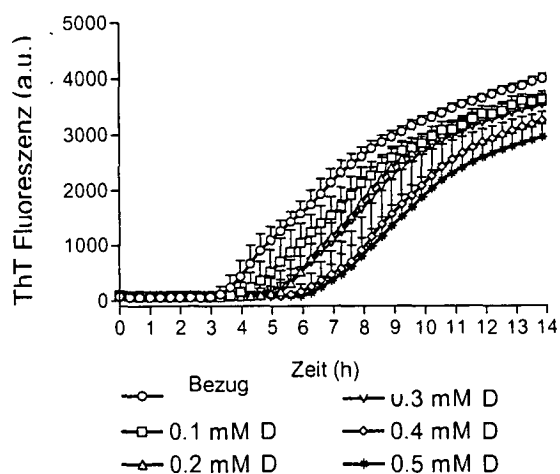


Fig 4

Aspartformulierung, 1 μ M, ThT, 30 °C, 960 rpm.

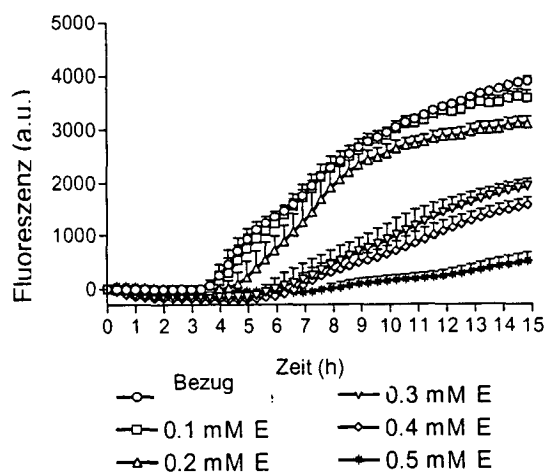
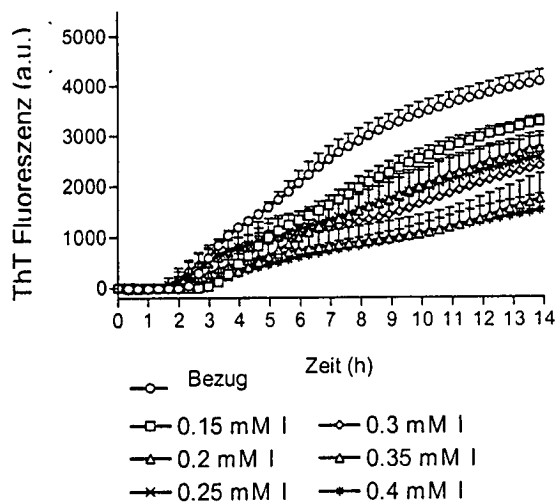
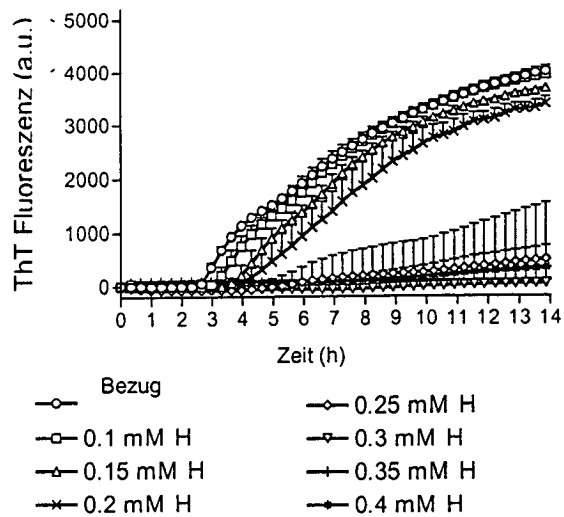


Fig 5

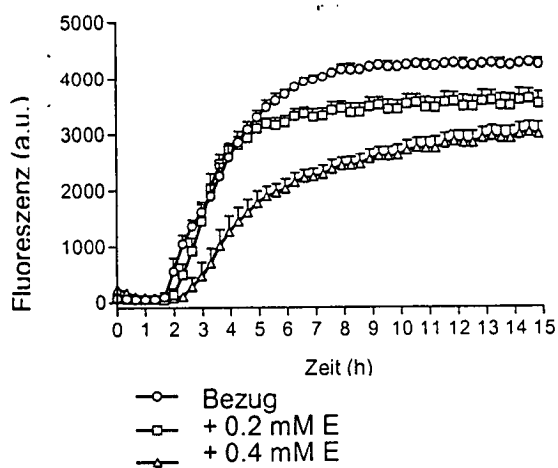
Aspartformulierung, 1 μ M, ThT, pH 8, 30°C
960 rpm.

