

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Dezember 2005 (29.12.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/123688 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 231/00**

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/003513

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. April 2005 (04.04.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 028 862.3 15. Juni 2004 (15.06.2004) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **DORSCH, Dieter**
[DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ram-
stadt (DE). **BURGDORF, Lars, Thore** [DE/DE];
Gabelsbergerstrasse 21, 60389 Frankfurt am Main (DE).
GERICKE, Rolf [DE/DE]; Mozartstrasse 19, 64342
Seeheim-Jugenheim (DE). **BEIER, Norbert** [DE/DE];
Maximilian-Kolbe-Strasse 11, 64354 Reinheim (DE).
MEDERSKI, Werner [DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1,
64673 Zwingenberg (DE). **LANG, Florian** [DE/DE]; Im
Rotbad 52, 72076 Tuebingen (DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

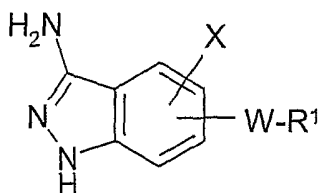
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 3-AMINOINDAZOLES

(54) Bezeichnung: 3-AMINOINDAZOLE



(57) Abstract: Novel 3-aminoindazoles of formula (I) are SGK-inhibitors and can be used for treating SGK-related diseases and illnesses such as diabetes, obesity, metabolic syndrome (dyslipidaemia), systemic and pulmonary hypertonia, cardiovascular diseases and renal diseases, and generally any type of fibroses and inflammatory processes.

(57) Zusammenfassung: Neue 3-Aminoindazole der Formel (I) sind SGK-Inhibitoren und können zur Behandlung von SGK-bedingten Krankheiten und Leiden wie Diabetes, Fettsucht, metabolisches Syndrom (Dyslipidämie), systemische und pulmonale Hypertonie, Herz-Kreislauf-erkrankungen und Nierenerkrankungen, allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen verwendet werden.

WO 2005/123688 A2

3-Aminoindazole

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

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

10 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen, insbesondere der zellvolumenregulierten humanen Kinase h-sgk (human serum and glucocorticoid dependent kinase oder SGK) eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen
15 enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen zur Behandlung SGK-bedingter Krankheiten.

20 Die SGK mit den Isoformen SGK-1, SGK-2 und SGK-3 sind eine Serin/Threonin-Proteinkinase Familie (WO 02/17893).
Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorzugsweise selektive Inhibitoren der SGK-1. Ferner können sie Inhibitoren der SGK-2 und/oder SGK-3 sein.

25 Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen, die die Signaltransduktion der SGK hemmen, regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von SGK-bedingten Krankheiten und
30 Leiden wie Diabetes (z.B. Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie), Fettsucht, metabolisches Syndrom (Dyslipidämie), systemische und pulmonale Hypertonie, Herzkreislauferkrankungen (z.B. kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz,
35 Arteriosklerose) und Nierenerkrankungen (z.B. Glomerulosklerose,

- 2 -

Nephrosklerose, Nephritis, Nephropathie, Störung der Elektrolyt-
ausscheidung), allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen
Prozessen (z.B. Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis,
Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis,
5 Strahlenfibrose, Sklerodermatitis, zystische Fibrose, Narbenbildung, Morbus
Alzheimer).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch das Wachstum von
Tumorzellen und Tumormetastasen hemmen und sind deshalb für die
10 Tumorthherapie geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur
Behandlung von Koagulopathien, wie z.B. Dysfibrinogenämie, Hypo-
prokonvertinämie, Hämophilie B, Stuart-Prower-Defekt, Prothrombin-
15 Komplex-Mangel, Verbrauchskoagulopathie, Hyperfibrinolyse,
Immunokoagulopathie oder komplexer Koagulopathien, wie auch bei
neuronaler Erregbarkeit, z.B. Epilepsie. Die erfindungsgemäßen
Verbindungen können auch bei der Behandlung eines Glaukoms oder
Katarakt therapeutisch eingesetzt werden.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden ferner Verwendung bei der
Behandlung bakterieller Infektionen sowie in einer antiinfektiösen Therapie.
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Steigerung der
Lernfähigkeit und Aufmerksamkeit therapeutisch eingesetzt werden.

25 Darüberhinaus wirken die erfindungsgemäßen Verbindungen der
Zellalterung entgegen und steigern somit die Lebenserwartung und die
Fitness im Alter.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden ferner Verwendung bei der
30 Behandlung von Tinnitus.

Die Identifikation von kleinen Verbindungen, die die Signaltransduktion der
SGK spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher
wünschenswert und ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

35

- 3 -

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

Insbesondere zeigen sie inhibierende Eigenschaften bei der SGK.

5

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

10
15

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

20
25

Zur Identifizierung eines Signalübertragungswegs und zum Nachweis von Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Signalübertragungswegen wurden von verschiedenen Wissenschaftlern geeignete Modelle oder Modellsysteme entwickelt, z.B. Zellkulturmodelle (z.B. Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) und Modelle transgener Tiere (z.B. White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Zur Bestimmung bestimmter Stufen in der Signalübertragungskaskade können wechselwirkende Verbindungen genutzt werden, um das Signal zu modulieren (z.B. Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Die erfindungsgemäßen Verbindungen

30

35

können auch als Reagenzien zur Testung kinaseabhängiger Signalübertragungswege in Tieren und/oder Zellkulturmodellen oder in den in dieser Anmeldung genannten klinischen Erkrankungen verwendet werden.

5

Die Messung der Kinaseaktivität ist eine dem Fachmann wohlbekannte Technik. Generische Testsysteme zur Bestimmung der Kinaseaktivität mit Substraten, z.B. Histon (z.B. Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, Seiten 333-338) oder dem basischen Myelinprotein sind in der Literatur beschrieben (z.B. Campos-González, R. und Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, Seite 14535).

10

Zur Identifikation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-Systeme zur Verfügung. Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) und dem FlashPlate-Assay wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit γ ATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

20

25

Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-AK bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemolumineszenz nachweisbar (Ross et al., Biochem. J., 2002, 366, 977-981).

30

STAND DER TECHNIK

35

Andere Indazolderivate sind als Proteinkinase-Inhibitoren in der WO 03/064397 beschrieben.

5 In der WO 00/62781 ist die Verwendung von Arzneimitteln enthaltend Hemmstoffe der zellvolumenregulierten humanen Kinase H-SGK beschrieben.

Die Verwendung von Kinase-Inhibitoren in der antiinfektiösen Therapie ist von C.Doerig in Cell. Mol. Biol. Lett. Vol.8, No. 2A, 2003, 524-525
10 beschrieben.

Die Verwendung von Kinase-Inhibitoren bei Fettsucht ist von N.Perrotti in J. Biol. Chem. 2001, März 23; 276(12):9406-9412 beschrieben.

15 In nachstehenden Literaturstellen wird die Verwendung von SGK-Hemmern bei der Behandlung von Krankheiten nahegelegt und/oder beschrieben:

1: Chung EJ, Sung YK, Farooq M, Kim Y, Im S, Tak WY, Hwang YJ, Kim YI, Han HS, Kim JC, Kim MK. Gene expression profile analysis in human
20 hepatocellular carcinoma by cDNA microarray. Mol Cells. 2002;14:382-7.

2: Brickley DR, Mikosz CA, Hagan CR, Conzen SD. Ubiquitin modification of serum and glucocorticoid-induced protein kinase-1(SGK-1). J Biol Chem.
25 2002;277:43064-70.

3: Fillon S, Klingel K, Warntges S, Sauter M, Gabrysch S, Pestel S, Tanneur V, Waldegger S, Zipfel A, Viebahn R, Haussinger D, Broer S, Kandolf R, Lang F. Expression of the serine/threonine kinase hSGK1 in
30 chronic viral hepatitis. Cell Physiol Biochem. 2002;12:47-54.

4: Brunet A, Park J, Tran H, Hu LS, Hemmings BA, Greenberg ME. Protein kinase SGK mediates survival signals by phosphorylating the forkhead transcription factor FKHL1 (FOXO3a). Mol Cell Biol 2001;21:952-65
35

5: Mikosz CA, Brickley DR, Sharkey MS, Moran TW, Conzen SD.
 Glucocorticoid receptor-mediated protection from apoptosis is associated
 with induction of the serine/threonine survival kinase gene, sgk-1. J Biol
 Chem. 2001;276:16649-54.

5

6: Zuo Z, Urban G, Scammell JG, Dean NM, McLean TK, Aragon I,
 Honkanen RE. Ser/Thr protein phosphatase type 5 (PP5) is a negative
 regulator of glucocorticoid receptor-mediated growth arrest. Biochemistry.
 1999;38:8849-57.

10

7: Buse P, Tran SH, Luther E, Phu PT, Aponte GW, Firestone GL. Cell
 cycle and hormonal control of nuclear-cytoplasmic localization of the
 serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase, Sgk, in mammary tumor
 cells. A novel convergence point of anti-proliferative and proliferative cell
 signalling pathways. J Biol Chem. 1999;274:7253-63.

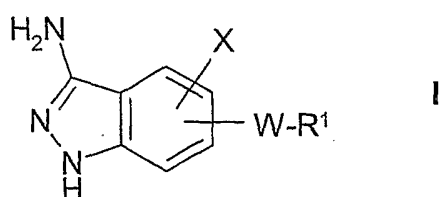
15

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

20

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

25



worin

30

W $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$, $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$,
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{NR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$, $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^2\text{CO[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$,
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^2\text{CO[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^2-$,
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{O[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$, $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$,
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{N[C(R}^2\text{)}_2\text{R}^1\text{][C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$,
 $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{O[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$,

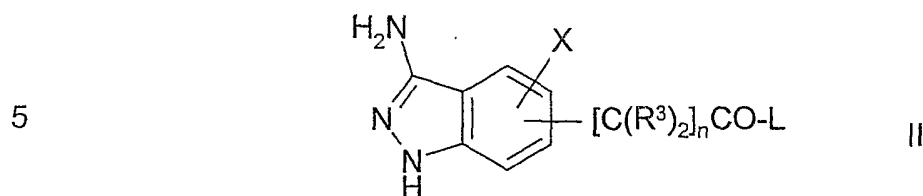
35

- 7 -

- $-[C(R^2)_2]_nNR^2[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$,
 $-[C(R^2)_2]_nNR^2COO[C(R^2)_2]_n-$, $-[C(R^2)_2]_nCO[C(R^2)_2]_n-$,
 $-[C(R^2)_2]_nCOO[C(R^2)_2]_n-$, $-C(R^2)=C(R^2)CONR^2[C(R^2)_2]_n$ oder
 $-C(R^2)=N-NR^2CO[C(R^2)_2]_n$,
- 5 X H, Hal, A, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA ,
 NR^2SO_2A , COR^2 oder SO_2NR^2 ,
- R^1 einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo-
 oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-,
 10 zwei- oder dreifach durch R^2 , Hal, A,
- $-[C(R^3)_2]_n-Ar$, $-[C(R^3)_2]_n-Het$, $-O-[C(R^3)_2]_n-Het$, $-[C(R^3)_2]_n-Cycloalkyl$,
 OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN, $-[C(R^2)_2]_nCOOR^2$, $O-[C(R^2)_2]_nCOOR^2$,
 $-[C(R^2)_2]_nCON(R^2)_2$, $-[C(R^2)_2]_nCONR^2N(R^2)_2$,
 15 $O-[C(R^2)_2]_oCON(R^2)_2$, $O-[C(R^2)_2]_oCONR^2N(R^2)_2$,
 NR^2COA , $NR^2CON(R^2)_2$, NR^2SO_2A , COR^2 , SO_2NR^2 , $S(O)_mA$, $=S$,
 $=NR^3$ und/oder $=O$ (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
- R^2 H, A, $-[C(R^3)_2]_n-Ar'$, $-[C(R^3)_2]_n-Het'$, $-[C(R^3)_2]_n-Cycloalkyl$,
 $-[C(R^3)_2]_n-OR^3$, $-[C(R^3)_2]_n-COOA$ oder $-[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$,
- 20 R^3 H oder A,
- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin
 eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder
 durch $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F
 25 ersetzt sein können,
- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^2 ,
 $N(R^2)_2$, NO_2 , CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , $NR^2CON(R^2)_2$,
 NR^2SO_2A , COR^2 , $SO_2N(R^2)_2$, $S(O)_mA$,
 30 $-[C(R^3)_2]_n-COOR^2$ oder $-O[C(R^3)_2]_o-COOR^2$ substituiertes Phenyl,
 Naphthyl oder Biphenyl,
- Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^3 ,
 $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$,
 NR^3SO_2A , COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$,
 35 $-[C(R^3)_2]_n-COOR^3$ oder $-O[C(R^3)_2]_o-COOR^3$ substituiertes Phenyl,
 Naphthyl oder Biphenyl,

- 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
- Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch R^2 , Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n$ -Ar, $-[C(R^3)_2]_n$ -Het, $-[C(R^3)_2]_n$ -Cycloalkyl, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN, $-[C(R^2)_2]_nCOOR^2$, $O-[C(R^2)_2]_nCOOR^2$, $-[C(R^2)_2]_nCON(R^2)_2$, $-[C(R^2)_2]_nCONR^2N(R^2)_2$, $O-[C(R^2)_2]_oCON(R^2)_2$, $O-[C(R^2)_2]_oCONR^2N(R^2)_2$, NR^2COA , $NR^2CON(R^2)_2$, NR^2SO_2A , COR^2 , SO_2NR^2 , $S(O)_mA$ und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
- Het' einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch R^3 , Hal, A, OR^2 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , COR^3 , SO_2NR^3 , $S(O)_mA$, =S, = NR^3 und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
- Hal F, Cl, Br oder I,
- m 0, 1 oder 2,
- n 0, 1, 2, 3 oder 4,
- o 1, 2 oder 3
- bedeuten,
- sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-16 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin
- W i) $-[C(R^3)_2]_nCONH[C(R^3)_2]_n$ - oder
- ii) $-[C(R^3)_2]_nCONHNH[C(R^3)_2]_n$ -
- bedeutet,

eine Verbindung der Formel II



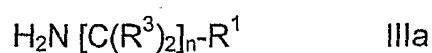
worin

10 X, R³ und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

mit

i) einer Verbindung der Formel IIIa

15



worin

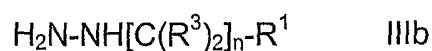
R¹, R³ und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

20

oder

ii) einer Verbindung der Formel IIIb

25



worin

R¹, R³ und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

30

umsetzt,

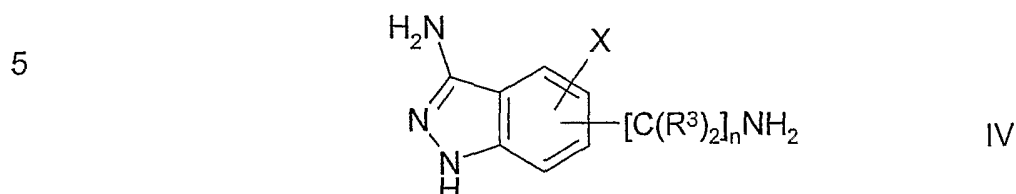
oder

35

b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

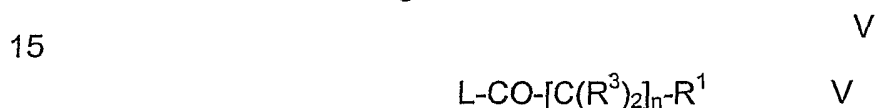
W $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{NHCO[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n-$ bedeutet,

eine Verbindung der Formel IV



10 worin X, R³ und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel V



worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

20 R¹, R³ und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

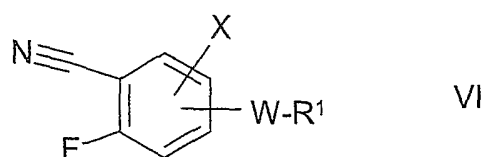
25 oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

30 W -[C(R³)₂]_n-, -[C(R³)₂]_nO[C(R³)₂]_n-, -[C(R³)₂]_nCO[C(R³)₂]_n-,
 -[C(R³)₂]_nNR³[C(R³)₂]_n- oder -[C(R³)₂]_nNR¹[C(R³)₂]_n-
 bedeutet,

eine Verbindung der Formel VI

35



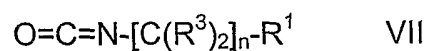
5 worin
 R¹, W und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit Hydrazin umgesetzt,

10 oder

 d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin
 W $-[C(R^3)_2]_nNHCONH[C(R^3)_2]_n-$ bedeutet,

15 eine Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel VII



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

25 umgesetzt,

oder

30 e) daß man sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln
 mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in
 Freiheit setzt,

und/oder

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

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

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

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

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.
20

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

Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese
30 Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat:
verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die
35 Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

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

5 Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000. Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer
10 Verbindungen.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. R^2 , R^3 oder n, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

15 Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter W, X und R^1 die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

20 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-,
25 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

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

35 Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

W bedeutet vorzugsweise $-\text{C}(\text{R}^2)_2]_n-$, $-\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{CONR}^2[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n-$,
 $-\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{NR}^2\text{CO}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{NR}^2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{O}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n-$, $-\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{NR}^2[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n-$,
 $-\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{N}[\text{C}(\text{R}^2)_2\text{R}^1][\text{C}(\text{R}^2)_2]_n-$, $-\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{CO}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n-$,
5 $-\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{NR}^2[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{CONR}^2[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n-$, $-\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{CONR}^2\text{NR}^2[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n-$ oder
 $-\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{NR}^2\text{CO}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n-$; besonders bevorzugt $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n-$,
 $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{CONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n-$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{NR}^3\text{CO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{NR}^3-$,
 $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n-$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{NR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n-$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{CO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n-$,
10 $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}[\text{C}(\text{R}^3)_2\text{R}^1][\text{C}(\text{R}^3)_2]_n-$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{NR}^3\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n-$,
 $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{CONHNH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n-$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{NHCO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n-$,
 $-\text{C}(\text{R}^3)=\text{C}(\text{R}^3)\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n$ oder $-\text{C}(\text{R}^3)=\text{N}-\text{NR}^3\text{CO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n$.

15 W bedeutet besonders bevorzugt $(\text{CH}_2)_n$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_n$, $\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n$,
 CONHNH , O , $\text{O}(\text{CH}_2)_n$, NHCO , CONH , CO , $\text{NH}(\text{CH}_2)_n$, $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{R}^1](\text{CH}_2)_n$,
 $\text{NHCO}-(\text{CH}_2)_n\text{NH}$, NHCONH , CONHCHR^3 , $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n$ oder
 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n$.

20 W bedeutet ganz besonders bevorzugt eine Bindung, CONHCH_2 ,
 NHCOCH_2 , CONHNH , O , OCH_2 , NHCO , CONH , $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2$, CO ,
 NHCH_2 , $\text{N}(\text{CH}_2\text{R}^1)\text{CH}_2$, $\text{NHCO}-\text{CH}_2\text{NH}$, NHCONH , $\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2$,
 CONHCHR^3 , $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n$ oder $-\text{CH}=\text{N}-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n$.

25 X bedeutet vorzugsweise H.

30 R^1 bedeutet vorzugsweise einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder
ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-
Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, OA, Phenyl,
Phenoxy, Benzyloxy, Pyridin-4-ylmethyl-, Piperidin-4-oxy-, NO_2 , CN,
 $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^3$, $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^3$, SO_2A , NHCOA , $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{NHA}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NA}_2$, $-\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHNH}_2$ oder $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{CONHNH}_2$
35 substituiert sein kann.

Gesättigter Carbocyclus bedeutet vorzugsweise Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Ungesättigter Carbocyclus bedeutet vorzugsweise Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, besonders bevorzugt Phenyl.

- 5 In einer weiteren Ausführungsform bedeutet R^1 vorzugsweise einen ein- oder zweikernigen ungesättigten Carbocyclus, der ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $-(CH_2)_nOH$, OA, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Pyridin-4-ylmethyl-, Piperidin-4-oxy-, NO_2 , CN, $-(CH_2)_nCOOR^3$, $O-(CH_2)_nCOOR^3$,
10 SO_2A , $NHCOA$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNA_2$, $-[C(R^2)_2]_nCONH_2$, $(CH_2)_nCONHNNH_2$ oder $O-(CH_2)_nCONHNNH_2$ substituiert sein kann.
In einer weiteren Ausführungsform bedeutet R^1 besonders bevorzugt Phenyl oder Naphthyl, das ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,
15 $-(CH_2)_nOH$, OA, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Pyridin-4-ylmethyl-, Piperidin-4-oxy-, NO_2 , CN, $-(CH_2)_nCOOR^3$, $O-(CH_2)_nCOOR^3$, SO_2A , $NHCOA$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNA_2$, $-[C(R^2)_2]_nCONH_2$, $(CH_2)_nCONHNNH_2$ oder $O-(CH_2)_nCONHNNH_2$ substituiert sein kann.
- 20 In einer anderen Ausführungsform bedeutet R^1 vorzugsweise einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch NH_2 , A, OH, CH_2OH , COOH und/oder COOA substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen.
- 25 Unsubstituierter ein- oder zweikerniger gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen bedeutet vorzugsweise z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder
30 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl,
35 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-

- 16 -

Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-
 Indazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-
 Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7- Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-
 Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-
 2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-
 oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-
 Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-
 Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzo-
 dioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-
 yl, 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl,
 Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl,
 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder
 -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl,
 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-
 pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-,
 -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-
 Morpholyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-,
 -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4-
 oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-,
 -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -
 7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-
 benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-
 Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-
 (Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-
 Oxo-methylenedioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-
 6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-
 oxo-furanyl.

R^1 bedeutet besonders bevorzugt auch unsubstituiertes oder ein- oder
 zweifach durch NH_2 , A, OH, CH_2OH , COOH und/oder COOA substituiertes
 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-
 Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-

Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylenedioxyphenyl, 3,4-Ethylenedioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-phenyl, 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

R^1 bedeutet weiterhin vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, das ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $-(CH_2)_nOH$, OA, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Pyridin-4-ylmethyl-, Piperidin-4-oxy-, NO_2 , CN, $-(CH_2)_nCOOR^3$, $O-(CH_2)_nCOOR^3$, SO_2A , $NHCOA$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNA_2$, $-[C(R^2)_2]_nCONH_2$, $(CH_2)_nCONHNNH_2$ oder $O-(CH_2)_nCONHNNH_2$ substituiert sein kann, oder einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch NH_2 , A, OH, CH_2OH , $COOH$ und/oder $COOA$ substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen.

R^2 bedeutet vorzugsweise H oder A, ferner auch Phenyl, Benzyl oder $[C(R^3)_2]_nCOOA$, wie z.B. CH_2COOCH_3 .

-COA (Acyl) bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl oder z.B. Benzoyl.

5 Ar bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Phenoxyphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Tri-
25 methoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.
30

Ar bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR², OR³, SO₂A, COOR² oder CN substituiertes Phenyl.

35 Ar bedeutet insbesondere bevorzugt z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, Phenoxy, SO₂A, SO₂NH₂, COOR² oder CN

substituiertes Phenyl, wie z.B. Phenyl, 2-Methylsulfonylphenyl, 2-Aminosulfonylphenyl, Phenoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Bromphenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Cyanphenyl, 4-Ethoxycarbonylphenyl, Methoxycarbonylphenyl, Carboxyphenyl oder Aminocarbonylphenyl.

Ar' bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR², OR³, SO₂A, COOR² oder CN substituiertes Phenyl.