**Fig 6**

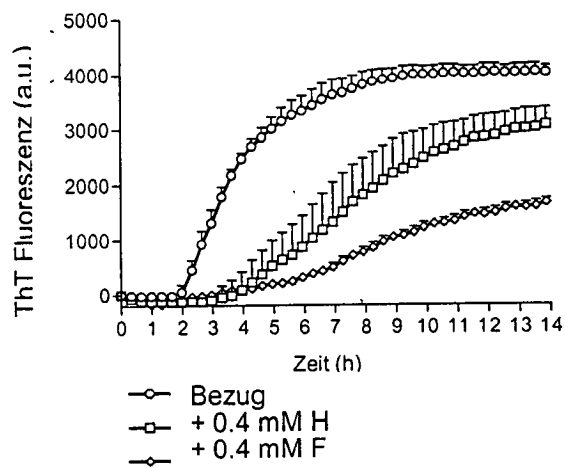
Aspartformulierung, 1 μ M, ThT, pH 8, 30°C
960 rpm.

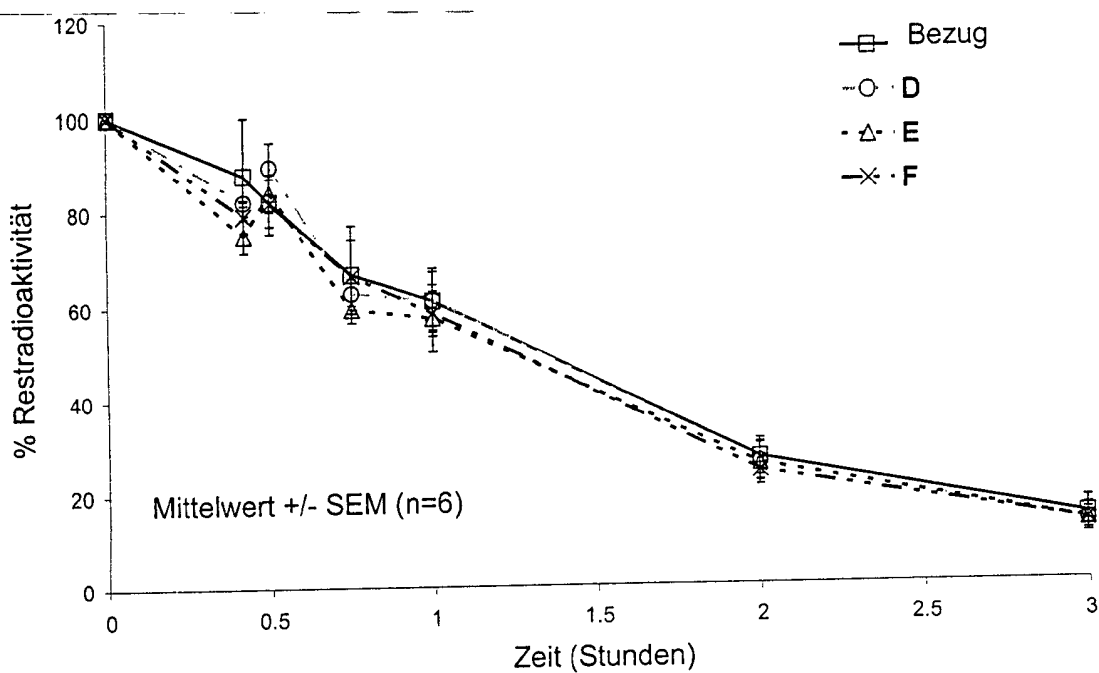
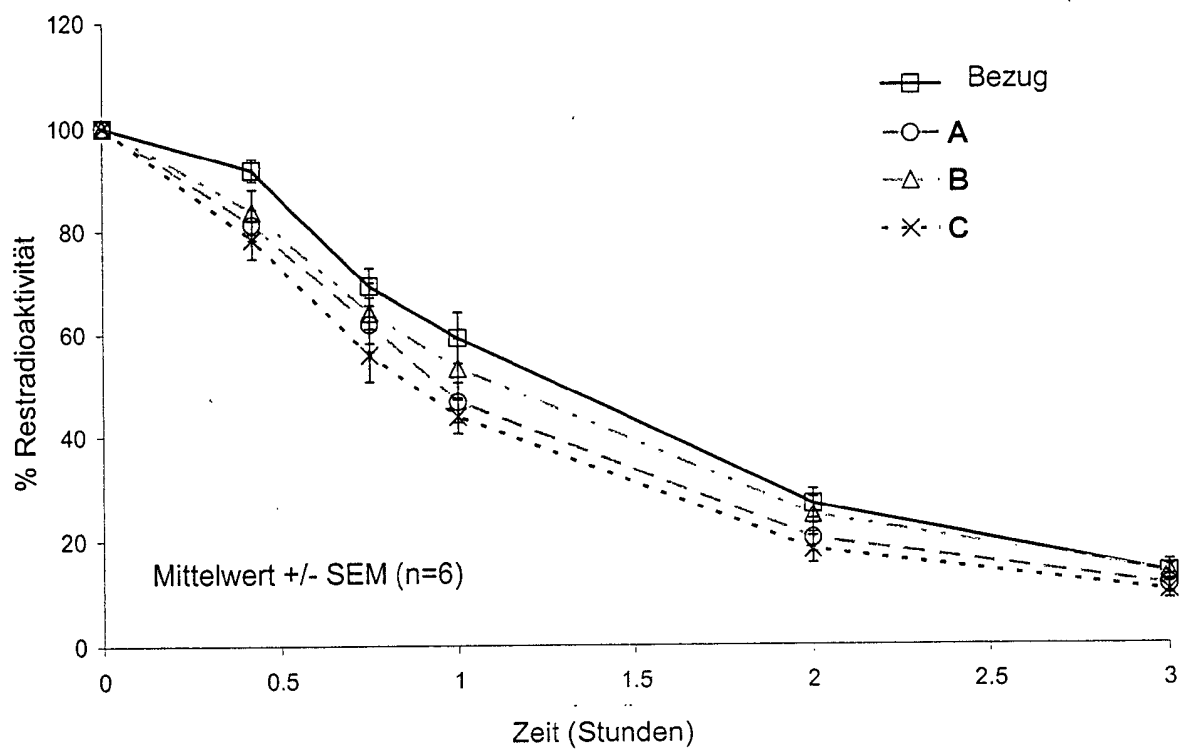
**Fig 7**