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

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, 5
Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl. 20

Het' bedeutet vorzugsweise z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 35

6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het' kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

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

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden

5 Teilformeln Ia bis Ik ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

10 in Ia W $-[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nCONH[C(R^3)_2]_n-$,
 $-[C(R^3)_2]_nNR^3CO[C(R^3)_2]_nNR^3-$, $-[C(R^3)_2]_nO[C(R^3)_2]_n-$,
 $-[C(R^3)_2]_nNR^3[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nN[C(R^3)_2R^1][C(R^3)_2]_n-$,
 $-[C(R^3)_2]_nNR^3C(R^3)_2]_nCONR^3[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nCO[C(R^3)_2]_n-$,
15 $-[C(R^3)_2]_nCONHNH[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_n-$,
 $-C(R^3)=C(R^3)CONR^3[C(R^3)_2]_n$ oder $-C(R^3)=N-NR^3CO[C(R^3)_2]_n$,
bedeutet;

20 in Ib W $(CH_2)_n$, $CONH(CH_2)_n$, $NHCO(CH_2)_n$, $CONHNH$, O , $O(CH_2)_n$,
 $NHCO$, $CONH$, CO , $NH(CH_2)_n$, $N[(CH_2)_nR^1](CH_2)_n$,
 $NHCO-(CH_2)_nNH$, $NHCONH$, $CONHCHR^3$,
 $-CH=CH-CONH[(CH_2)_n$ oder $-CH=N-NHCOCH_2)_n$,
bedeutet;

25 in Ic X H bedeutet;

30 in Id R^1 einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $-(CH_2)_nOH$, OA, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Pyridin-4-ylmethyl-, Piperidin-4-oxy-, NO_2 , CN, $-(CH_2)_nCOOR^3$, $O-(CH_2)_nCOOR^3$, SO_2A , $NHCOA$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$,
35

$(\text{CH}_2)_n\text{NA}_2$, $-\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHNNH}_2$ oder $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{CONHNNH}_2$ substituiert sein kann, bedeutet;

5 in le R¹ einen ein- oder zweikernigen ungesättigten Carbocyclus, der
ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, -(CH₂)_nOH, OA, Phenyl,
Phenoxy, Benzyloxy, Pyridin-4-ylmethyl-, Piperidin-4-oxy-,
NO₂, CN, -(CH₂)_nCOOR³, O-(CH₂)_nCOOR³, SO₂A, NHCOA,
10 (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, -[C(R²)₂]_nCONH₂,
(CH₂)_nCONHNH₂ oder O-(CH₂)_nCONHNH₂
substituiert sein kann,
bedeutet:

15 in If R¹ Phenyl oder Naphthyl, das ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,
A, -(CH₂)_nOH, OA, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Pyridin-4-
ylmethyl-, Piperidin-4-oxy-, NO₂, CN, -(CH₂)_nCOOR³,
20 O-(CH₂)_nCOOR³, SO₂A, NHCOA, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA,
(CH₂)_nNA₂, -[C(R²)₂]_nCONH₂, (CH₂)_nCONHNNH₂ oder
O-(CH₂)_nCONHNNH₂ substituiert sein kann,
bedeutet:

25 in Ig R¹ einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch NH₂, A,
OH, CH₂OH, COOH und/oder COOA substituierten ein- oder
zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit
1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
30 bedeutet;

in Ih R¹ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch NH₂, A, OH, CH₂OH, COOH und/oder COOA substituiertes
2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4-

oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-
 Pyrimidinyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-,
 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-
 Benzimidazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl,
 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-
 Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-,
 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-
 Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-
 oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl,
 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, 1,3-Benzo-
 dioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4-
 oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl,
 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholyl, 1-, 2- oder
 3-Piperazinyl, 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxy-
 phenyl, 2,3-Ethylenedioxyphenyl, 3,4-Ethylenedioxyphenyl, 3,4-
 (Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder
 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-phenyl, 3,4-Dihydro-2H-1,5-
 benzodioxepin-6- oder -7-yl, 2,3-Dihydrobenzofuranyl, 2,3-Di-
 hydro-2-oxo-furanyl oder 3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl,

bedeutet;

25 in li A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin
 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

bedeutet;

30 in lj W $-[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nCONH[C(R^3)_2]_n-$,
 $-[C(R^3)_2]_nNR^3CO[C(R^3)_2]_nNR^3-$, $-[C(R^3)_2]_nO[C(R^3)_2]_n-$,
 $-[C(R^3)_2]_nNR^3[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nN[C(R^3)_2R^1][C(R^3)_2]_n-$,
 $-[C(R^3)_2]_nNR^3C(R^3)_2]_nCONR^3[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nCO[C(R^3)_2]_n-$,
 $-[C(R^3)_2]_nCONHNH[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_n-$,
 35 $-C(R^3)=C(R^3)CONR^3[C(R^3)_2]_n$ oder $-C(R^3)=N-NR^3CO[C(R^3)_2]_n$,

X H,

- 25 -

- R^1 einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $-(CH_2)_nOH$, OA, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Pyridin-4-ylmethyl-, Piperidin-4-oxy-, NO_2 , CN, $-(CH_2)_nCOOR^3$, $O-(CH_2)_nCOOR^3$, SO_2A , $NHCOA$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNA_2$, $-[C(R^2)_2]_nCONH_2$, $(CH_2)_nCONHNH_2$ oder $O-(CH_2)_nCONHNH_2$ substituiert sein kann,
- R^3 H oder A,
- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- Hal F, Cl, Br oder I,
- n 0, 1 oder 2,
- bedeutet;
- in Ik W $-[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nCONH[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nNR^3CO[C(R^3)_2]_nNR^3-$, $-[C(R^3)_2]_nO[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nNR^3[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nN[C(R^3)_2R^1][C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nNR^3C(R^3)_2]_nCONR^3[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nCO[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nCONHNH[C(R^3)_2]_n$, $-[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_n-$, $-C(R^3)=C(R^3)CONR^3[C(R^3)_2]_n$ oder $-C(R^3)=N-NR^3CO[C(R^3)_2]_n$,
- X H,
- R^1 Phenyl oder Naphthyl, das ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $-(CH_2)_nOH$, OA, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Pyridin-4-ylmethyl-, Piperidin-4-oxy-, NO_2 , CN, $-(CH_2)_nCOOR^3$, $O-(CH_2)_nCOOR^3$, SO_2A , $NHCOA$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNA_2$, $-[C(R^2)_2]_nCONH_2$, $(CH_2)_nCONHNH_2$ oder $O-(CH_2)_nCONHNH_2$ substituiert sein kann,
- oder
- einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch NH_2 , A, OH, CH_2OH , COOH und/oder COOA substituierten ein- oder

- 26 -

zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit
1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

R^3 H oder A,

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

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

bedeutet;

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

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

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

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

Verbindungen der Formel I, worin

W i) $-[C(R^3)_2]_nCONH[C(R^3)_2]_n-$ oder

ii) $-[C(R^3)_2]_nCONHNH[C(R^3)_2]_n-$

bedeutet,

können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel IIIa bzw. IIIb umsetzt.

5 Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Carboxykomponente der Formel II.

10 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, 15 n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; 20 Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

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

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere 35 zwischen etwa 0° und etwa 70°.

In den Verbindungen der Formel II bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy). Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

Aktivierter Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Verbindungen der Formel I, worin $W = -[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_n-$ bedeutet, können weiter vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt. Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel und unter Bedingungen wie oben angegeben.

In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Verbindungen der Formel I, worin $W = -[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nO[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nNR^3[C(R^3)_2]_n-$ oder $-[C(R^3)_2]_nNR^1[C(R^3)_2]_n-$ bedeutet, können weiter vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel VI mit Hydrazin umsetzt. Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel und unter Bedingungen wie oben angegeben.

Verbindungen der Formel I, worin

W $-[C(R^3)_2]_nNHCONH[C(R^3)_2]_n-$ bedeutet,

können weiter vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel VII umsetzt.

5 Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel und unter Bedingungen wie oben angegeben.

Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man
10 Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

15 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise
20 solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I
25 entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe $-COOH$ eine Gruppe $-COOR''$ tragen, worin R'' eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino-
30 und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

35 Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind,

nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten
5 Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er um-
10 schließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl
15 wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluy; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ
20 ("Carbobenzoxyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und
25 bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die
30 oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutz-
35 gruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-

Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

5 Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder
10 Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie
15 Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines
20 Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

25 Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von
30 Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B.
35 durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die

oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine
5 Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

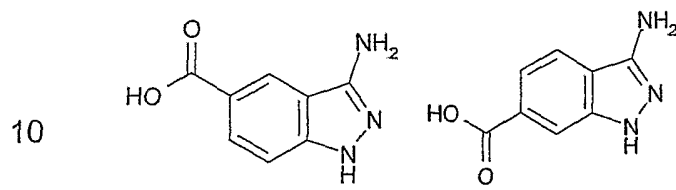
10 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie
15 Methanol, Ethanol, Isopropanol,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

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100°
30 verseift werden.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$
35 umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan

oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

5 Gegenstand der Erfindung sind auch die Zwischenverbindungen ausgewählt aus der Gruppe



sowie deren Salze.

15 Pharmazeutische Salze und andere Formen

Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen mit

20

25

30

35

pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und

5 Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu

10 pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat,

15 Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat,

20 Isobutytrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat,

25 Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-,

30 Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die

35 sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine,

substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethyl-
5 aminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine,
10 Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

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

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

35 Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche

Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

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

Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form
5 eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch
10 unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv
15 beeinflussen.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in
20 optisch aktiver Form vorliegen.

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

30 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure,
35 Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Ben-

zoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch
aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromato-
graphische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trenn-
mittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere
5 Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte
Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder
alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/
Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

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

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

Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die
eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten,
30 dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis
1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg
einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten
Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und
35 Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in
Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro

Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

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

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

So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit

vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

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

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

vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialen benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

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

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von
5 partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von
10 Liposomenzuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die
20 Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin,
25 substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyrane, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von
30 Hydrogelen, gekoppelt sein.

35 An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann

beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

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

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

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

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

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

An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-
35 500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die

Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

5

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

10

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

15

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

20

25

30

Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können

35

beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen
Geschmacksstoffe enthalten.

5 Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden
Erfindung hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem
Alter und Gewicht des Menschen oder Tiers, dem exakten Krankheits-
zustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der
Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird
10 letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch
liegt eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die
Behandlung im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körper-
gewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im
Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen
15 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für
gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis
pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier,
fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttages-
20 dosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder
eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirk-
samen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt
werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die
25 Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet
sind.

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

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

- (a) einer wirksamen Menge an einer erfindungsgemäßen Verbindung
und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen,
5 und
(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

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

20

25

30

35

VERWENDUNG

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der
5 Behandlung von SGK-bedingten Krankheiten.

Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
10 Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.
Bevorzugt ist hierbei SGK.

Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
20 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der SGK durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden.

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur
25 Behandlung oder Vorbeugung von Diabetes (z.B. Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie), Fettsucht, metabolisches Syndrom (Dyslipidämie), systemische und pulmonale Hypertonie, Herzkreis-
30 lauferkrankungen (z.B. kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz, Arteriosklerose) und Nierenerkrankungen (z.B. Glomerulosklerose, Nephrosklerose, Nephritis,
35 Nephropathie, Störung der Elektrolytausscheidung), allgemein bei jeglicher

Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen (z.B. Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis, Strahlenfibrose, Sklerodermis, zystische Fibrose, Narbenbildung, Morbus Alzheimer).

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch das Wachstum von Krebs, Tumorzellen und Tumormetastasen hemmen und sind deshalb für die Tumorthherapie geeignet.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Koagulopathien, wie z.B. Dysfibrinogenämie, Hypoprotrombinämie, Hämophilie B, Stuart-Prower-Defekt, Prothrombin-Komplex-Mangel, Verbrauchskoagulopathie, Hyperfibrinolyse, Immunokoagulopathie oder komplexer Koagulopathien, wie auch bei neuronaler Erregbarkeit, 15 z.B. Epilepsie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch bei der Behandlung eines Glaukoms oder Katarakt therapeutisch eingesetzt werden.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Behandlung bakterieller Infektionen sowie in einer antiinfektiösen Therapie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Steigerung der Lernfähigkeit und Aufmerksamkeit therapeutisch eingesetzt werden.

25 Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Diabetes, Fettsucht, metabolischem Syndrom (Dyslipidämie), systemischer und 30 pulmonaler Hypertonie, Herzkreislauferkrankungen und Nierenerkrankungen, allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen, Krebs, Tumorzellen, Tumormetastasen, Koagulopathien, neuronaler Erregbarkeit, Glaukom, Katarakt, bakteriellen Infektionen sowie in einer antiinfektiösen Therapie, zur Steigerung der Lernfähigkeit und 35 Aufmerksamkeit.

Bei Diabetes handelt es sich vorzugsweise um Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie.

5 Bei Herzkreislauferkrankungen handelt es sich vorzugsweise um kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie, Herzinsuffizienz und Arteriosklerose.

10 Bei Nierenerkrankungen handelt es sich vorzugsweise um Glomerulosklerose, Nephrosklerose, Nephritis, Nephropathie und Störung der Elektrolytausscheidung.

15 Bei Fibrosen und entzündlichen Prozessen handelt es sich vorzugsweise um Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis, Strahlenfibrose, Sklerodermatitis, zystische Fibrose, Narbenbildung, Morbus Alzheimer.

20

ASSAYS

25 Die in den Beispielen beschriebenen erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in den unten beschriebenen Assays geprüft, und es wurde gefunden, dass sie eine kinasehemmende Wirkung aufweisen. Weitere Assays sind aus der Literatur bekannt und könnten vom Fachmann leicht durchgeführt werden (siehe z.B. Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 30 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

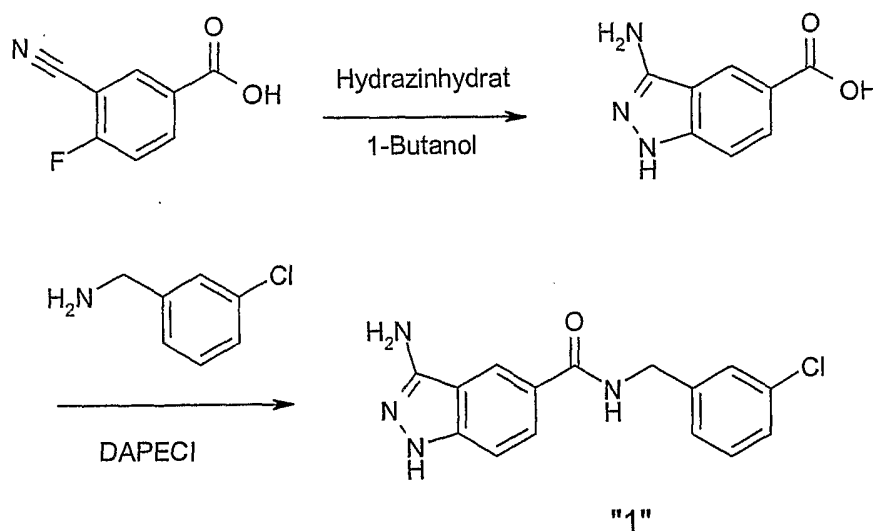
35 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des

Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$
ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$ (wenn nichts anderes angegeben)

Beispiel 1

Die Herstellung von 3-Amino-1H-indazol-5-carbonsäure-3-chlor-benzylamid ("1") erfolgt analog nachstehendem Schema:



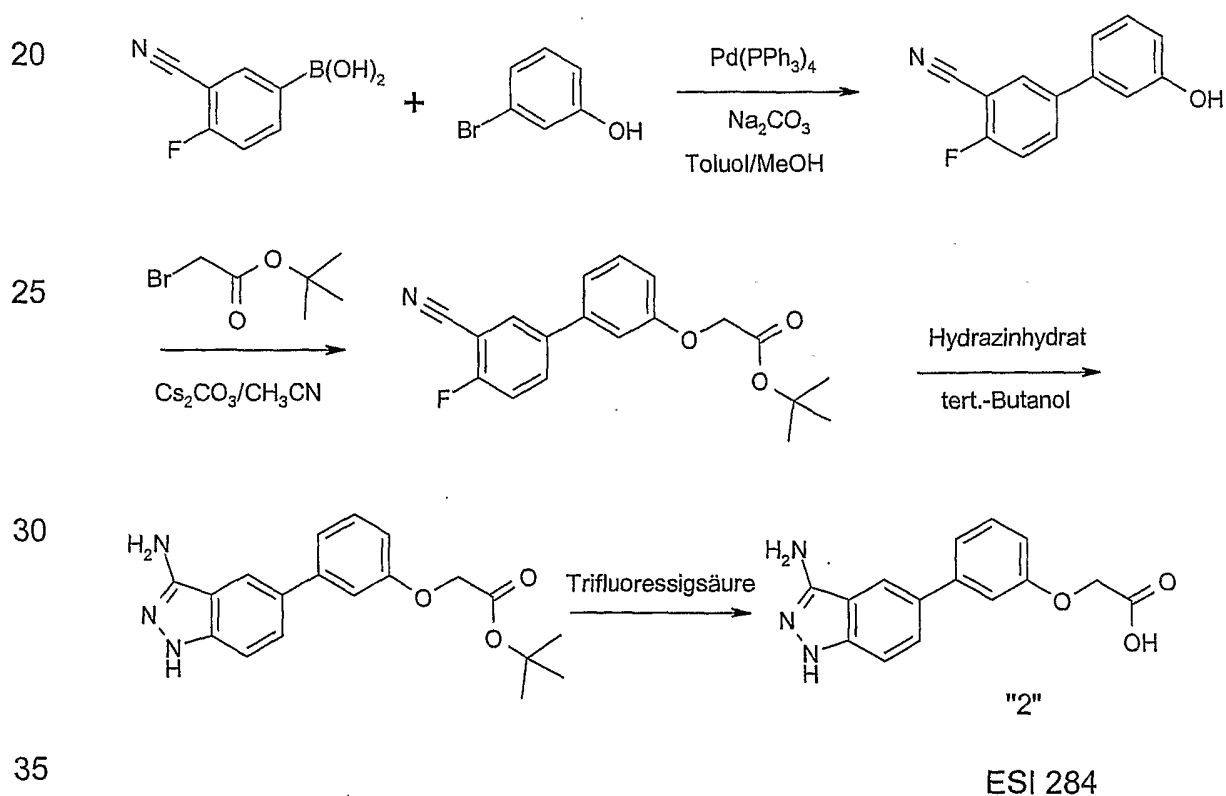
1. Eine Lösung von 22.0g (133 mmol) 3-Cyan-4-fluorbenzoesäure in 400 ml 1-Butanol wird mit 8 ml Hydrazinhydrat versetzt und 3 Stunden auf 110° C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit 1 N Natronlauge alkalisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 1 N HCl auf einen pH-Wert von ca. 4 gebracht und der entstandene Niederschlag abfiltriert: 3-

Amino-1*H*-indazol-5-carbonsäure als farbloser Feststoff; ESI 178.

2. Eine Lösung von 88.6 mg (0.50 mmol) 3-Amino-1*H*-indazol-5-carbonsäure und 70.8 mg (0.50 mmol) 3-Chlorbenzylamin in 1 ml DMF wird mit 125 mg (0.65 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert: 3-Amino-1*H*-indazol-5-carbonsäure-3-chlorbenzylamid ("1") als farbloser Feststoff; ESI 301.

Beispiel 2

Die Herstellung von [3-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-phenoxy]-essigsäure ("2") erfolgt analog nachstehendem Schema:



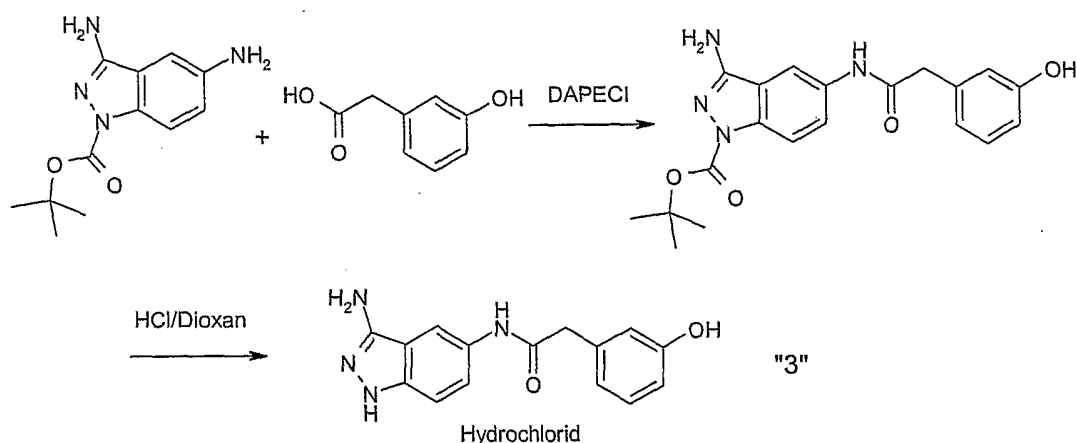
Beispiel 3

Die Herstellung von N-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-2-(3-hydroxy-phenyl)-acetamid Hydrochlorid ("3") erfolgt analog nachstehendem Schema:

5

10

15



20

25

30

35

1. Eine Lösung von 149 mg (0.60 mmol) 3,5-Diaminobenzol-1-carbonsäure-tert.-butylester (Herstellung beschrieben in WO 03/064397), 91.3 mg (0.60 mmol) 3-Hydroxyphenylacetic acid in 3 ml DMF wird mit 153 mg (0.80 mmol) DAPECI versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert: 3-Amino-5-[2-(3-hydroxy-phenyl)-acetylamino]-indazol-1-carbonsäure-tert.-butylester als farbloser Feststoff; ESI 383.

2. 110 mg (0.288 mmol) (3-Amino-5-[2-(3-hydroxy-phenyl)-acetylamino]-indazol-1-carbonsäure-tert.-butylester wird mit 10 ml 4 N HCl in Dioxan versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, mit Diethylether digeriert und filtriert. Der Rückstand wird getrocknet: N-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-2-(3-hydroxy-phenyl)-acetamid Hydrochlorid ("3") als farbloser Feststoff; ESI 283.