Aspartformulierung, 1 μ M, ThT, 37°C, 960 rpm.

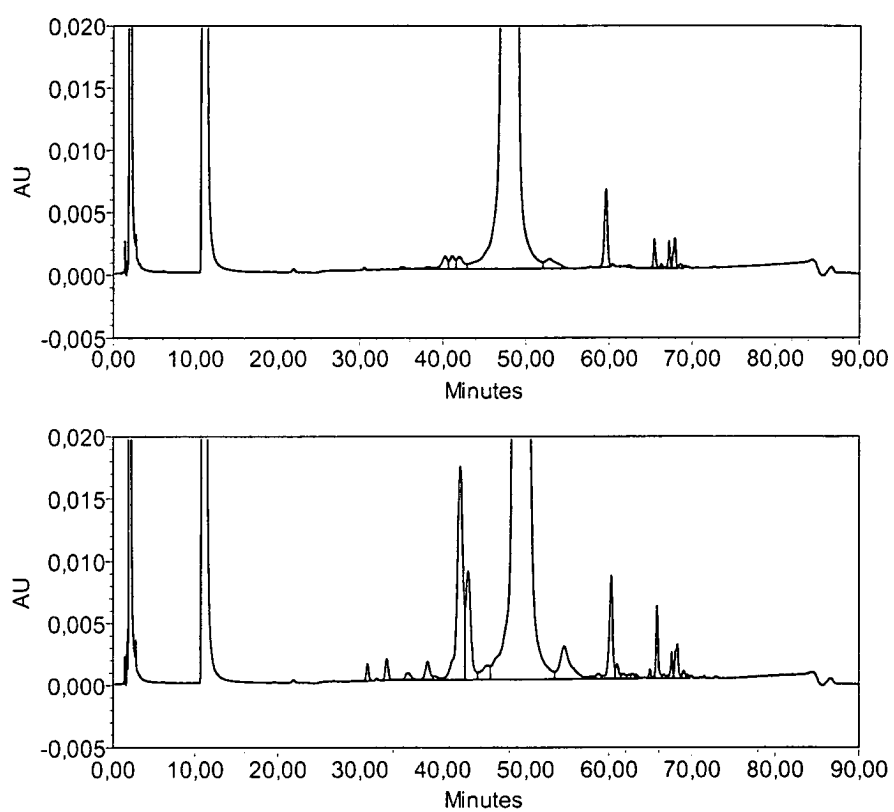
**Fig 8**

Aspartformulierung, 1 μ M, ThT, 37°C, 960 rpm.