Beispiel 3.1

Die Herstellung von N-(3-Amino-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-3-chlorbenzamid Hydrochlorid ("3.1") erfolgt analog nachstehendem Schema:

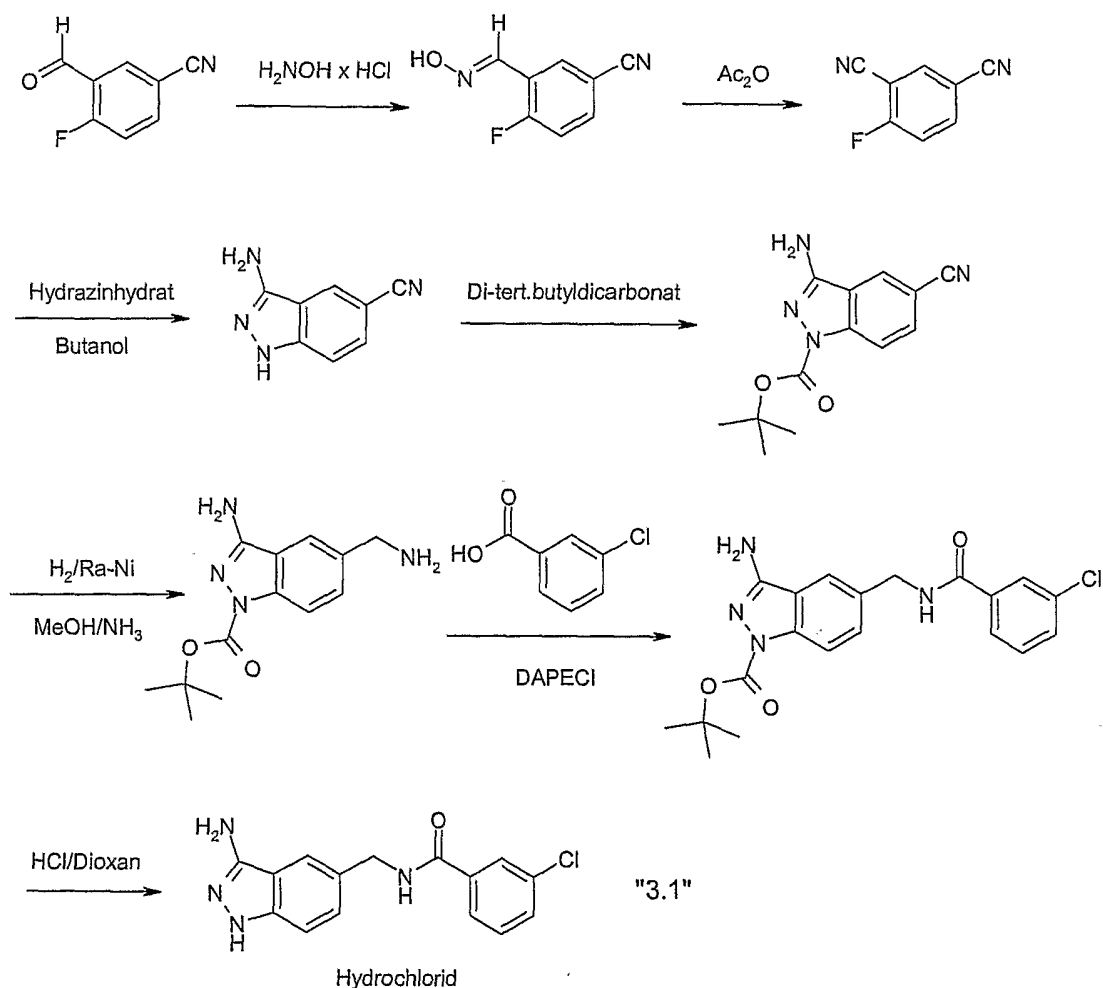
5

10

15

20

25



30

35

1. Zu einer Lösung von 4.0 g (58 mmol) Hydroxylammoniumchlorid in 20 ml Wasser wird eine Lösung von 4.5 g (80 mmol) Kaliumhydroxid in 20 ml Wasser gegeben und die entstandene Lösung auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wird unter Rühren langsam 5.0 g (33.5 mmol) 4-Fluor-3-formylbenzonitril gegeben. Man rührt noch 2 Stunden bei Raumtemperatur, gibt dann Essigsäure bis zum Erreichen eines pH-Wertes von 7-8 zu und filtriert den entstandenen Feststoff ab: 4-Fluor-3-(hydroxyimino-methyl)-benzonitril

als farbloser Feststoff; ESI 165.

2. Eine Lösung von 5.0 g (30 mmol) 4-Fluor-3-(hydroxyimino-methyl)-benzonitril in 40 ml Essigsäureanhydrid wird 3 Stunden zum Sieden erhitzt.
5 Überschüssiges Anhydrid wird abdestilliert und der Rückstand zwischen 200 ml tert-Butylmethylether und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft, in Diethylether gelöst und mit Petrolether versetzt. Der
10 entstandene Feststoff wird abfiltriert: 4-Fluorisophthalonitril als farbloser Feststoff; ESI 147.

3. Eine Lösung von 3.30 g (22.6 mmol) 4-Fluorisophthalonitril in 50 ml 1-Butanol wird mit 4.86 ml (100 mmol) Hydrazinhydrat versetzt und 1 Stunde
15 auf 110 °C erhitzt. Man lässt das Reaktionsgemisch abkühlen und gibt 300 ml Wasser zu. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet: 3-Amino-1*H*-indazol-5-carbonitril als farbloser
20 Feststoff; ESI 159.

4. Eine Lösung von 2.60 g (16.4 mmol) 3-Amino-1*H*-indazol-5-carbonitril in 200 ml THF wird mit 2.02 g (20.0 mmol) Triethylamin, 696 mg (5.70 mmol) 4-(Dimethylamino)-pyridin und 4.37 g (20.0 mmol) Di-tert.-
25 butyldicarbonat versetzt und das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der größte Teil des THF wird abdestilliert und der Rückstand zwischen Ethylacetat und gesättigter Ammoniumchloridlösung verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet,
30 eingedampft und der Rückstand aus tert.-Butylmethylether/Petrolether umkristallisiert: 3-Amino-5-cyan-indazol-1-carbonsäure-tert.-butylester als farbloser Feststoff; ESI 259.

5. Eine Lösung von 3.70 g (14.3 mmol) 3-Amino-5-cyan-indazol-1-carbonsäure-tert.-butylester in methanolischer Ammoniaklösung wird mit
35 1.8 g wasserfeuchtem Raney-Nickel versetzt und bei 40 °C und einem

Druck von 4 bar hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft: 3-Amino-5-aminomethyl-indazol-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Feststoff; ESI 263.

5 6. Eine Lösung von 157.0 mg (0.60 mmol) 3-Amino-5-aminomethyl-indazol-1-carbonsäure-tert.-butylester und 93.9 mg (0.60 mmol) 3-Chlorbenzoesäure in 3 ml DMF wird mit 153 mg (0.80 mmol) DAPECI
10 versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Der Rückstand wird an einer Kieselgelsäule mit Ethylacetat als Laufmittel chromatographiert: 3-Amino-5-
15 [(3-chlor-benzoylamino)-methyl]-indazol-1-carbonsäure-tert.-butylester als farbloser Feststoff, ESI 401.

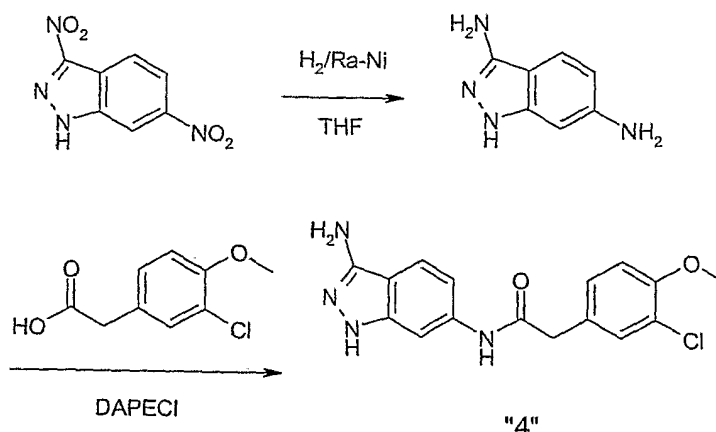
7. 100 mg (0.249 mmol) 3-Amino-5-[(3-chlor-benzoylamino)-methyl]-indazol-1-carbonsäure-tert.-butylester werden mit 10 ml 4 N HCl in Dioxan
20 versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur stehen lassen. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und im Vakuum getrocknet, mit Diethylether digeriert und filtriert. Der Rückstand wird im Vakuum getrocknet: N-(3-Amino-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-3-chlorbenzamid
25 Hydrochlorid ("3.1") als farbloser Feststoff; ESI 301.

30

35

Beispiel 4

Die Herstellung von N-(3-Amino-1*H*-indazol-6-yl)-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-acetamid ("4") erfolgt analog nachstehendem Schema:



1. Eine Lösung von 1.71 g (8.22 mmol) 3,6-Dinitro-1*H*-indazol [hergestellt nach J. Usarewicz et al., Pharmazie 47, 15 (1992)] in 100 ml THF wird mit 340 mg THF-feuchtem Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft: 1*H*-Indazol-3,6-diamin als brauner Feststoff; ESI 149.

2. Eine Lösung von 47.1 mg (0.50 mmol) 1*H*-Indazol-3,6-diamin, 100 mg (0.50 mmol) 3-Chlor-4-methoxyphenylelessigsäure in 1 ml DMF wird mit 124 mg (0.65 mmol) DAPECI versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Der Rückstand wird an einer Kieselgelsäule mit Ethylacetat als Laufmittel chromatographiert: N-(3-Amino-1*H*-indazol-6-yl)-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-acetamid ("4") als farbloser Feststoff; ESI 331.

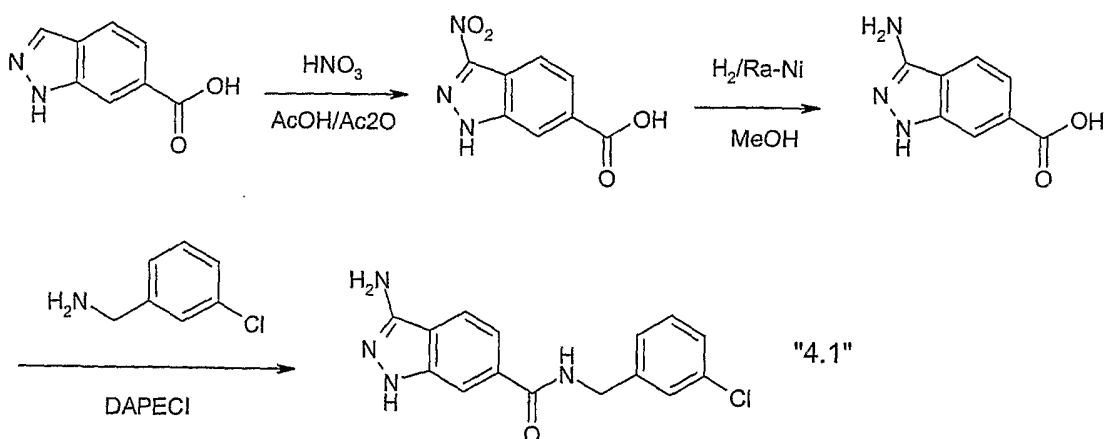
Beispiel 4.1

Die Herstellung von 3-Amino-1*H*-indazol-6-carbonsäure-3-chlorbenzylamid ("4.1") erfolgt analog nachstehendem Schema:

5

10

15



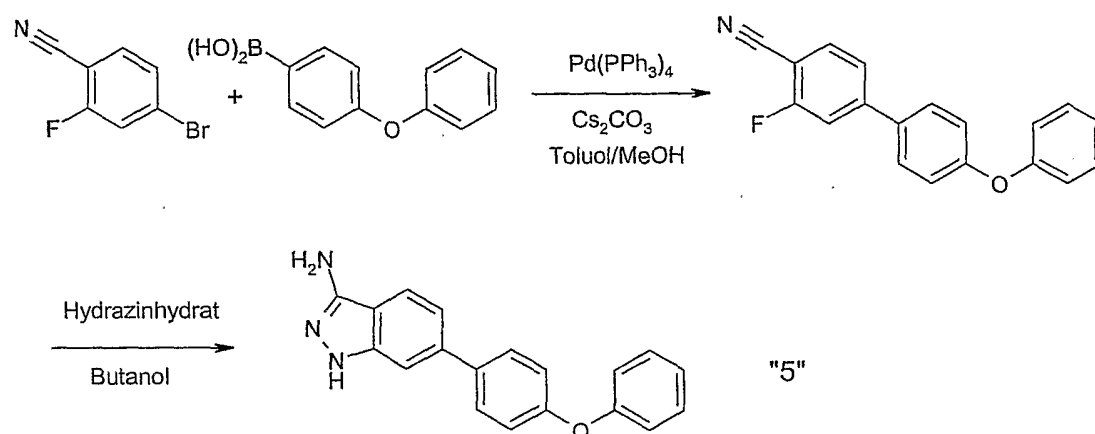
1. Eine Lösung von 4.80 g (29.6 mmol) 1*H*-Indazol-6-carbonsäure (Herstellung beschrieben in EP 0 242 167) in 40 ml Essigsäure wird auf 45 °C erwärmt. Zu dieser Lösung werden 1.95 ml (47.0 mmol) 100%ige Salpetersäure zugetropft. Man rührt eine Stunde bei 45 °C, gibt 10 ml Essigsäureanhydrid zu und rührt noch 18 Stunden bei dieser Temperatur. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch zunächst mit Wasser, dann mit 1 N NaOH bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Nach 1 Stunde wird mit konz. HCl angesäuert. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert: 3-Nitro-1*H*-indazol-6-carbonsäure als gelblicher Feststoff; ESI 208.

2. Eine Lösung von 4.50 g (21.7 mmol) 3-Nitro-1*H*-indazol-6-carbonsäure in 100 ml Methanol wird mit 1.0 g methanolfeuchtem Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft: 3-Amino-1*H*-indazol-6-carbonsäure als farbloser Feststoff; ESI 178.

3. Eine Lösung von 88.6 mg (0.50 mmol) 3-Amino-1*H*-indazol-6-carbonsäure und 70.8 mg (0.50 mmol) 3-Chlorbenzylamin in 1 ml DMF wird mit 125 mg (0.65 mmol) DAPECI versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert: 3-Amino-1*H*-indazol-6-carbonsäure-3-chlorbenzylamid ("4.1") als farbloser Feststoff: ESI 301.

Beispiel 5

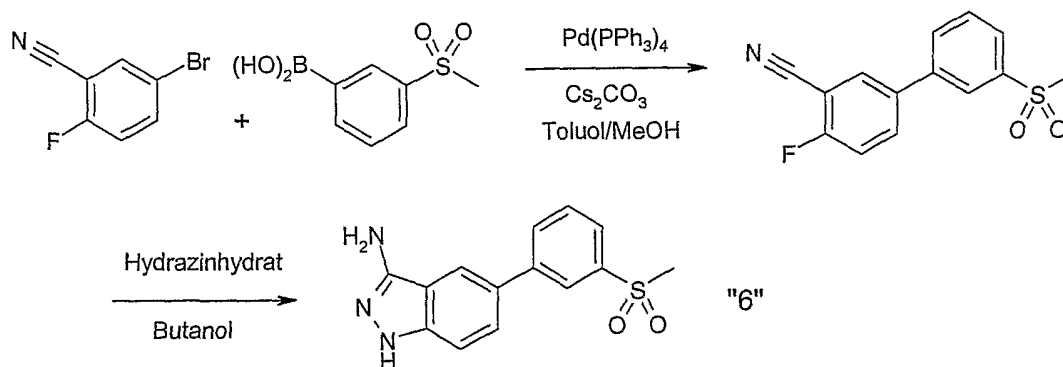
Die Herstellung von 6-(4-Phenoxy-phenyl)-1*H*-indazol-3-ylamin ("5") erfolgt analog nachstehendem Schema:



Beispiel 6

Die Herstellung von 5-(3-Methansulfonyl-phenyl)-1*H*-indazol-3-ylamin ("6") erfolgt analog nachstehendem Schema:

- 59 -

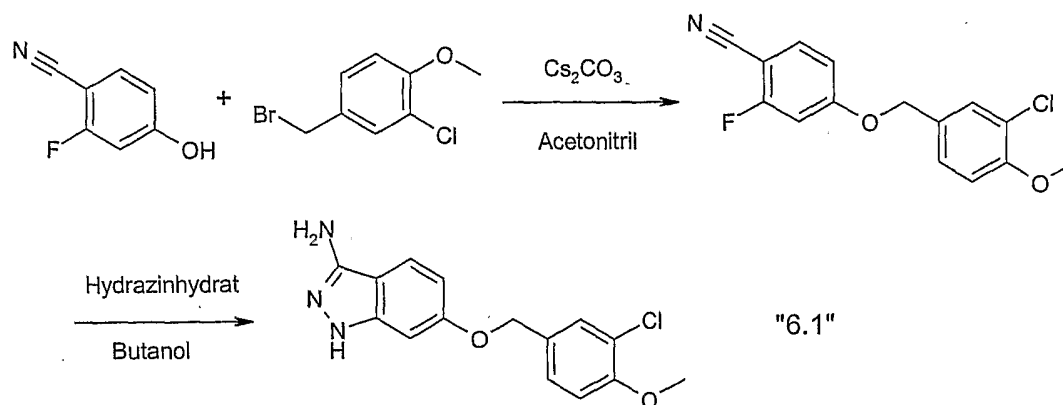


10

Beispiel 6.1

Die Herstellung von 6-(3-Chlor-4-methoxy-benzyloxy)-1H-indazol-3-ylamin ("6.1") erfolgt analog nachstehendem Schema:

15



25

30

35

Beispiel 6.2

Die Herstellung von N5-(3-Chlor-4-methoxy-benzyl)-1*H*-indazol-3,5-diamin ("6.2") und N5,N5-Bis-(3-chlor-4-methoxy-benzyl)-1*H*-indazol-3,5-diamin ("6.2a") erfolgt analog nachstehendem Schema:

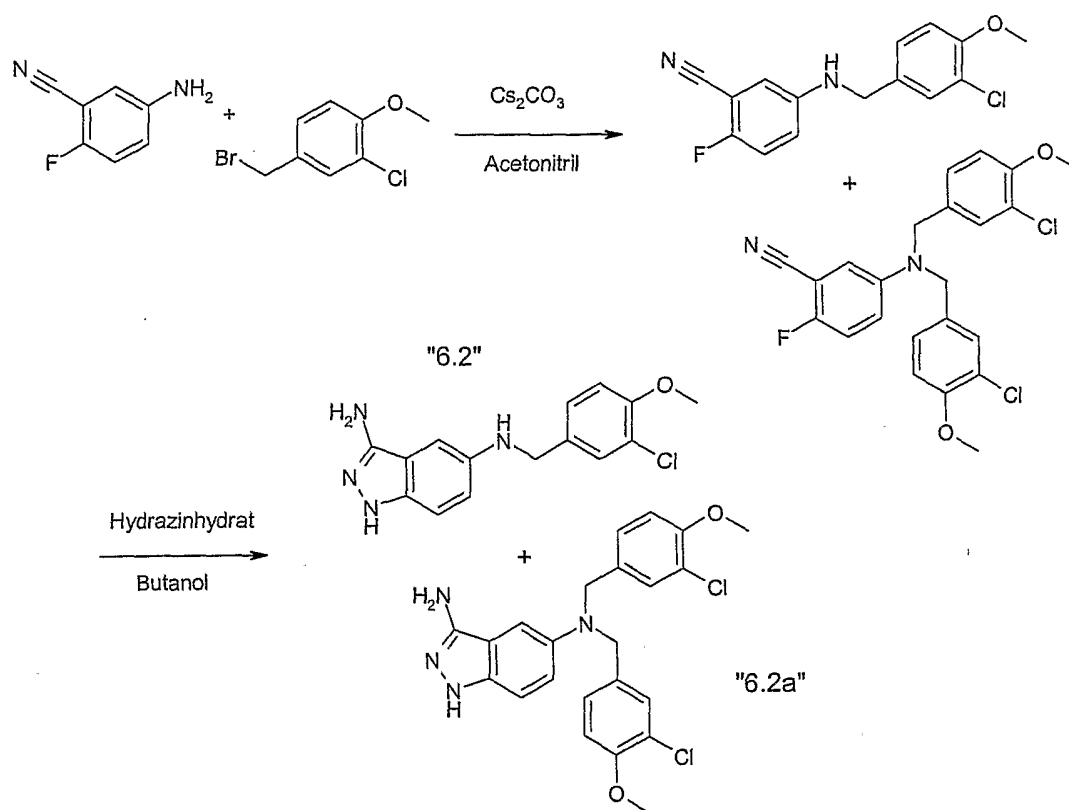
5

10

15

20

25



Die beiden Verbindungen werden durch präparative Dünnschichtchromatographie (Si60, Ethylacetat/Methanol 9:1) getrennt.

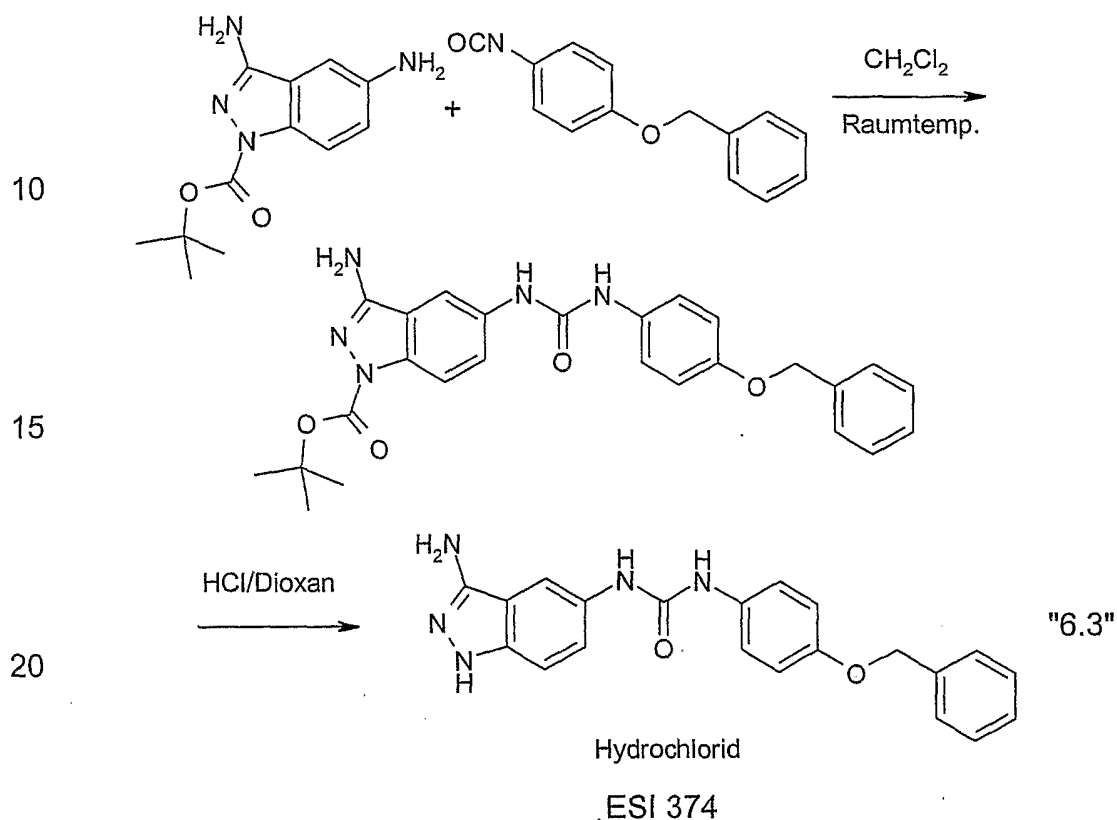
30

35

Beispiel 6.3

Die Herstellung von 1-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-3-(4-benzyloxy-phenyl)-harnstoff ("6.3") erfolgt analog nachstehendem Schema:

5



25

Analog erhält man die Verbindung 1-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-3-(3-chlor-phenyl)-harnstoff ("6.3a"), Hydrochlorid; ESI 302.