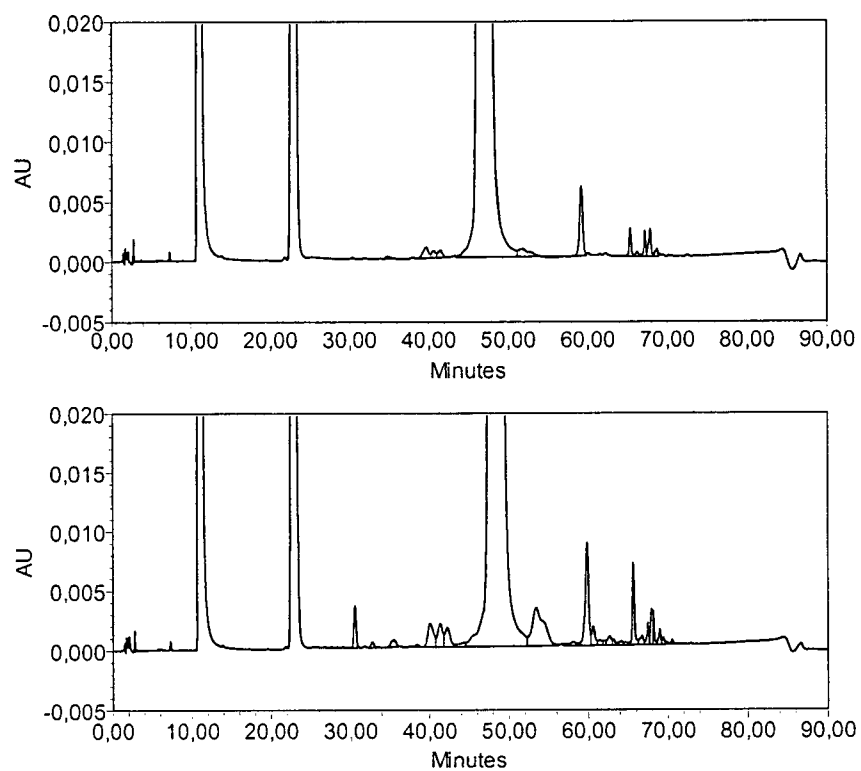




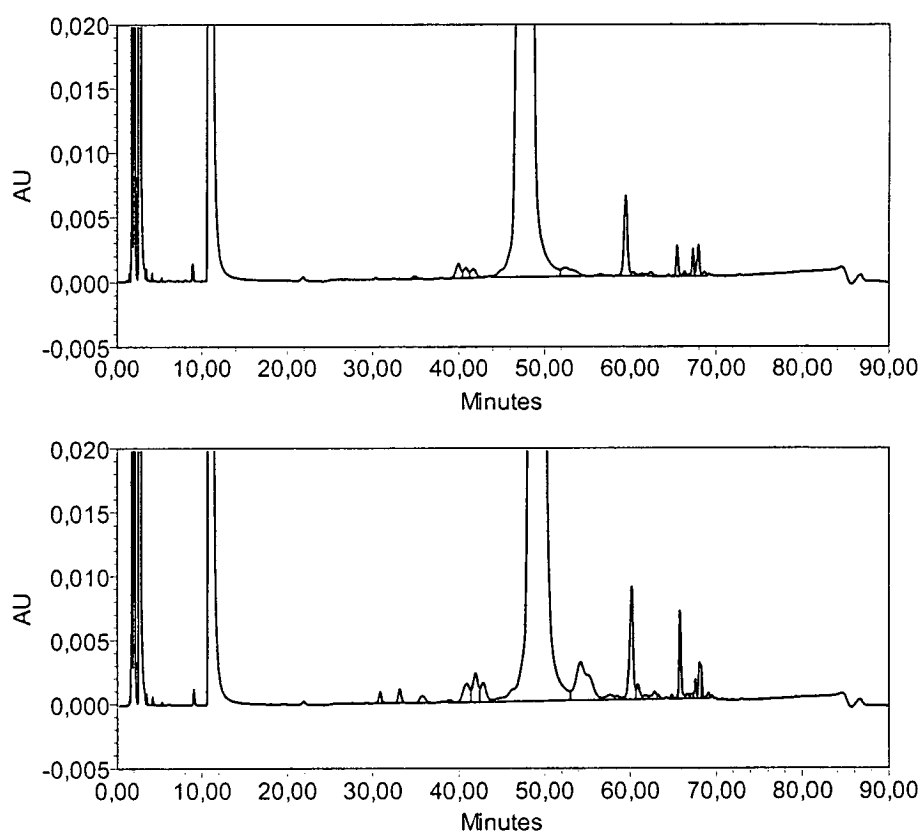
Figur 9



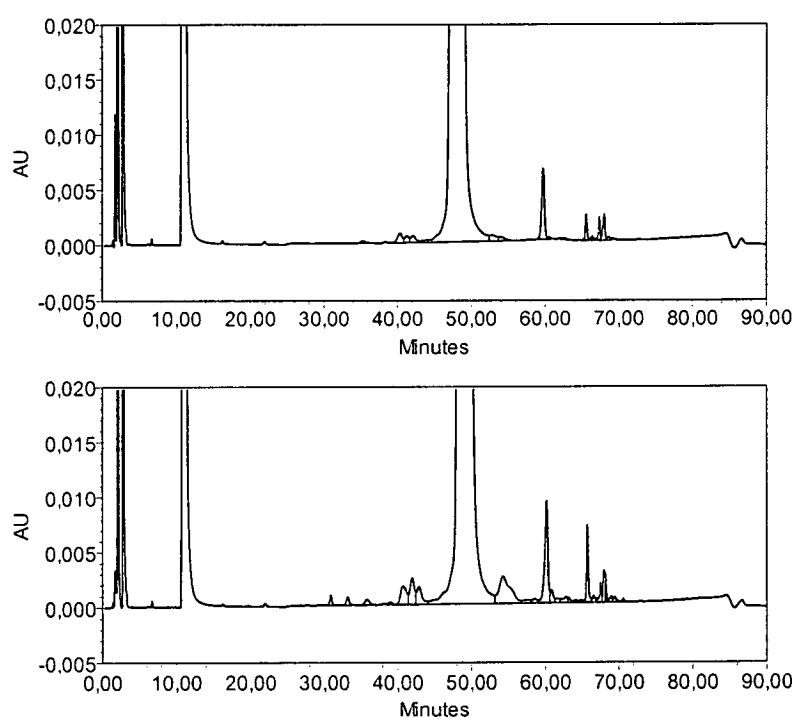