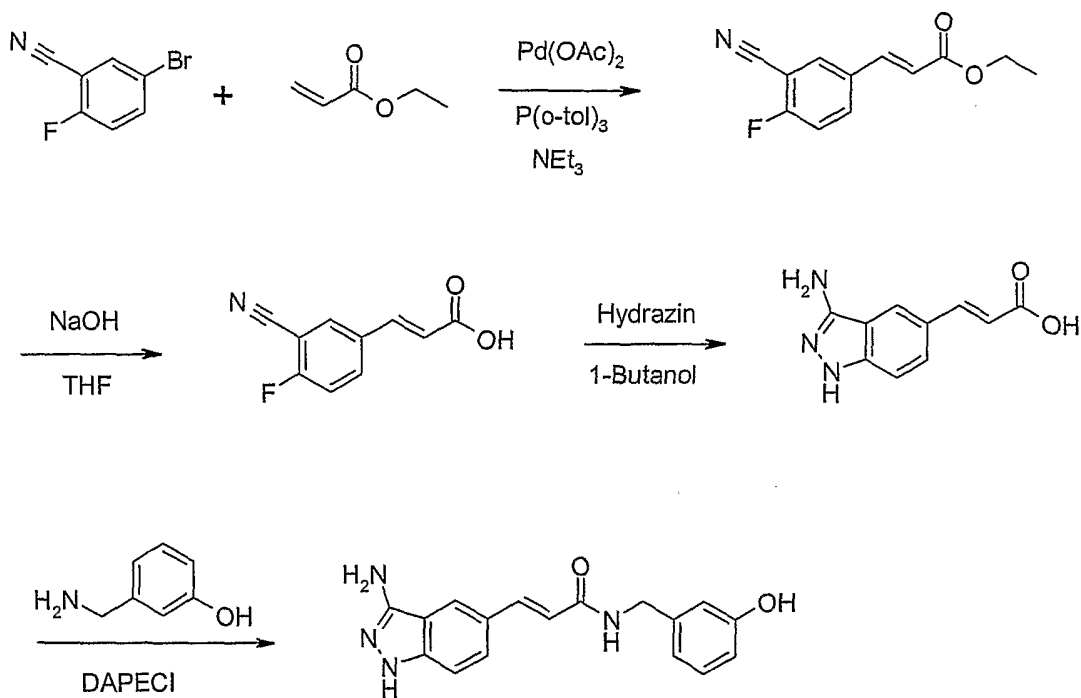
30

Beispiel 7

Die Herstellung von (E)-3-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxy-benzyl)-acrylamid ("162") erfolgt analog nachstehendem Schema:

35

- 62 -



1. Eine Lösung von 10.0 g (50.0 mmol) 5-Brom-2-fluorbenzonitril in 70 ml Acetonitril wird mit 5.50 ml Ethylacrylat, 500 mg (2.2 mmol) Palladium(II)-acetat, 500 mg (2.2 mmol) Tri-o-tolylphosphin und 14 ml Triethylamin versetzt und 2 Tage unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und dreimal mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 3-(3-Cyan-4-fluorphenyl)-acrylsäureethylester als farbloser Feststoff, ESI 220.

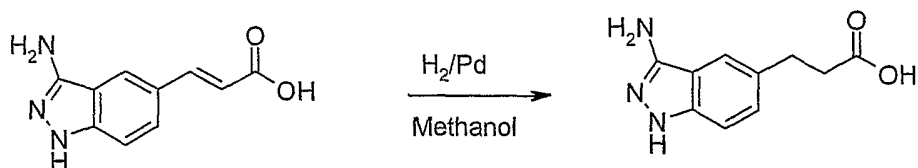
2. Eine Lösung von 10.9 g (49.8 mmol) 3-(3-Cyan-4-fluorphenyl)-acrylsäureethylester in 200 ml THF wird mit 60 ml 1 N wässriger Natronlauge versetzt und das Reaktionsgemisch 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das THF wird abdestilliert, der wässrige Rückstand mit konz. HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 3-(3-Cyan-4-fluorphenyl)-acrylsäure als farbloser Feststoff, ESI 192.

3. Eine Lösung von 6.40 g (33.5 mmol) 3-(3-Cyan-4-fluorphenyl)-acrylsäure in 50 ml 1-Butanol wird mit 10 ml (206 mmol) Hydraziniumhydroxid versetzt und 3 Stunden auf 100° C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum auf ein Volumen von ca. 20 ml eingedampft und mit Wasser versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet: 3-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-acrylsäure als farbloser Feststoff, ESI 204.
4. Eine Lösung von 203 mg (1.00 mmol) 3-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-acrylsäure und 123 mg (1.00 mmol) 3-Hydroxybenzylamin in 2 ml DMF wird mit 287 mg (1.50 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser und 1 N HCl versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit Ethylacetat/Methanol 9:1 chromatographiert. Man erhält 3-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-*N*-(3-hydroxybenzyl)-acrylamid ("162") als farblosen Feststoff, ESI 309.

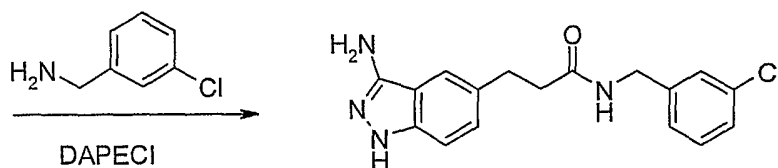
Beispiel 8

- Die Herstellung von 3-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-*N*-(3-chlor-benzyl)-propionamid ("163") erfolgt analog nachstehendem Schema:

- 64 -



5

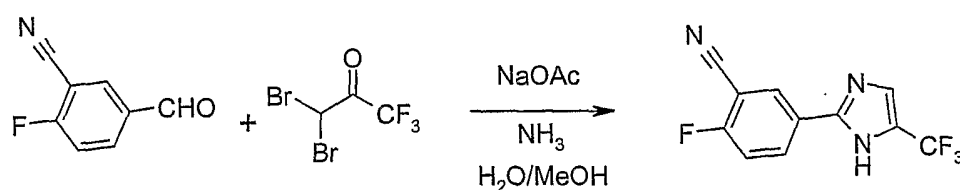


10

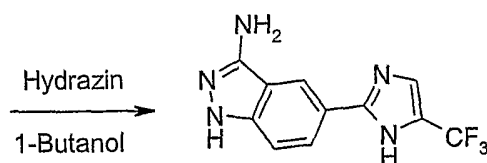
Beispiel 9

Die Herstellung von 5-(5-Trifluormethyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indazol-3-ylamin ("164") erfolgt analog nachstehendem Schema:

15



20



25

1. 16.2 g (60.0 mmol) 1,1-Dibrom-3,3,3-trifluoracetone werden mit 68 ml Wasser vermischt und 16.3 g (120 mmol) Natriumacetat-Trihydrat zugegeben. Diese Lösung wird auf 90°C erhitzt und in einer Portion zu einer vorher bereiteten Suspension von 8.95 g (60.0 mmol) 2-Fluor-4-formylbenzonitril in 300 ml Methanol und 84 ml konz. Ammoniak gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird auf ein Volumen von ca. 200 ml eingengt und der entstandene Niederschlag abfiltriert: rohes 2-Fluor-5-(5-trifluormethyl-1H-

30

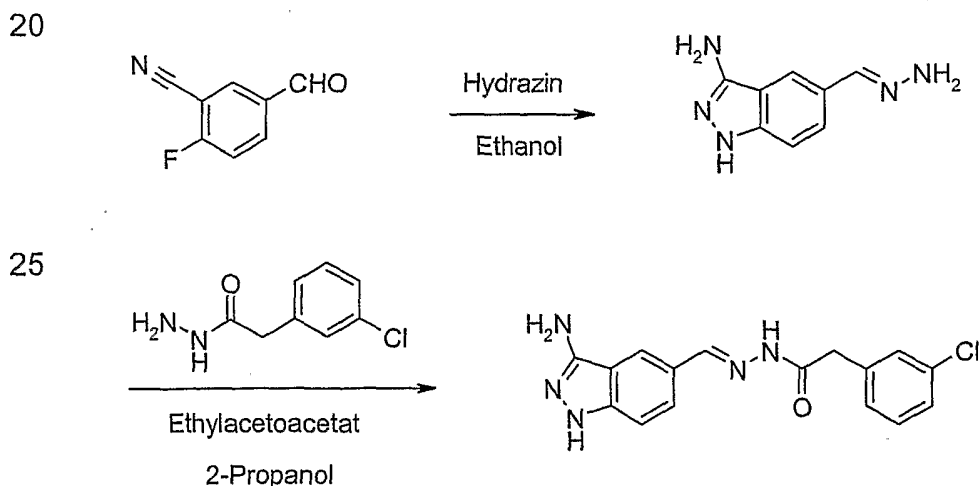
35

imidazol-2-yl)-benzonitril als gelbbrauner Feststoff (ESI 256), der ohne weitere Reinigung für Folgereaktionen eingesetzt wird.

- 5 2. Eine Lösung von 2.00 g 2-Fluor-5-(5-trifluormethyl-1*H*-imidazol-2-yl)-benzonitril (ca. 50%ig, ca. 3.9 mmol) in 20 ml 1-Butanol wird mit 1.17 ml (24 mmol) Hydraziniumhydroxid versetzt und 3 Stunden auf 100° C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und
10 getrocknet: 5-(5-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-indazol-3-ylamin ("164") als gelber Feststoff, ESI 268.

Beispiel 10

- 15 Die Herstellung von (3-Chlor-phenyl)-essigsäure-[1-(3-amino-1*H*-indazol-5-yl)-meth-(E)-yliden]-hydrazid ("165") erfolgt analog nachstehendem Schema:



1. Eine Suspension von 2.00 g (13.4 mmol) 3-Cyan-4-fluorbenzaldehyd in 10 ml Ethanol wird mit 9.0 ml (185 mmol) Hydraziniumhydroxid versetzt und 5 Stunden auf 60° C erhitzt. Ethanol wird abdestilliert und der Rückstand 14 Stunden im Kühlschrank belassen. Die entstandenen
35 Kristalle werden abfiltriert: 5-Hydrazonomethyl-1*H*-indazol-3-ylamin als

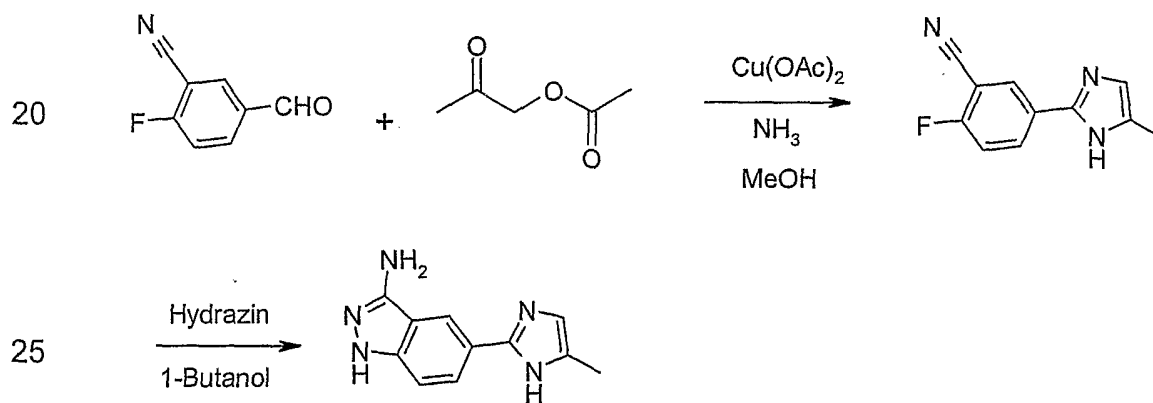
- 66 -

gelbliche Kristalle; ESI 176.

5 Eine Lösung von 300 mg (1.71 mmol) Hydrazonomethyl-1*H*-indazol-3-ylamin, 318 mg (1.72 mmol) (3-Chlorphenyl)-essigsäurehydrazid und 224 mg (1.72 mmol) Ethylacetoacetat in 10 ml 2-Propanol wird 10 Stunden auf 80° C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol 8:2 als Laufmittel chromatographiert: (3-Chlor-phenyl)-essigsäure-[1-(3-amino-1*H*-indazol-5-yl)-meth-(*E*)-yliden]-hydrazid ("165") als gelblicher Feststoff; ESI 328.

Beispiel 11

15 Die Herstellung von 5-(5-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-indazol-3-ylamin ("166") erfolgt analog nachstehendem Schema:

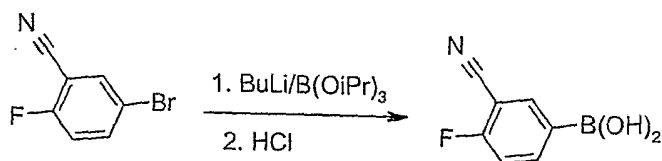


Beispiel 12

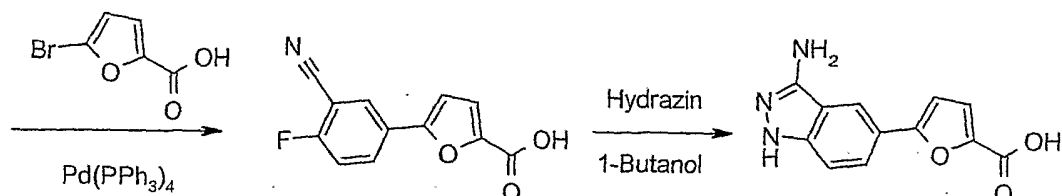
30

Die Herstellung von 5-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-furan-2-carbonsäure ("167") erfolgt analog nachstehendem Schema:

35



5



10

1. Eine Lösung von 5.00 g (25.0 mmol) 5-Brom-2-fluorbenzonitril und 5.64 g (30.0 mmol) Triisopropylborat in einem Gemisch von 10 ml THF und 40 ml Toluol wird unter Stickstoff auf -70°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 12 ml einer 15%igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan (30 mmol) innerhalb von einer Stunde zugetropft. Man erwärmt das Reaktionsgemisch langsam auf -20°C und gibt dann 25 ml 1 N HCl zu. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der feste Rückstand wird in tert.-Butylmethylether aufgenommen und der Niederschlag filtriert und getrocknet: 3-Cyan-4-fluorbenzolboronsäure als farbloser Feststoff, ESI 166.

25

2. Eine Lösung von 1.30 g (7.88 mmol) 3-Cyan-4-fluorbenzolboronsäure und 1.62 g (8.50 mmol) 5-Brom-2-furansäure in einem Gemisch von 10 ml Toluol und 8 ml THF wird unter Stickstoff mit 260 mg (0.23 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt und eine Lösung von 1.40 g (16.7 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 10 ml Wasser zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden unter kräftigem Rühren zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die wässrige Phase wird mit konz. HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische

35

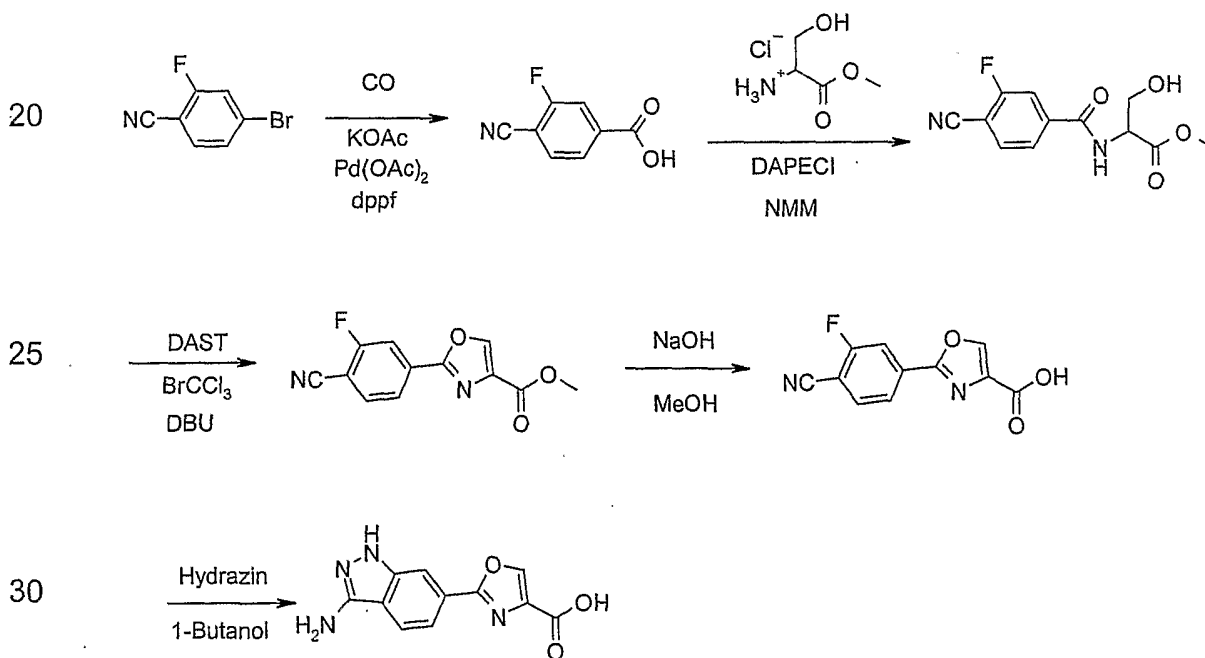
- 68 -

Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 5-(3-Cyan-4-fluorphenyl)-furan-2-carbonsäure als gelblicher Feststoff, ESI 232.

3. Eine Lösung von 870 mg (3.76 mmol) 5-(3-Cyan-4-fluorphenyl)-furan-2-carbonsäure in 20 ml 1-Butanol wird mit 1.85 g (37.0 mmol) Hydraziniumhydroxid versetzt und 12 Stunden auf 80° C erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Methanol gewaschen: 5-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-furan-2-carbonsäure als farbloser Feststoff, ESI 244.

Beispiel 13

Die Herstellung von 2-(3-Amino-1*H*-indazol-6-yl)-oxazol-4-carbonsäure ("168") erfolgt analog nachstehendem Schema:



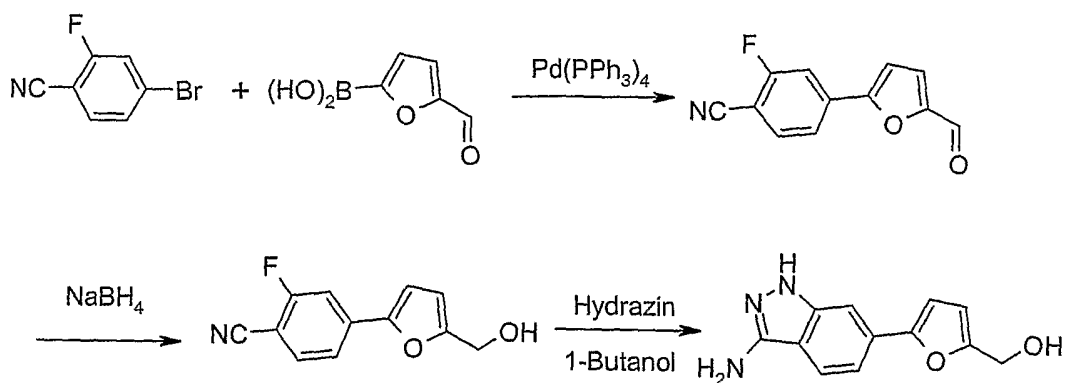
Beispiel 14

Die Herstellung von [5-(3-Amino-1*H*-indazol-6-yl)-furan-2-yl]-methanol ("169") erfolgt analog nachstehendem Schema:

5

10

15

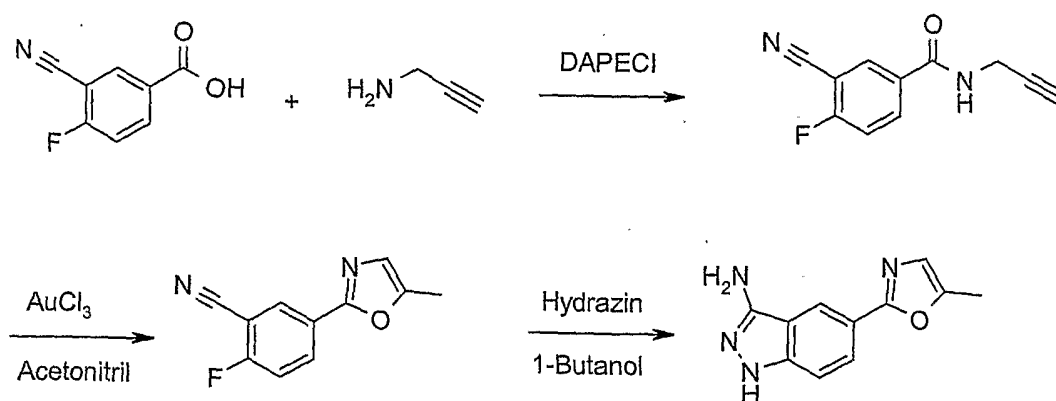
**Beispiel 15**

20

Die Herstellung von 6-(5-Methyl-oxazol-2-yl)-1*H*-indazol-3-ylamin ("170") erfolgt analog nachstehendem Schema:

25

30



1.

Eine

35

Lösung von 3.00 g (18.2 mmol) 3-Cyan-4-fluorbenzoesäure und 1.01 g (18.2 mmol) Propargylamin in 10 ml DMF wird mit 4.53 g (23.6 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) und

- 70 -

2.78 g (18.2 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert: 3-Cyan-4-fluor-N-prop-2-ynyl-benzamid als bräunlicher Feststoff, ESI 203.

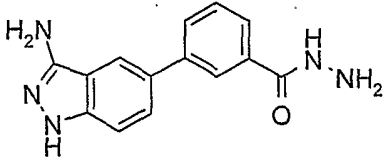
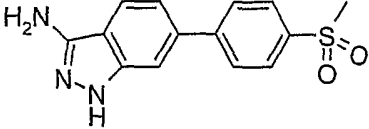
5

2. Eine Lösung von 2.10 g (10.4 mmol) 3-Cyan-4-fluor-N-prop-2-ynyl-benzamid und 315 mg (1.04 mmol) Gold(III)chlorid in 20 ml Acetonitril wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird 10 filtriert und das Filtrat eingedampft: 2-Fluor-5-(5-methyloxazol-2-yl)-benzonitril als bräunlicher Feststoff, ESI 203.

3. Eine Lösung von 100 mg (0.495 mmol) 2-Fluor-5-(5-methyloxazol-2-yl)-benzonitril in 1 ml 1-Butanol wird mit 120 µl (2.4 mmol) Hydraziniumhydroxid versetzt und 12 Stunden auf 100° C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt: 5-(5-Methyl-oxazol-2-yl)-1H-indazol-3-ylamin ("170") als farbloser Feststoff; ESI 215.