Figur 10



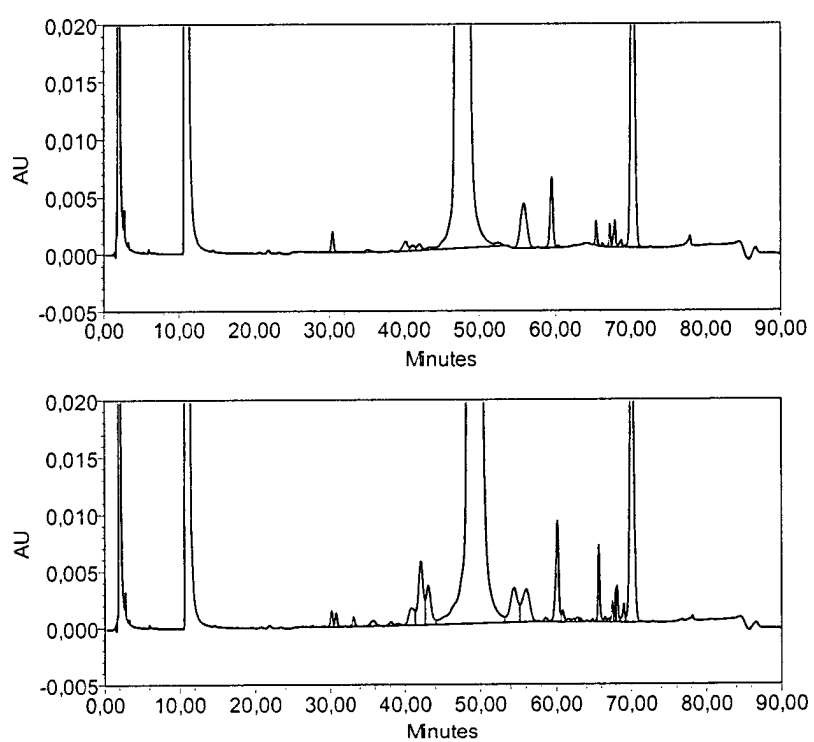
Figur 11



Figur 12



Figur 13



Figur 14