20

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

Nr.	Strukturformel	ESI	Herstellung analog Beispiel Nr.
7		268	6
8		288	6

35

- 71 -

5

10

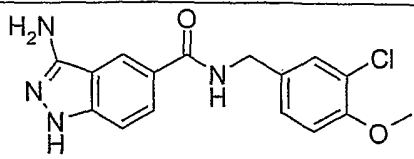
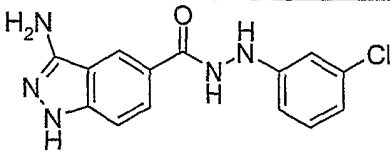
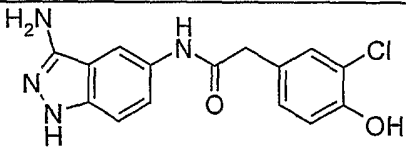
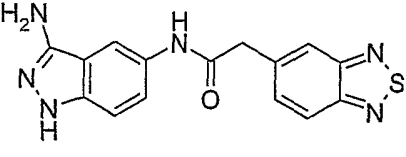
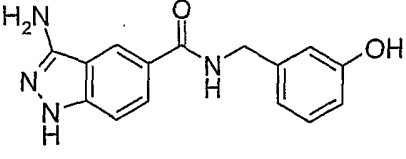
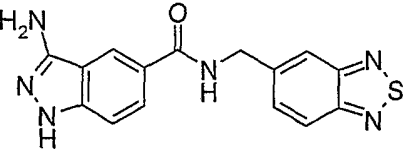
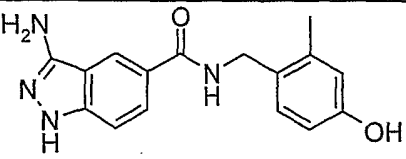
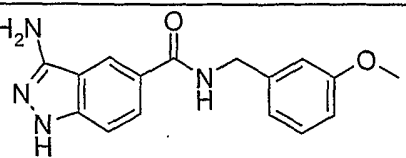
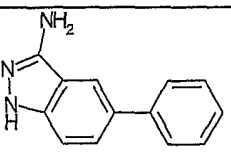
15

20

25

30

35

9		332	1
10		303	1
11		318	3
12		325	3
13		283	1
14			1
15			1
16			1
17		210	5

5

10

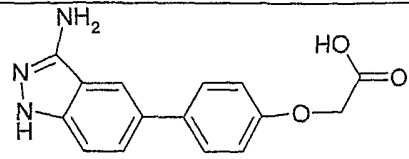
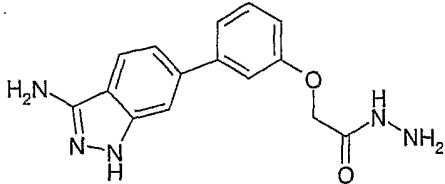
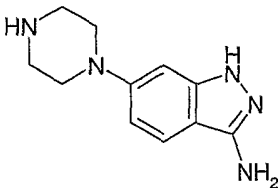
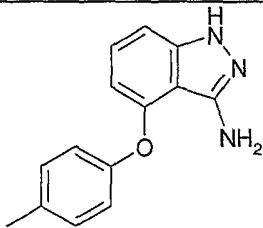
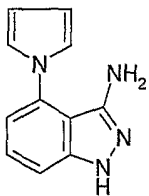
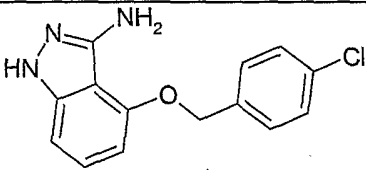
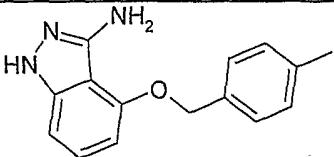
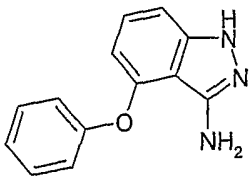
15

20

25

30

35

18		284	2
19		298	6
20		217	5, 6
21		240	5, 6
22		199	5, 6
23		275	6.1
24		254	6.1
25		226	5

5

10

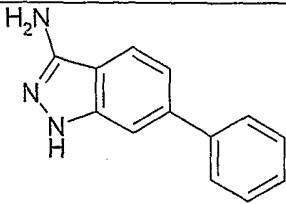
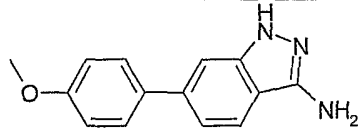
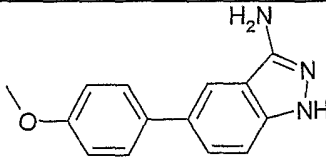
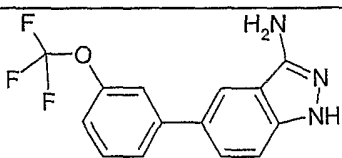
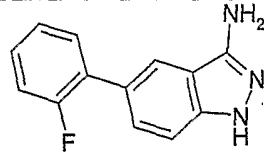
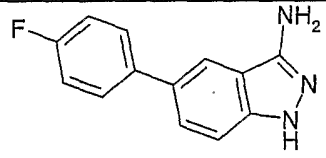
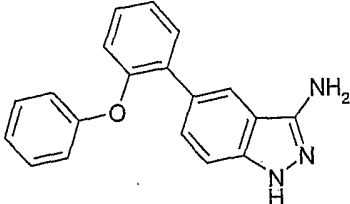
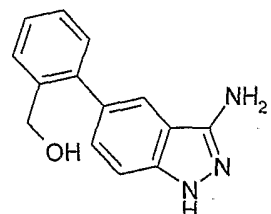
15

20

25

30

35

26	 <chem>Nc1nc2ccc(cc2[nH]1)-c3ccccc3</chem>	210	5
27	 <chem>Nc1nc2ccc(cc2[nH]1)-c3ccc(OC)cc3</chem>	240	5
28	 <chem>Nc1nc2ccc(cc2[nH]1)-c3ccc(OC)cc3</chem>	240	6
29	 <chem>Nc1nc2ccc(cc2[nH]1)-c3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>	294	6
30	 <chem>Nc1nc2ccc(cc2[nH]1)-c3ccccc3F</chem>	228	6
31	 <chem>Nc1nc2ccc(cc2[nH]1)-c3ccc(F)cc3</chem>	228	6
32	 <chem>Nc1nc2ccc(cc2[nH]1)-c3ccc(Oc4ccccc4)cc3</chem>	302	6
33	 <chem>Nc1nc2ccc(cc2[nH]1)-c3ccc(OCCc4ccccc4)cc3</chem>	240	5

- 74 -

5

10

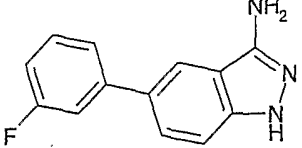
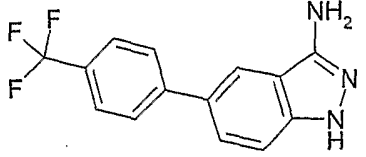
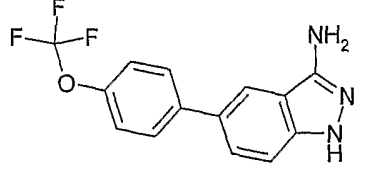
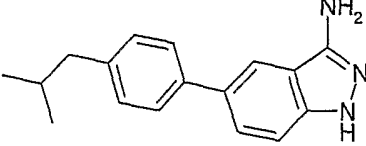
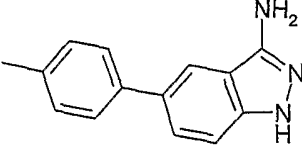
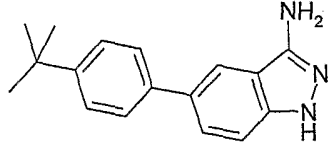
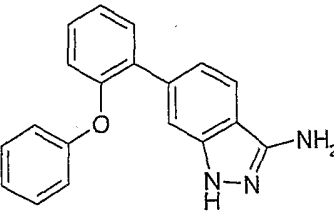
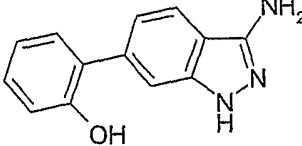
15

20

25

30

35

34		228	6
35		278	6
36		294	6
37		26	6
38		224	6
39		266	6
40		302	5
41		226	5

- 75 -

5

10

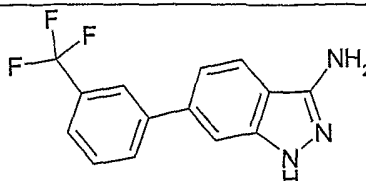
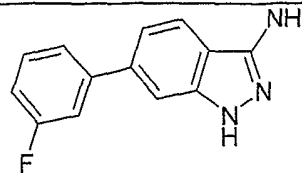
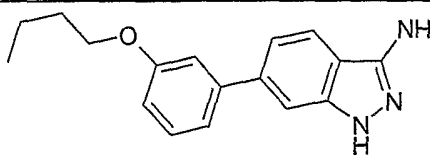
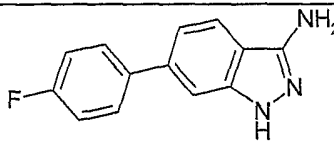
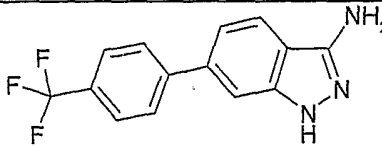
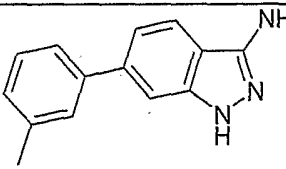
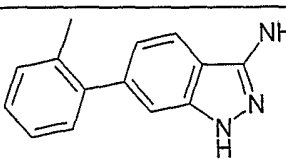
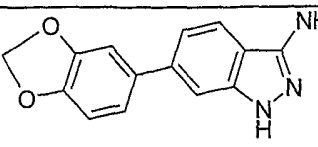
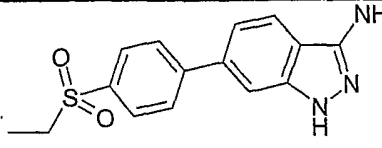
15

20

25

30

35

42		278	5
43		228	5
44		282	5
45		228	5
46		278	5
47		224	5
48		224	5
49		254	5
50		278	5

5

10

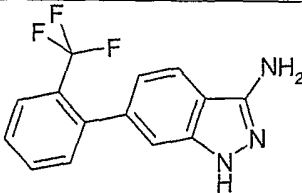
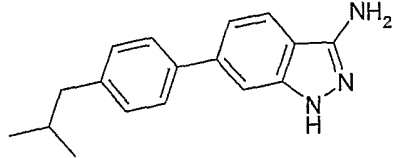
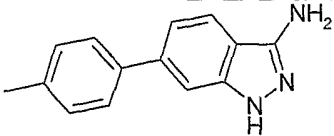
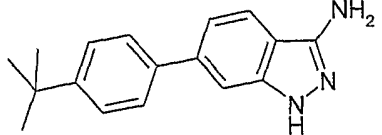
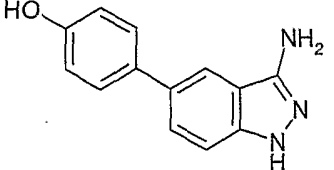
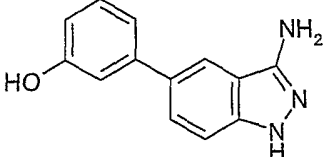
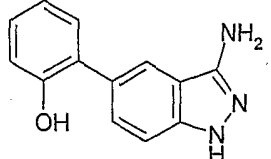
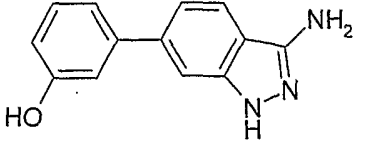
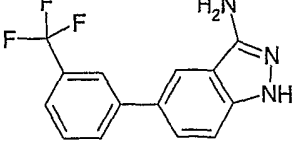
15

20

25

30

35

51		278	5
52		266	5
53		224	5
54		266	5
55		226	6
56		226	6
57		226	6
58		226	5
59		278	6

- 77 -

5

10

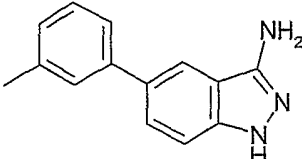
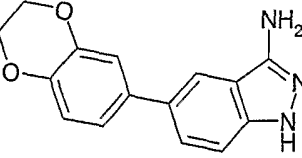
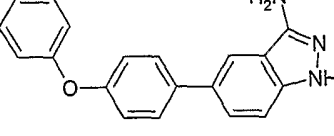
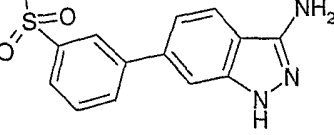
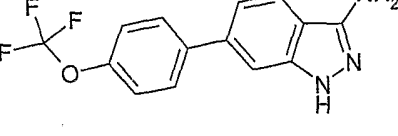
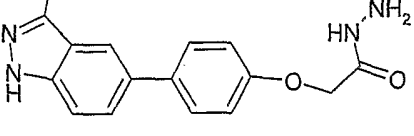
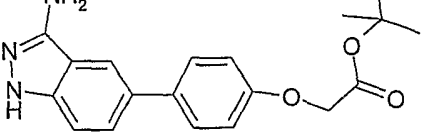
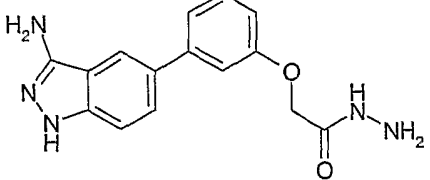
15

20

25

30

35

60		224	6
61		268	6
62		302	6
63		287	5
64		294	5
65		298	6
66		340	6
67		298	6

5

10

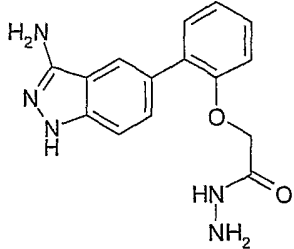
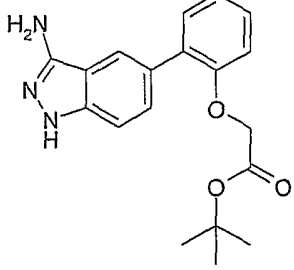
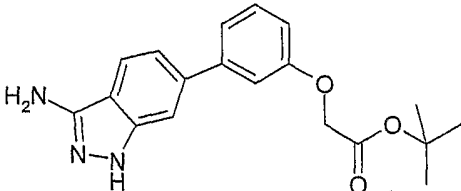
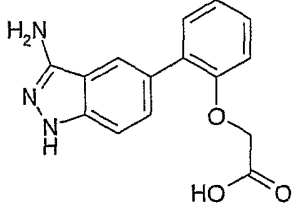
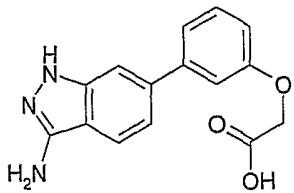
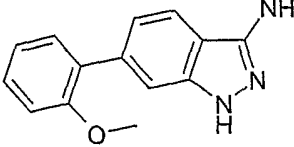
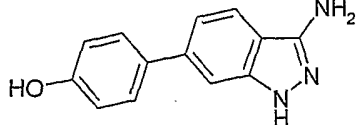
15

20

25

30

35

68		298	6
69		340	6
70		340	5
71		284	2
72		284	5
73		240	5
74		226	5

- 79 -

5

10

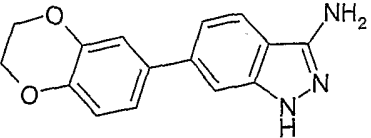
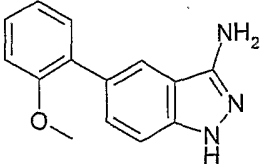
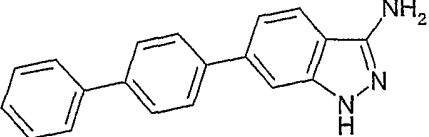
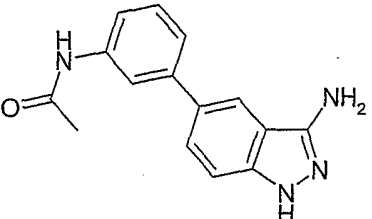
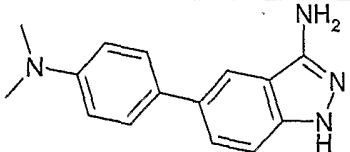
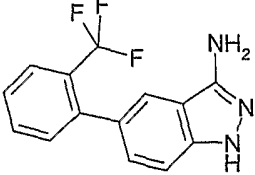
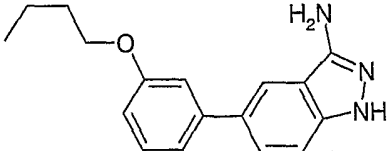
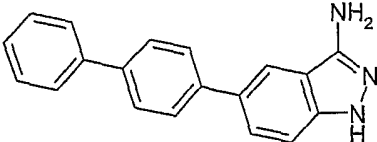
15

20

25

30

35

75		268	5
76		240	6
77		286	5
78		267	6
79		253	6
80		278	6
81		282	6
82		286	6

5

10

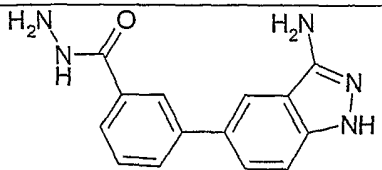
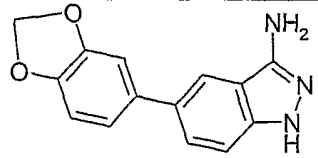
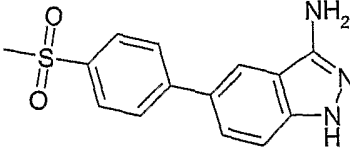
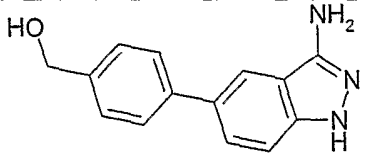
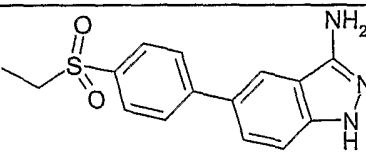
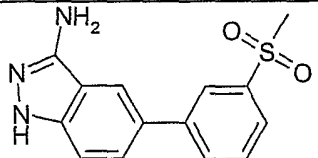
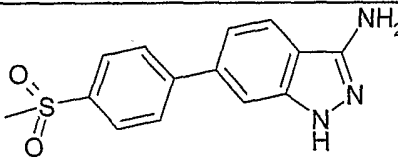
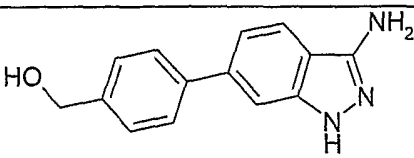
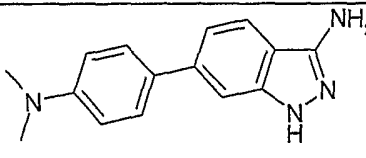
15

20

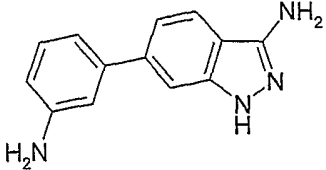
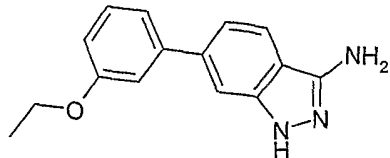
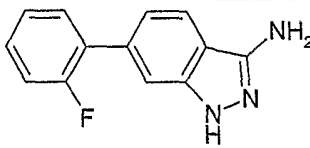
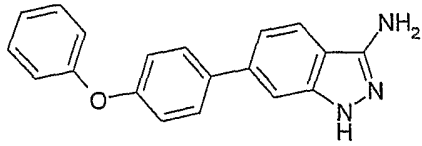
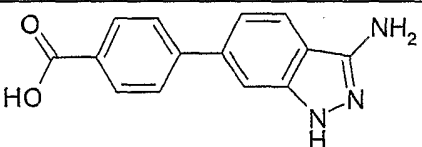
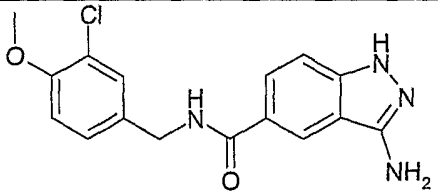
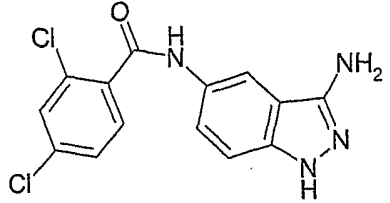
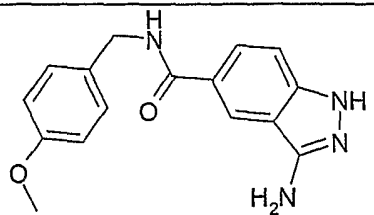
25

30

35

83		268	6
84		254	6
85		288	6
86		240	6
87		302	6
88		288	6
89		288	5
90		240	5
91		253	5

- 81 -

5	92		225	5
10	93		254	5
15	94		228	5
20	95		302	5
25	96		254	5
30	97		331	1
35	98		321	3
	99		297	1

5

10

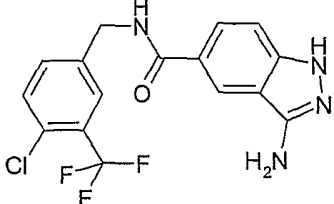
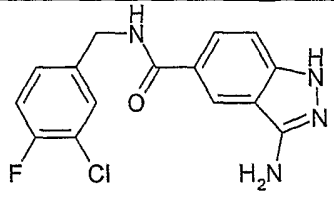
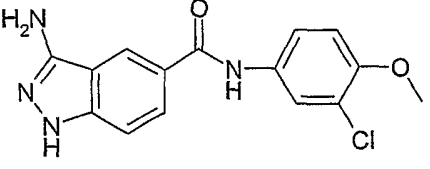
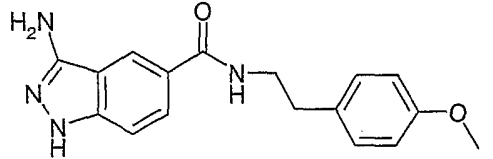
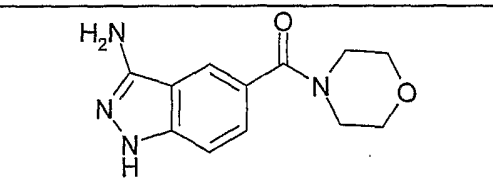
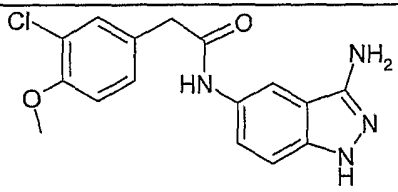
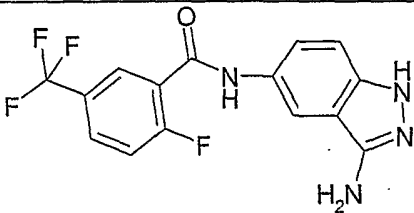
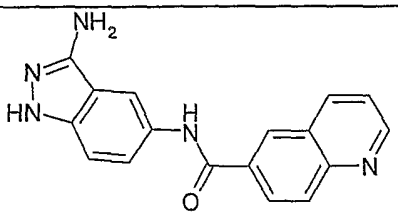
15

20

25

30

35

100		369	1
101		319	1
102		317	1
103		311	1
104		247	1
105		331	3
106		339	3
107		304	3

5

10

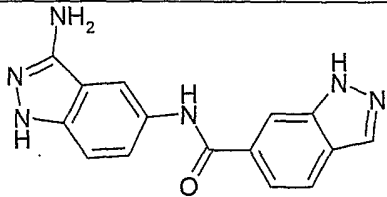
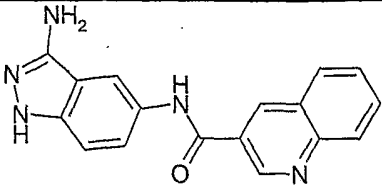
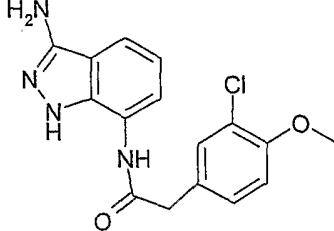
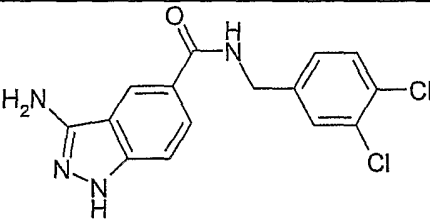
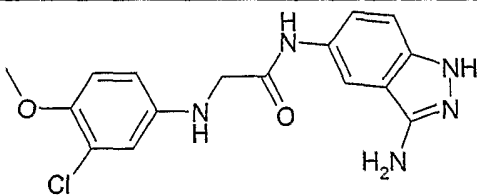
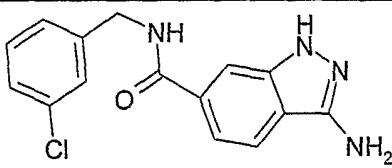
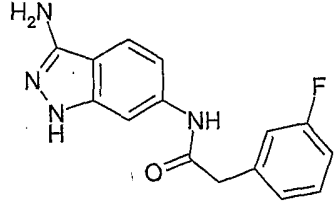
15

20

25

30

35

108		293	3
109		304	3
110		331	3
111		335	1
112		346	3
113		301	4.1
114		285	3

5

10

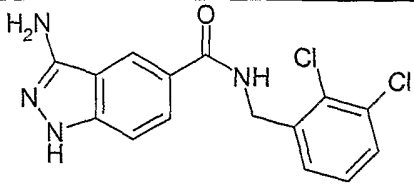
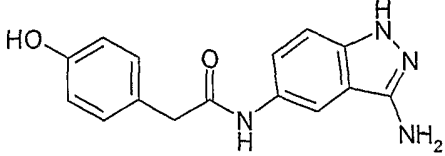
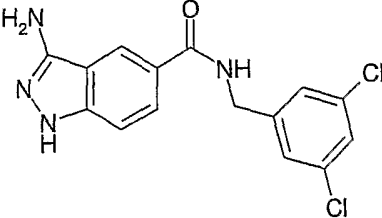
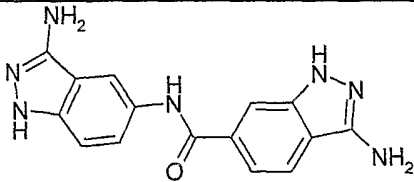
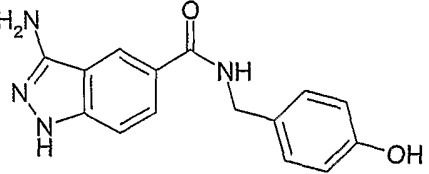
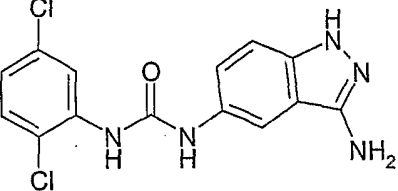
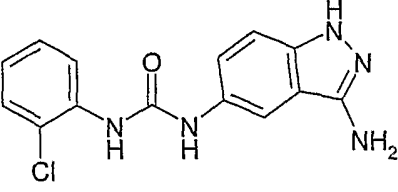
15

20

25

30

35

115		336	1
116	 x HCl	283	3
117		335	1
118	 x 2 HCl	308	1
119		283	1
120	 x HCl	336	6.3
121	 x HCl	302	6.3

5

10

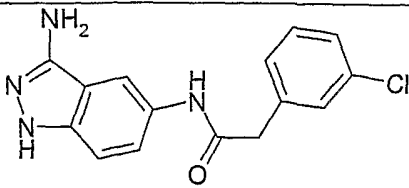
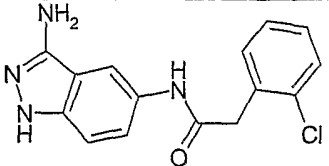
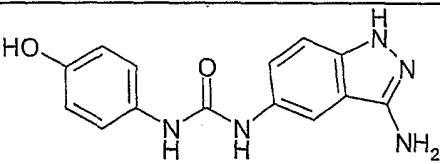
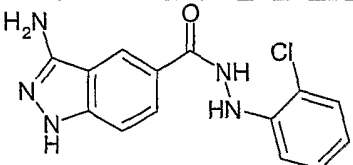
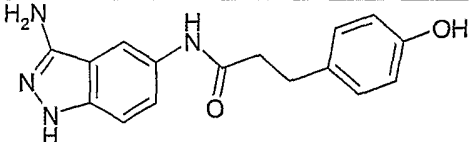
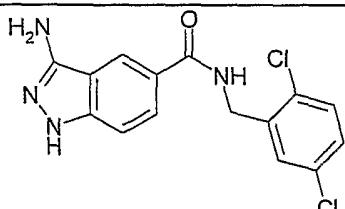
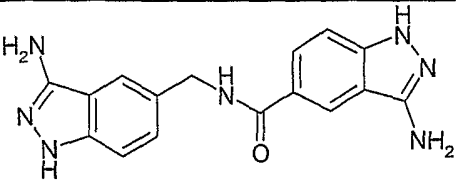
15

20

25

30

35

122	 x HCl	301	3
123	 x HCl	301	3
124	 x HCl	284	6.3 anschließend H ₂ /Pd
125	 x HCl	302	1
126	 x HCl	297	3
127	 x HCl	335	1
128	 x 2 HCl	322	3.1

5

10

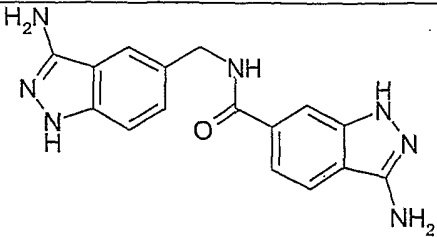
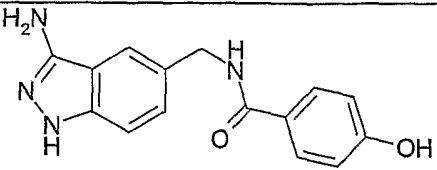
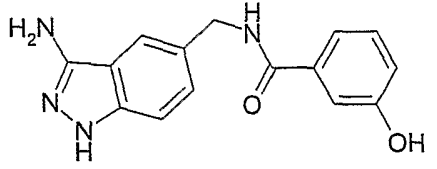
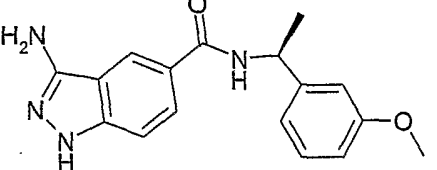
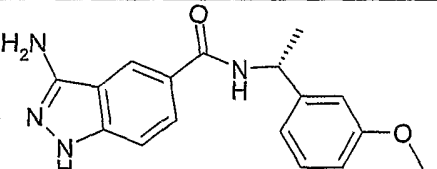
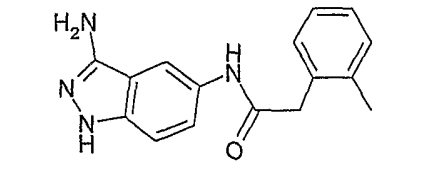
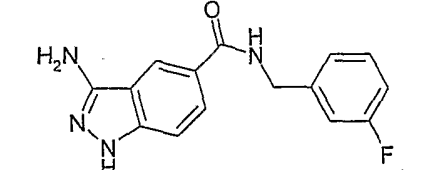
15

20

25

30

35

129	 x 2 HCl	322	3.1
130	 x 2 HCl	283	3.1
131		283	3.1
132		311	1
133		311	1
134	 x HCl	281	3
135		285	1

5

10

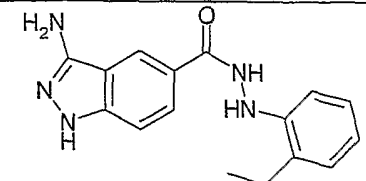
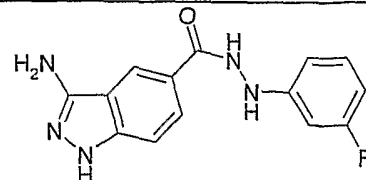
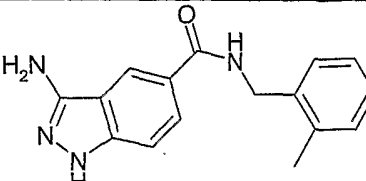
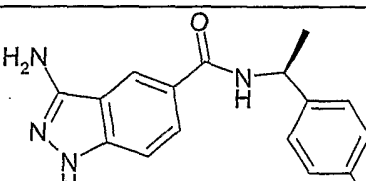
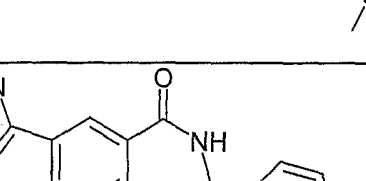
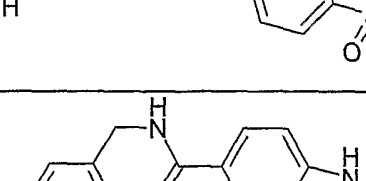
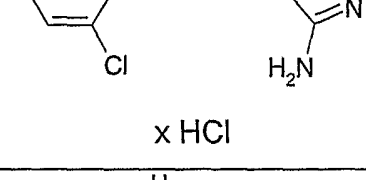
15

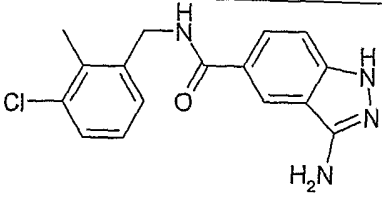
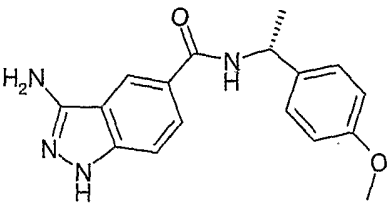
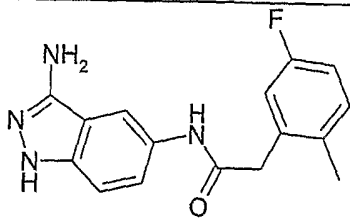
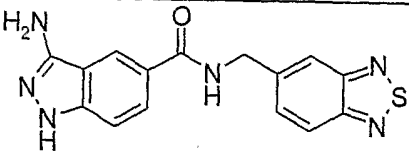
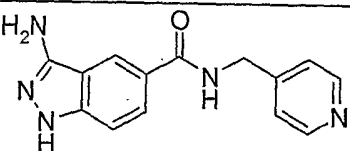
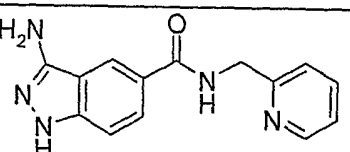
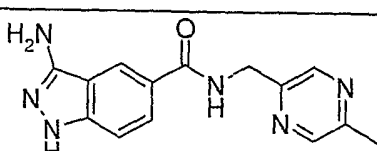
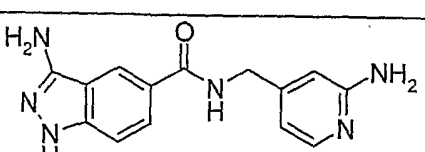
20

25

30

35

136		296	1
137		286	1
138		281	1
139		311	1
140		345	1
141	 x HCl	301	1
142		315	1

143		315	1
144		311	1
145		299	3
146		325	1
147		268	1
148		268	1
149		283	1
150	 x 2 HCl	283	Aminokomponente BOC-geschützt; 1; dann HCl/Dioxan

5

10

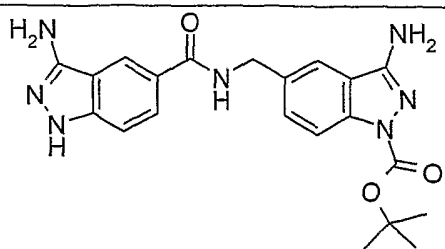
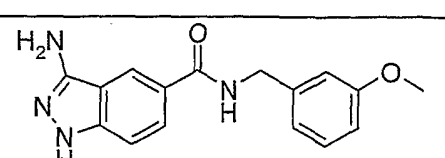
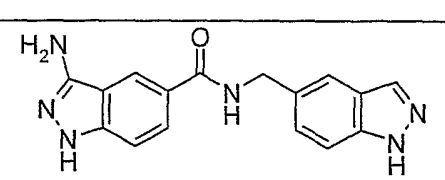
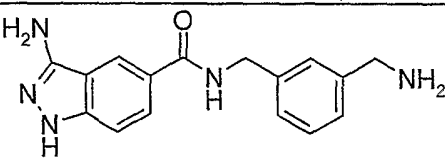
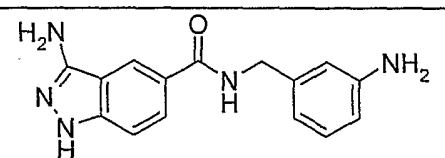
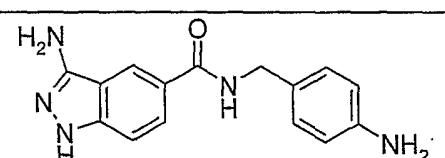
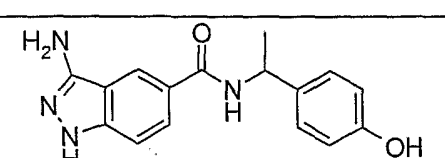
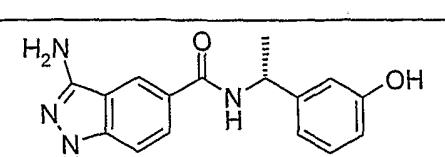
15

20

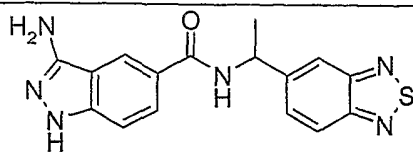
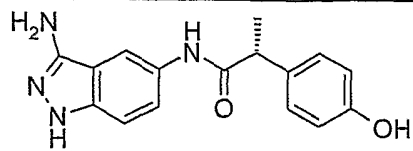
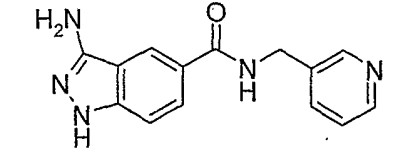
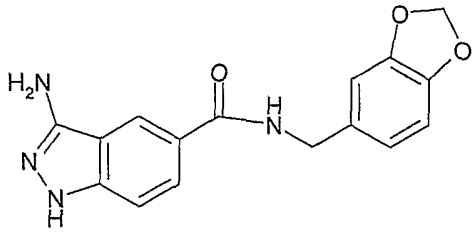
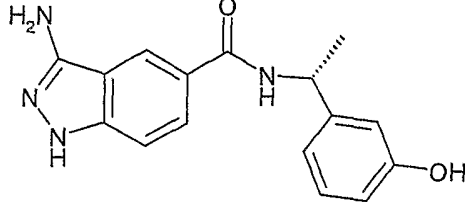
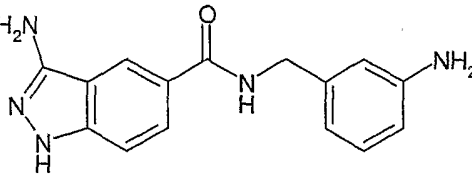
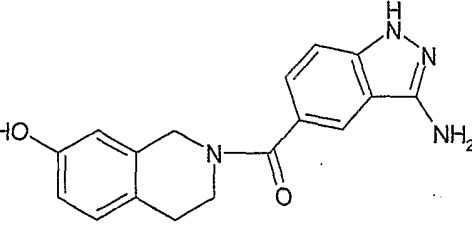
25

30

35

151		422	1
152		297	1
153			
154			
155			
156			
157			
158			aus "133" mit BBr ₃

- 90 -

5	159			
	160			aus "144" mit BBr ₃
10	161			
15	171		311	1
20	172	 Hydrochlorid	297	1
25	173		282	1
30	174		309	1

- 91 -

5

10

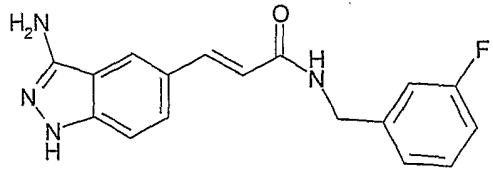
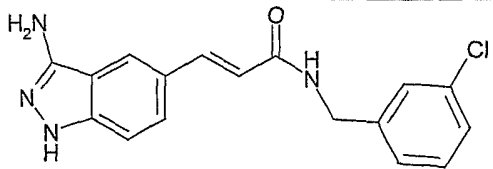
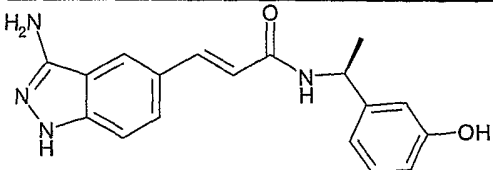
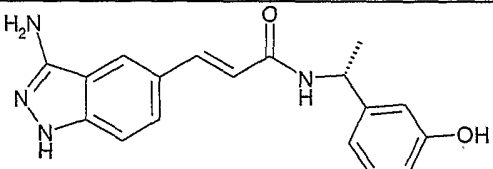
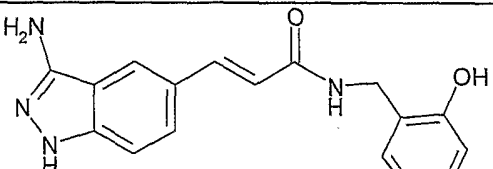
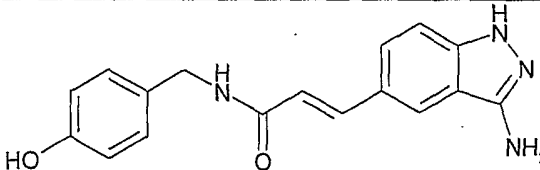
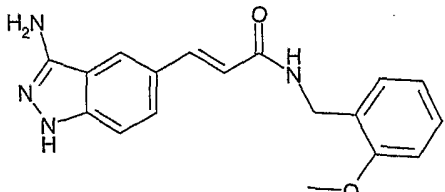
15

20

25

30

35

175		311	7
176		327	7
177		323	7
178		323	7
179	 Hydrobromid	309	Aus "181" durch Umsetzung mit BBr ₃
180		309	7
181		323	7

5

10

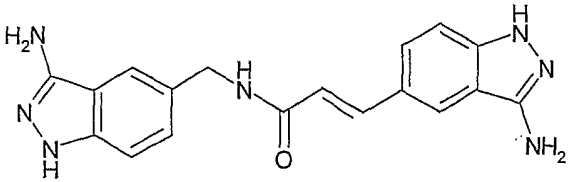
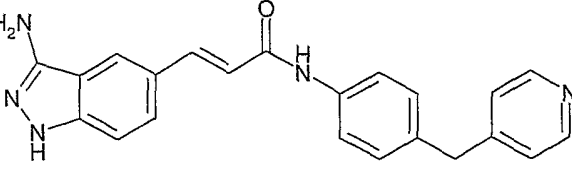
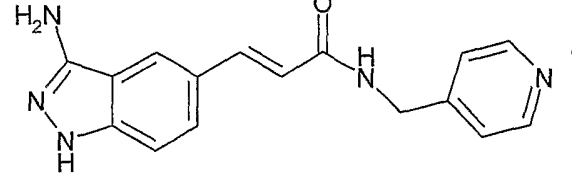
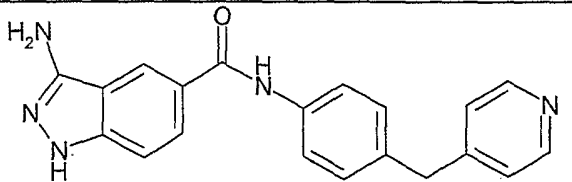
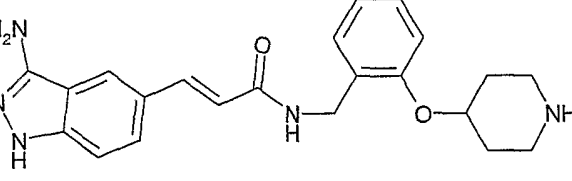
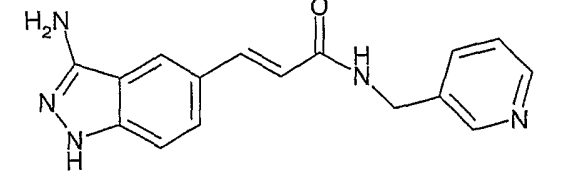
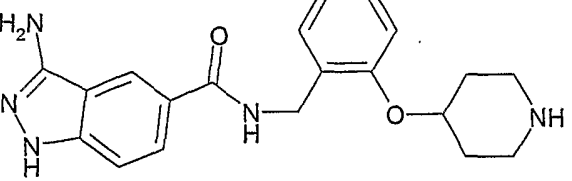
15

20

25

30

35

182	 Dihydrochlorid	348	1. analog Bsp. 7 (Amin- komponente BOC- geschützt) 2. HCl/Dioxan
183		370	7
184		294	7
185		344	1
186		392	1. analog Bsp. 7 (Amin- komponente BOC- geschützt) 2. HCl/Dioxan
187		294	7
188	 Dihydrochlorid	366	1. analog Bsp. 1 (Amin- komponente BOC- geschützt) 2. HCl/Dioxan

5

10

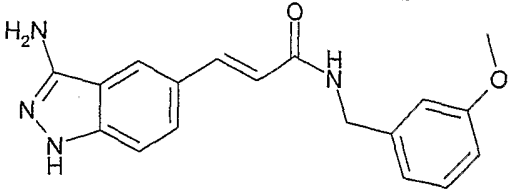
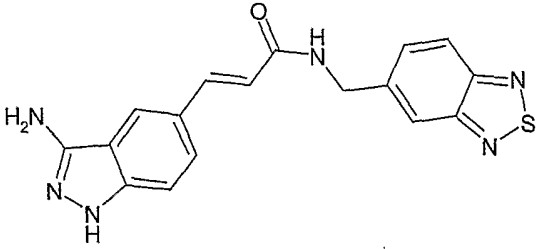
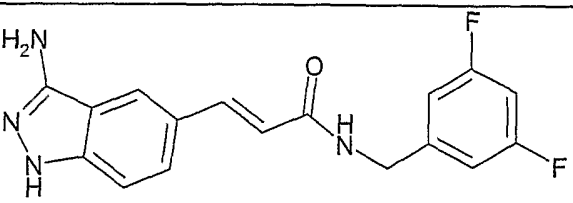
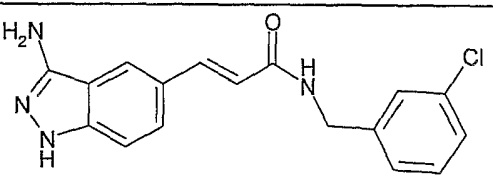
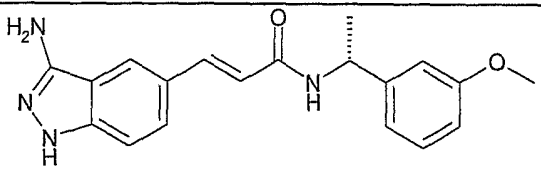
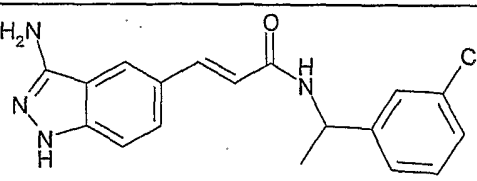
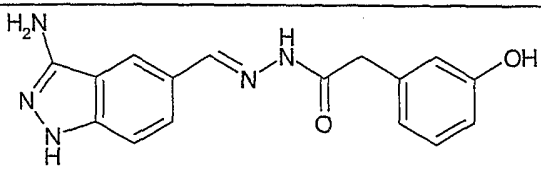
15

20

25

30

35

189		323	7
190		351	7
191		329	7
192	 Hydrochlorid	327	7
193		337	7
194		341	7
195		310	10

5

10

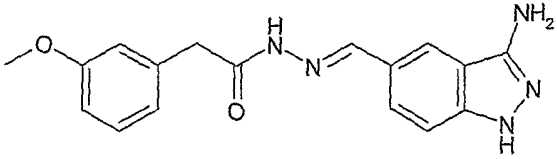
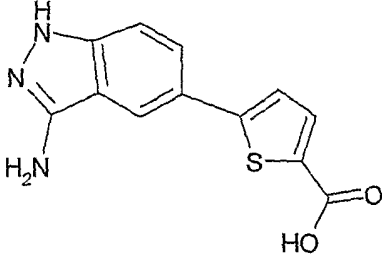
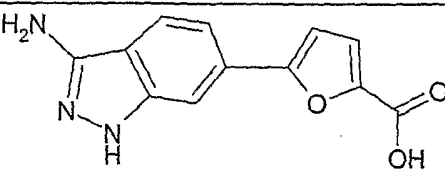
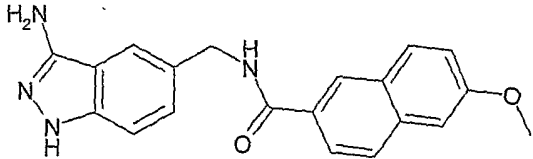
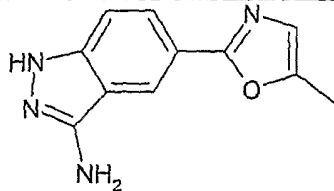
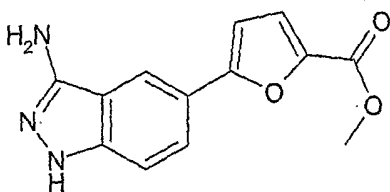
15

20

25

30

35

196		324	10
197		260	12
198		244	12
199	 Hydrochlorid	347	3.1
200		215	15
201		258	Aus "167" mit Methanol / Chlortrimethylsilan

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

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

Beispiel B: Suppositorien

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

Beispiel C: Lösung

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

25

Beispiel D: Salbe

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

30

Beispiel E: Tabletten

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

Beispiel F: Dragees

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

5

Beispiel G: Kapseln

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

10

Beispiel H: Ampullen

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

15

20

25

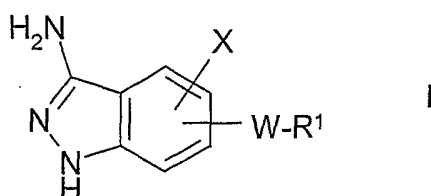
30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

W $-[C(R^2)_2]_n-$, $-[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$,
 $-[C(R^2)_2]_nCONR^2NR^2[C(R^2)_2]_n-$, $-[C(R^2)_2]_nNR^2CO[C(R^2)_2]_n-$,
 $-[C(R^2)_2]_nNR^2CO[C(R^2)_2]_nNR^2-$,
 $-[C(R^2)_2]_nO[C(R^2)_2]_n-$, $-[C(R^2)_2]_nNR^2[C(R^2)_2]_n-$,
 $-[C(R^2)_2]_nN[C(R^2)_2R^1][C(R^2)_2]_n-$,
 $-[C(R^2)_2]_nO[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$,
 $-[C(R^2)_2]_nNR^2[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$,
 $-[C(R^2)_2]_nNR^2COO[C(R^2)_2]_n-$, $-[C(R^2)_2]_nCO[C(R^2)_2]_n-$,
 $-[C(R^2)_2]_nCOO[C(R^2)_2]_n-$, $-C(R^2)=C(R^2)CONR^2[C(R^2)_2]_n$ oder
 $-C(R^2)=N-NR^2CO[C(R^2)_2]_n$,

20

X H, Hal, A, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$,
 NR^2COA , NR^2SO_2A , COR^2 oder SO_2NR^2 ,

25

R^1 einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten
Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-
Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch R^2 , Hal, A,
 $-[C(R^3)_2]_n-Ar$, $-[C(R^3)_2]_n-Het$, $-O-[C(R^3)_2]_n-Het$,
 $-[C(R^3)_2]_n-Cycloalkyl$, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN, $-[C(R^2)_2]_nCOOR^2$,
 $O-[C(R^2)_2]_nCOOR^2$, $-[C(R^2)_2]_nCON(R^2)_2$,
 $-[C(R^2)_2]_nCONR^2N(R^2)_2$, $O-[C(R^2)_2]_nCON(R^2)_2$,
 $O-[C(R^2)_2]_nCONR^2N(R^2)_2$, NR^2COA , $NR^2CON(R^2)_2$, NR^2SO_2A ,
 COR^2 , SO_2NR^2 , $S(O)_m A$, $=S$, $=NR^3$ und/oder $=O$
(Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

30

35

	R^2	H, A, $-[C(R^3)_2]_n-Ar'$, $-[C(R^3)_2]_n-Het'$, $-[C(R^3)_2]_n-Cycloalkyl$, $-[C(R^3)_2]_n-OR^3$, $-[C(R^3)_2]_n-COOA$ oder $-[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$,
	R^3	H oder A,
5	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H- Atome durch F ersetzt sein können,
10	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , $NR^2CON(R^2)_2$, NR^2SO_2A , COR^2 , $SO_2N(R^2)_2$, $S(O)_m A$, $-[C(R^3)_2]_n-COOR^2$ oder $-O[C(R^3)_2]_o-COOR^2$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
15	Ar'	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3SO_2A , COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, $-[C(R^3)_2]_n-COOR^3$ oder $-O[C(R^3)_2]_o-COOR^3$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
20	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch R^2 , Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n-Ar$, $-[C(R^3)_2]_n-Het$, $-[C(R^3)_2]_n-Cycloalkyl$, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN, 25 $-[C(R^2)_2]_nCOOR^2$, $O-[C(R^2)_2]_nCOOR^2$, $-[C(R^2)_2]_nCON(R^2)_2$, $-[C(R^2)_2]_nCONR^2N(R^2)_2$, $O-[C(R^2)_2]_oCON(R^2)_2$, $O-[C(R^2)_2]_oCONR^2N(R^2)_2$, NR^2COA , $NR^2CON(R^2)_2$, NR^2SO_2A , COR^2 , SO_2NR^2 , $S(O)_m A$ und/oder $=O$ (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
30	Het'	einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch R^3 , Hal, A, OR^2 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, 35 $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , COR^3 , SO_2NR^3 , $S(O)_m A$, $=S$, $=NR^3$ und/oder $=O$ (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

- 99 -

Hal F, Cl, Br oder I,
 m 0, 1 oder 2,
 n 0, 1, 2, 3 oder 4,
 o 1, 2 oder 3

bedeuten,

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

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

W $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n^-$, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{CONH[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n^-$,
 $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^3\text{CO[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^3-$, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{O[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n^-$,
 $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^3\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n^-$, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{N[C(R}^3\text{)}_2\text{R}^1\text{][C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n^-$,
 $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{NR}^3\text{C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^3\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n^-$, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{CO[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n^-$,
 $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{CONHNH[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n^-$, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{NHCO[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n^-$,
 $-\text{C(R}^2\text{)=C(R}^2\text{)CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n$ oder $-\text{C(R}^2\text{)=N-NR}^2\text{CO[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n$,

bedeutet,

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

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

W $(\text{CH}_2)_n$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_n$, $\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n$, CONHNH , O, $\text{O}(\text{CH}_2)_n$,
 NHCO , CONH , CO , $\text{NH}(\text{CH}_2)_n$, $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{R}^1](\text{CH}_2)_n$,
 $\text{NHCO}-(\text{CH}_2)_n\text{NH}$, NHCONH , CONHCHR^3 ,
 $-\text{CH=CH-CONH}(\text{CH}_2)_n$ oder $-\text{CH=N-NHCO}(\text{CH}_2)_n$,

bedeutet,

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

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

X H bedeutet,

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

5

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

R¹ einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, -(CH₂)_nOH, OA, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Pyridin-4-ylmethyl-, Piperidin-4-oxy-, NO₂, CN, -(CH₂)_nCOOR³, O-(CH₂)_nCOOR³, SO₂A, NHCOA, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, -[C(R²)₂]_nCONH₂, (CH₂)_nCONHNNH₂ oder O-(CH₂)_nCONHNNH₂ substituiert sein kann,

10

15

bedeutet,

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

20

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

R¹ einen ein- oder zweikernigen ungesättigten Carbocyclus, der ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, -(CH₂)_nOH, OA, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Pyridin-4-ylmethyl-, Piperidin-4-oxy-, NO₂, CN, -(CH₂)_nCOOR³, O-(CH₂)_nCOOR³, SO₂A, NHCOA, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, -[C(R²)₂]_nCONH₂, (CH₂)_nCONHNNH₂ oder O-(CH₂)_nCONHNNH₂ substituiert sein kann,

25

30

bedeutet,

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

35

7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin
R¹ Phenyl oder Naphthyl, das ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,
A, -(CH₂)_nOH, OA, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Pyridin-4-
ylmethyl-, Piperidin-4-oxy-, NO₂, CN, -(CH₂)_nCOOR³,
5 O-(CH₂)_nCOOR³, SO₂A, NHCOA, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA,
(CH₂)_nNA₂, -[C(R²)₂]_nCONH₂, (CH₂)_nCONHNH₂ oder
O-(CH₂)_nCONHNH₂ substituiert sein kann,
bedeutet,
10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin
15 R¹ einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch NH₂, A,
OH, CH₂OH, COOH und/oder COOA substituierten ein- oder
zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit
1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
20 bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin
25 R¹ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch NH₂, A, OH,
CH₂OH, COOH und/oder COOA substituiertes
30 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2,
4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-
Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4-
oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-
Pyrimidinyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-,
35 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-
Benzimidazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl,

2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-
 Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-,
 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-
 Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnoliny, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-
 oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxaliny, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, 1,3-Benzo-
 dioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4-
 oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl,
 2-, 3- oder 4-Piperidiny, 2-, 3- oder 4-Morpholiny, 1-, 2- oder
 3-Piperazinyl, 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxy-
 phenyl, 2,3-Ethylenedioxyphenyl, 3,4-Ethylenedioxyphenyl, 3,4-
 (Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder
 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-phenyl, 3,4-Dihydro-2H-1,5-
 benzodioxepin-6- oder -7-yl, 2,3-Dihydrobenzofuranyl, 2,3-Di-
 hydro-2-oxo-furanyl oder 3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl,
 bedeutet,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.

10. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin
 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
 bedeutet,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.

11. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-10, worin
 W $-[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nCONH[C(R^3)_2]_n-$,
 $-[C(R^3)_2]_nNR^3CO[C(R^3)_2]_nNR^3-$, $-[C(R^3)_2]_nO[C(R^3)_2]_n-$,
 $-[C(R^3)_2]_nNR^3[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nN[C(R^3)_2R^1][C(R^3)_2]_n-$,

$-[C(R^3)_2]_nNR^3C(R^3)_2]_nCONR^3[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nCO[C(R^3)_2]_n-$,
 $-[C(R^3)_2]_nCONHNH[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_n-$,
 $-C(R^2)=C(R^2)CONR^2[C(R^2)_2]_n$ oder $-C(R^2)=N-NR^2CO[C(R^2)_2]_n$.

X H,

5

R^1 einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $-(CH_2)_nOH$, OA, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Pyridin-4-ylmethyl-, Piperidin-4-oxy-, NO_2 , CN, $-(CH_2)_nCOOR^3$, $O-(CH_2)_nCOOR^3$, SO_2A , $NHCOA$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNA_2$, $-[C(R^2)_2]_nCONH_2$, $(CH_2)_nCONHNH_2$ oder $O-(CH_2)_nCONHNH_2$ substituiert sein kann,

10

R^3 H oder A,

15

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

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

20

bedeuten,

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

25

12. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-11, worin

W $-[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nCONH[C(R^3)_2]_n-$,
 $-[C(R^3)_2]_nNR^3CO[C(R^3)_2]_nNR^3-$, $-[C(R^3)_2]_nO[C(R^3)_2]_n-$,
 $-[C(R^3)_2]_nNR^3[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nN[C(R^3)_2R^1][C(R^3)_2]_n-$,
 $-[C(R^3)_2]_nNR^3C(R^3)_2]_nCONR^3[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nCO[C(R^3)_2]_n-$,
 $-[C(R^3)_2]_nCONHNH[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_n-$,
 $-C(R^3)=C(R^3)CONR^3[C(R^3)_2]_n$ oder $-C(R^3)=N-NR^3CO[C(R^3)_2]_n$.

30

X H,

35

R^1 Phenyl oder Naphthyl, das ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $-(CH_2)_nOH$, OA, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Pyridin-4-

- 104 -

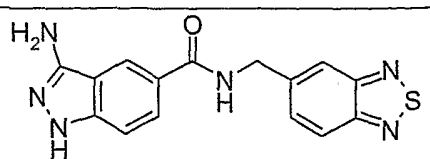
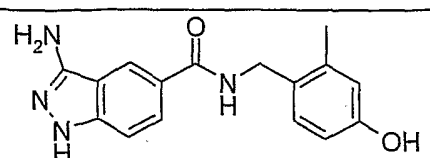
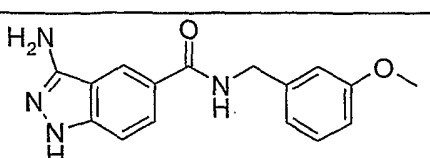
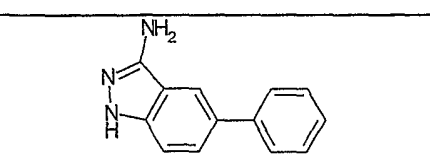
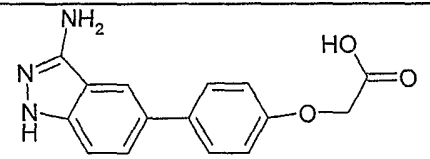
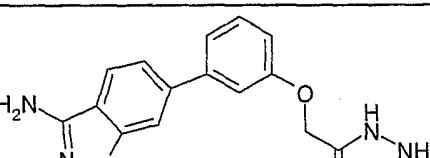
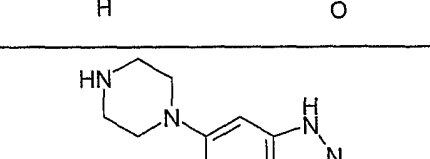
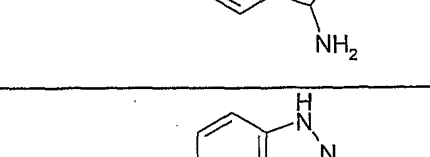
ylmethyl-, Piperidin-4-oxy-, NO₂, CN, -(CH₂)_nCOOR³,
 O-(CH₂)_nCOOR³, SO₂A, NHCOA, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA,
 (CH₂)_nNA₂, -[C(R²)₂]_nCONH₂, (CH₂)_nCONHNH₂ oder
 O-(CH₂)_nCONHNH₂ substituiert sein kann,
 oder
 einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch NH₂, A,
 OH, CH₂OH, COOH und/oder COOA substituierten ein- oder
 zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit
 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
 R³ H oder A,
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin
 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 n 0, 1 oder 2,
 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.

13. Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

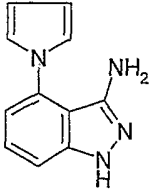
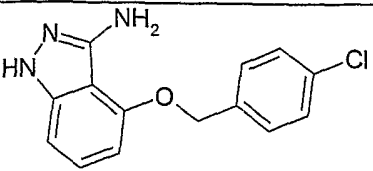
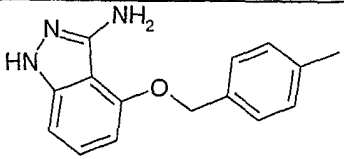
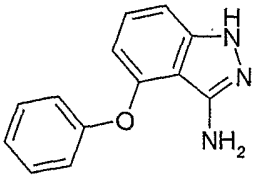
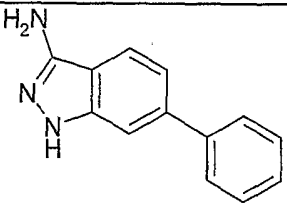
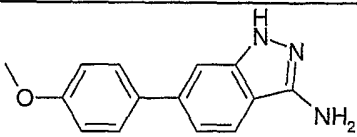
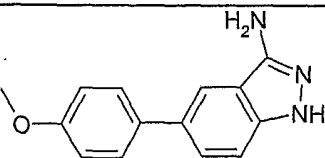
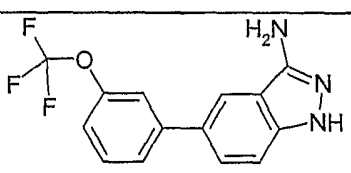
3-Amino-1*H*-indazol-5-carbonsäure-3-chlorbenzylamid ("1"),
 [3-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-phenoxy]-essigsäure ("2"),
 N-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-2-(3-hydroxy-phenyl)-acetamid ("3"),
 N-(3-Amino-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-3-chlorbenzamid ("3.1"),
 N-(3-Amino-1*H*-indazol-6-yl)-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-
 acetamid ("4"),
 3-Amino-1*H*-indazol-6-carbonsäure-3-chlorbenzylamid ("4.1"),
 6-(4-Phenoxy-phenyl)-1*H*-indazol-3-ylamin ("5"),
 5-(3-Methansulfonyl-phenyl)-1*H*-indazol-3-ylamin ("6"),
 6-(3-Chlor-4-methoxy-benzyloxy)-1*H*-indazol-3-ylamin ("6.1"),

N5-(3-Chlor-4-methoxy-benzyl)-1*H*-indazol-3,5-diamin("6.2"),
 N5,N5-Bis-(3-chlor-4-methoxy-benzyl)-1*H*-indazol-3,5-diamin
 ("6.2a"),
 1-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-3-(4-benzyloxy-phenyl)-harnstoff
 ("6.3"),
 1-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-3-(3-chlor-phenyl)-harnstoff ("6.3a"),

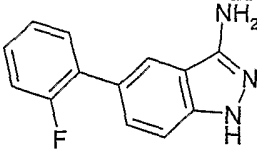
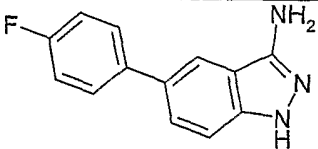
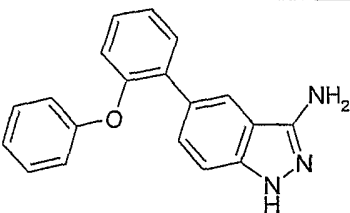
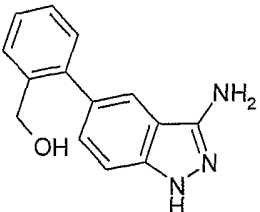
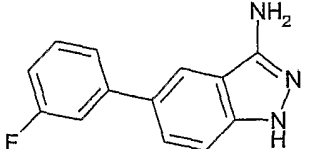
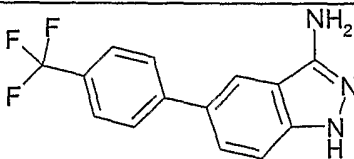
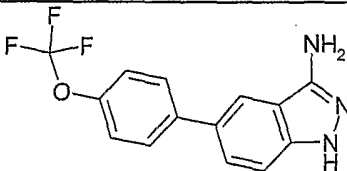
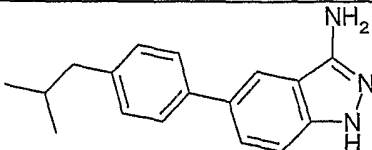
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

- 107 -

22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	

- 108 -

30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

5

10

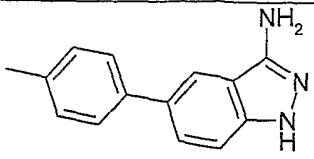
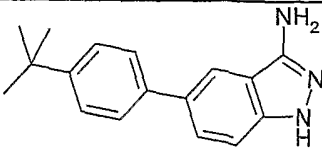
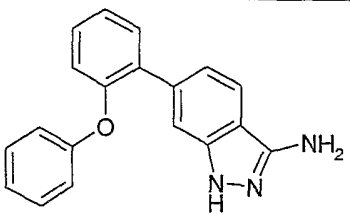
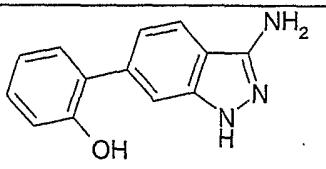
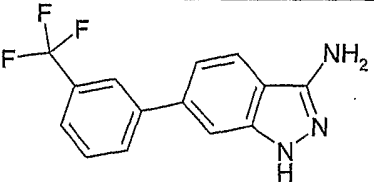
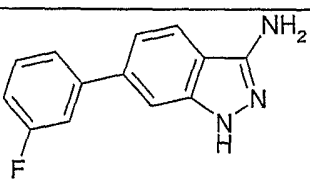
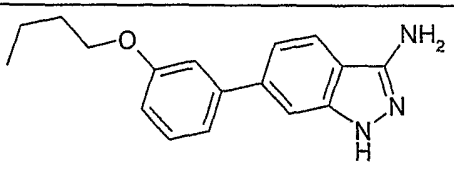
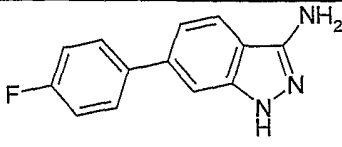
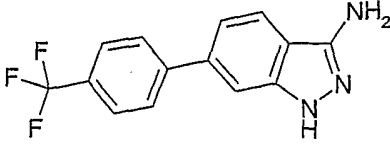
15

20

25

30

35

38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	

- 110 -

5

10

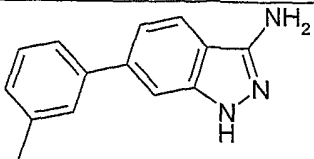
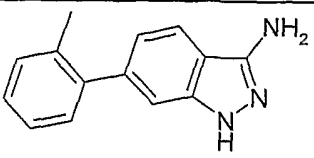
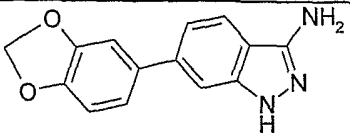
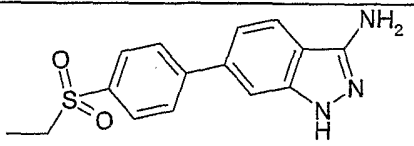
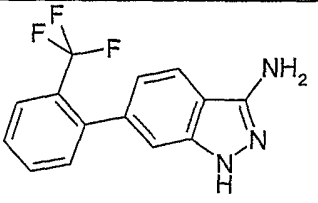
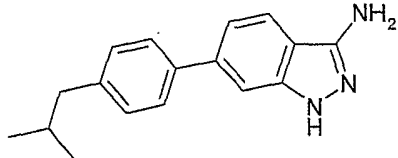
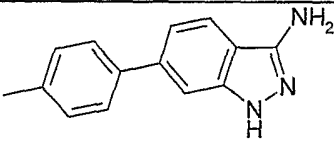
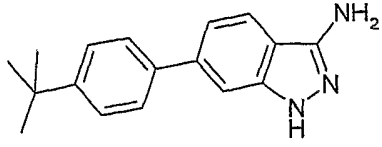
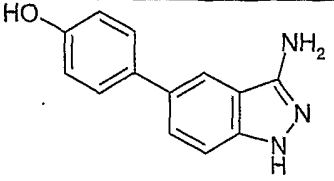
15

20

25

30

35

47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

5

10

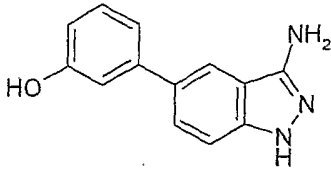
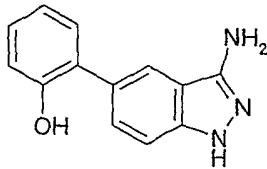
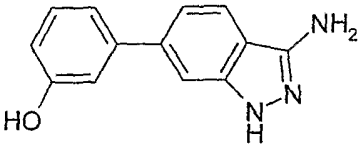
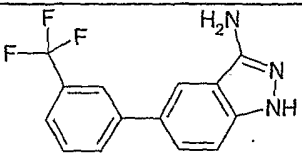
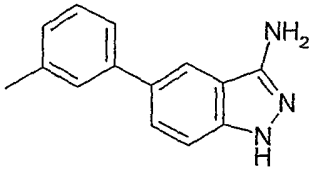
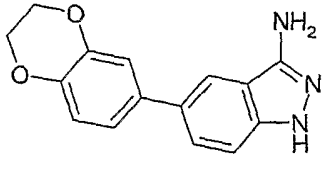
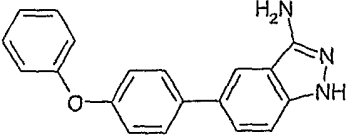
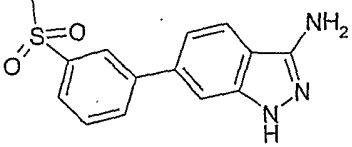
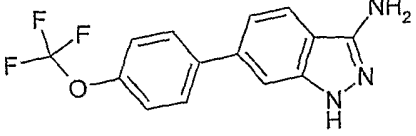
15

20

25

30

35

56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	

5

10

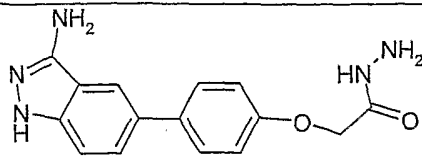
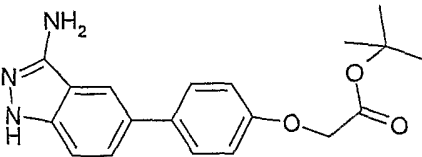
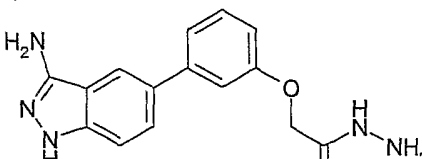
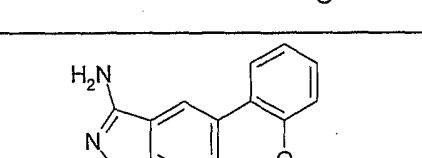
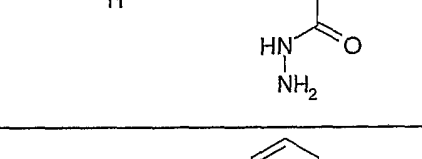
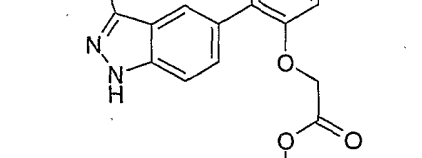
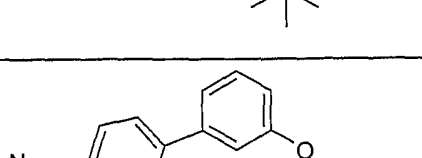
15

20

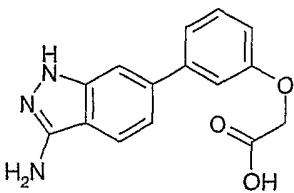
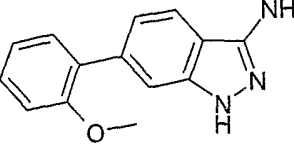
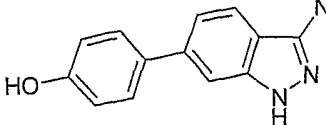
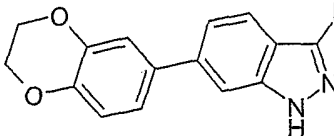
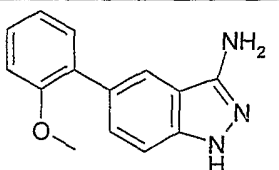
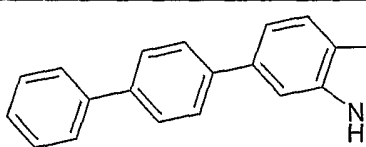
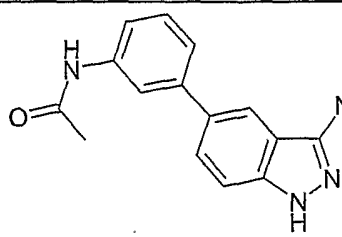
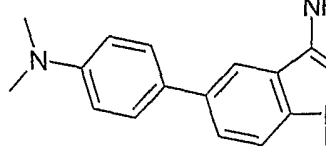
25

30

35

65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	

- 113 -

72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	

- 114 -

5

10

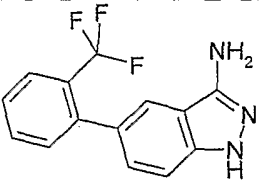
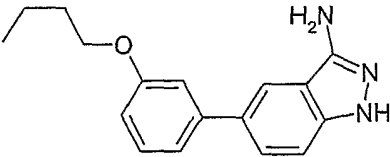
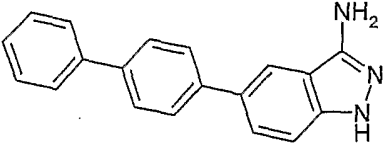
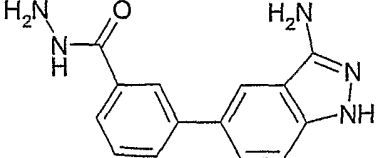
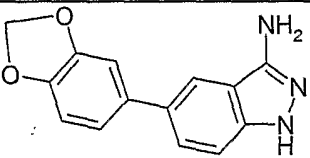
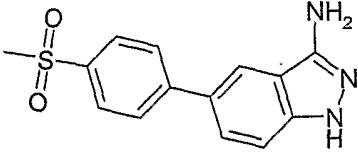
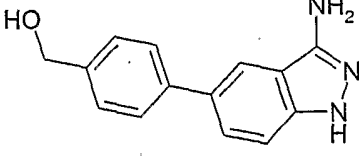
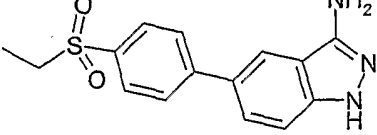
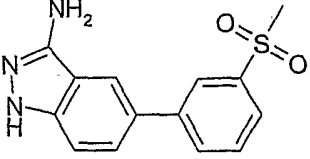
15

20

25

30

35

80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	

5

10

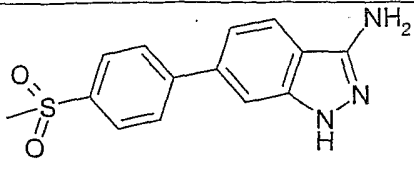
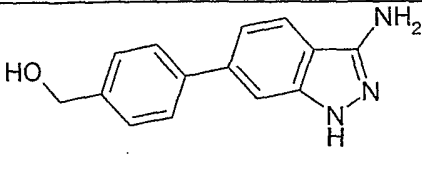
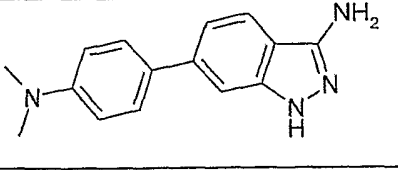
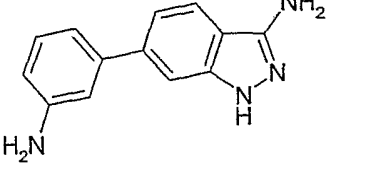
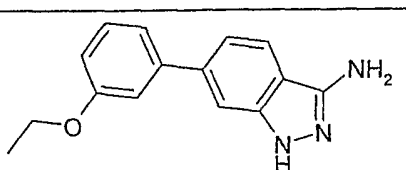
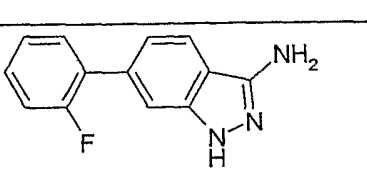
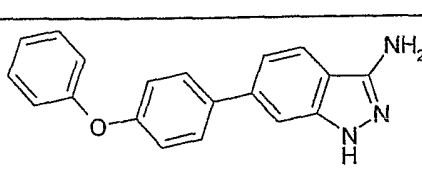
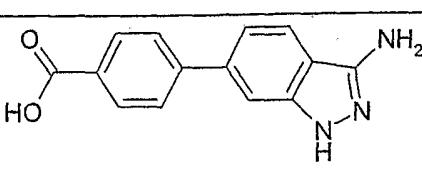
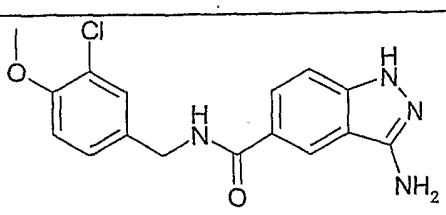
15

20

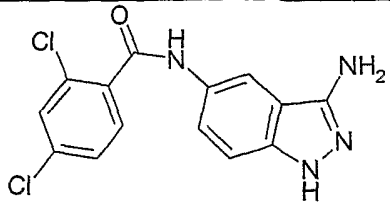
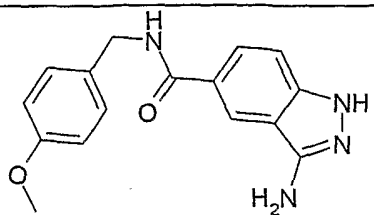
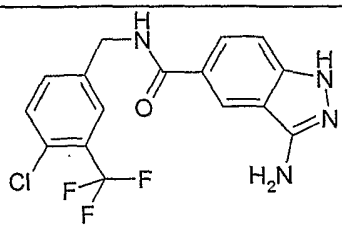
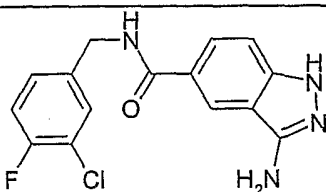
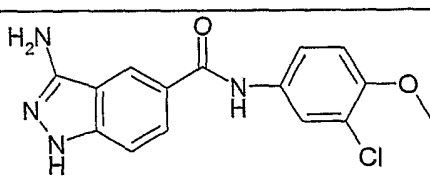
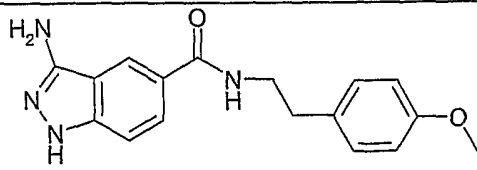
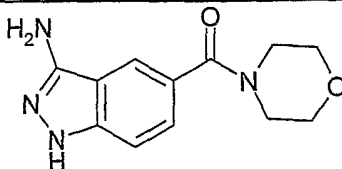
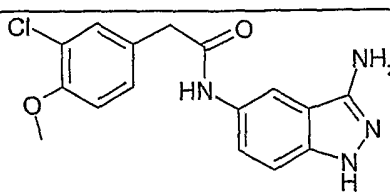
25

30

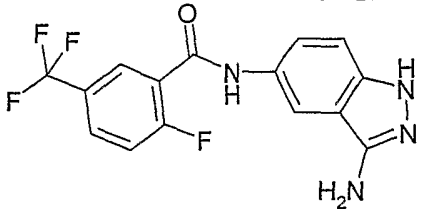
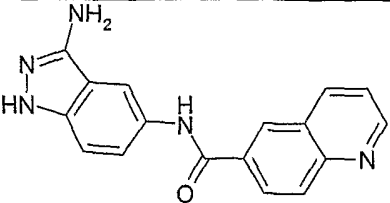
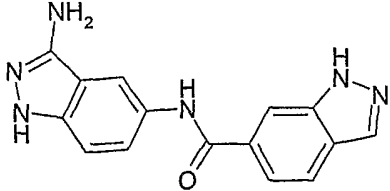
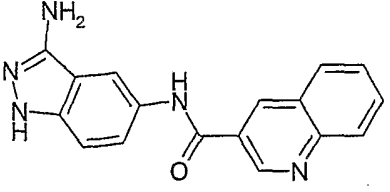
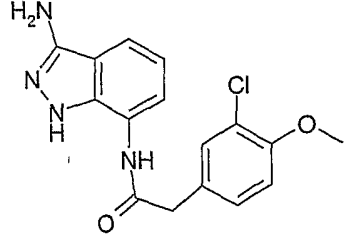
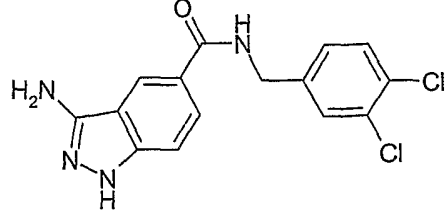
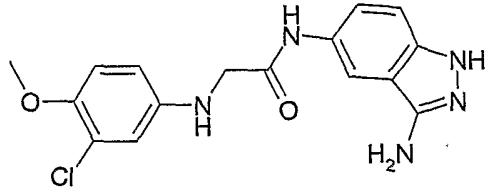
35

89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	

- 116 -

98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	

- 117 -

106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	

- 118 -

5

10

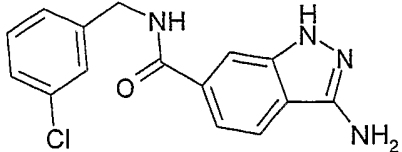
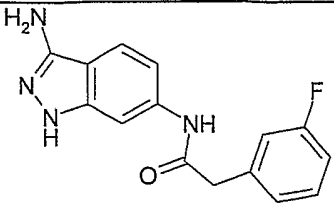
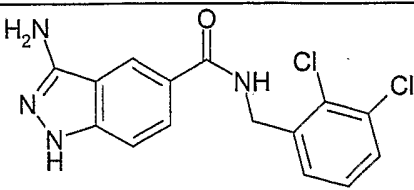
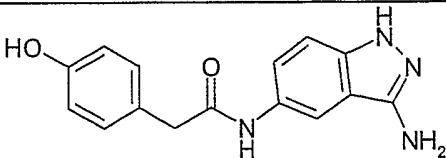
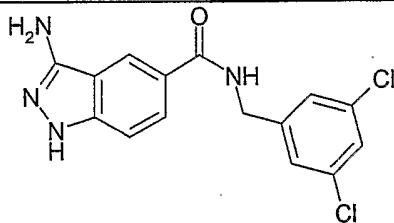
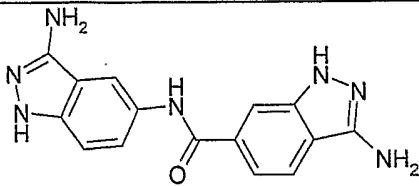
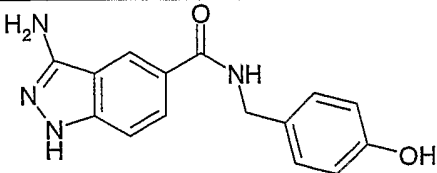
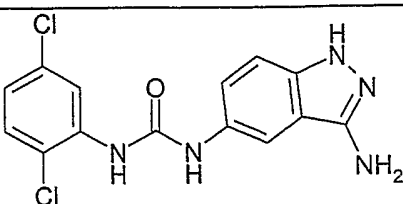
15

20

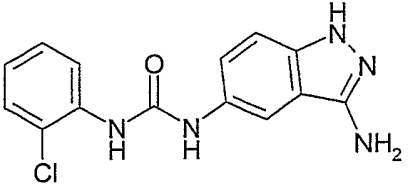
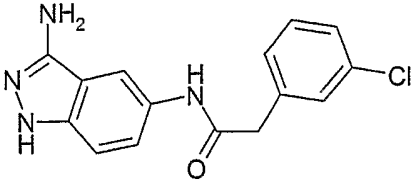
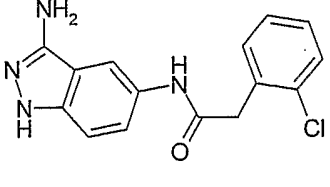
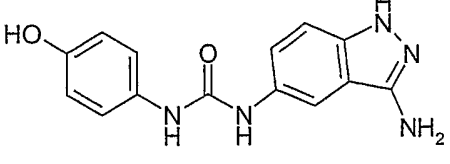
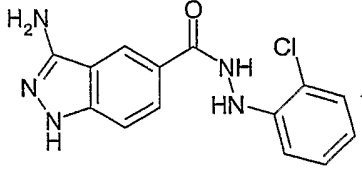
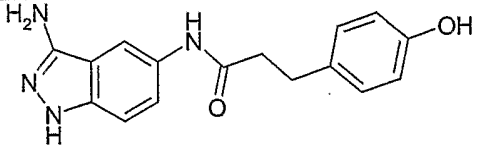
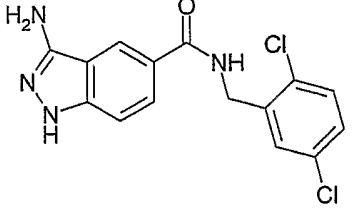
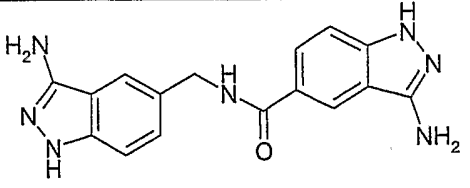
25

30

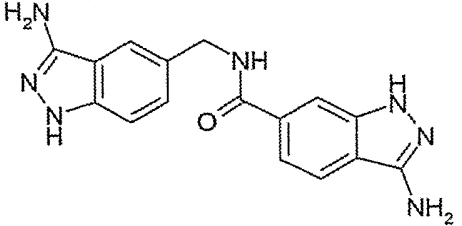
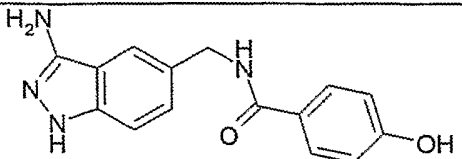
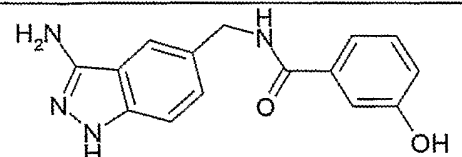
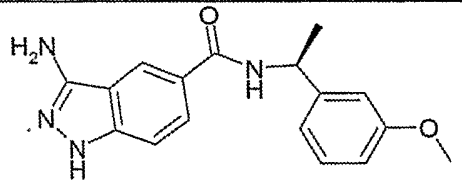
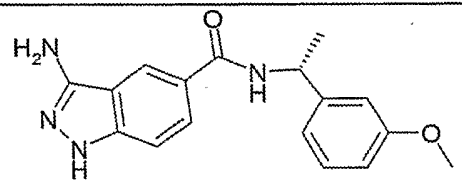
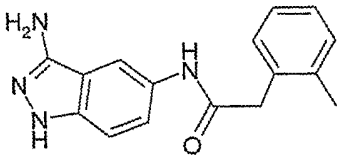
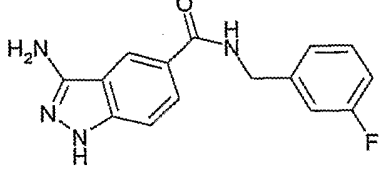
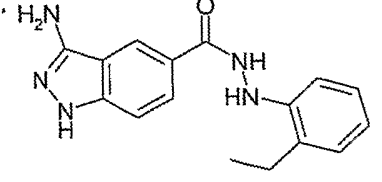
35

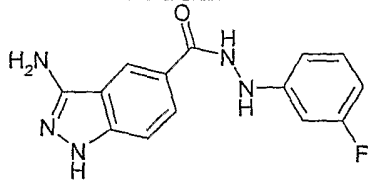
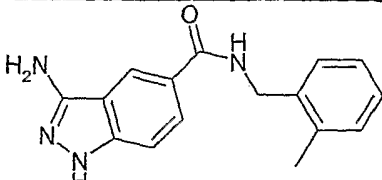
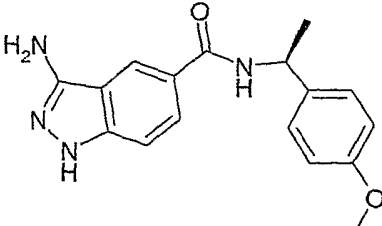
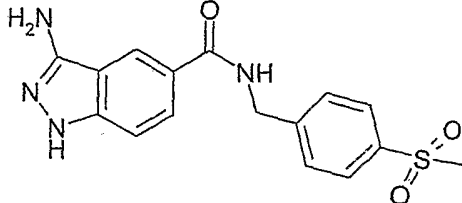
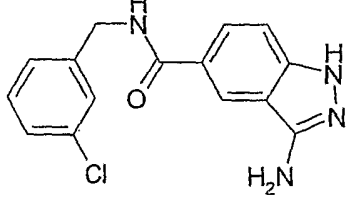
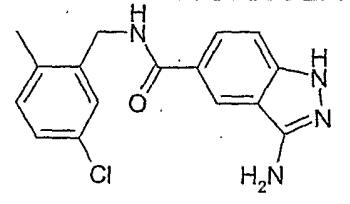
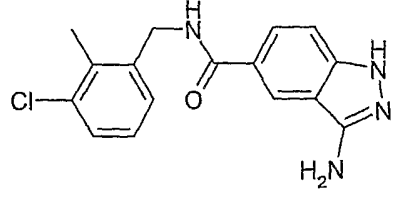
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

- 119 -

121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	

- 120 -

129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	

137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	

5

10

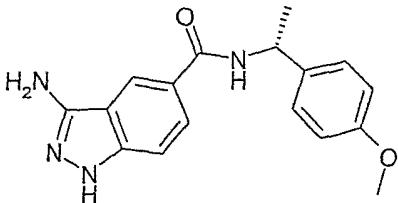
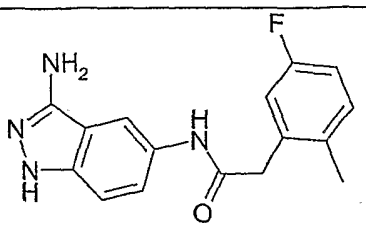
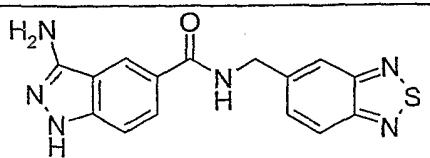
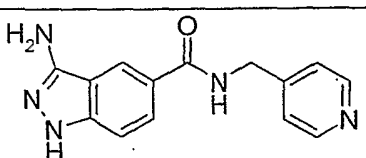
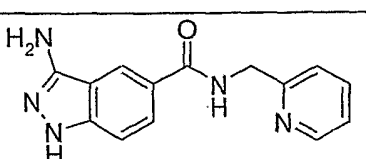
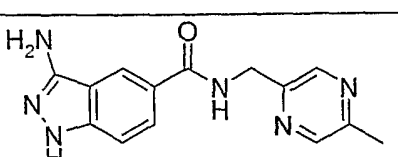
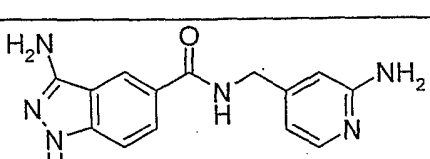
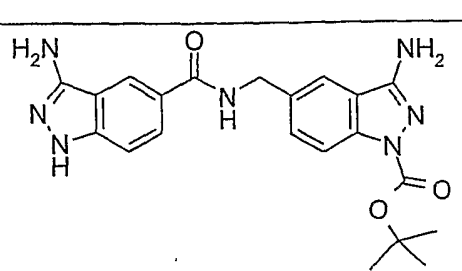
15

20

25

30

35

144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	

5

10

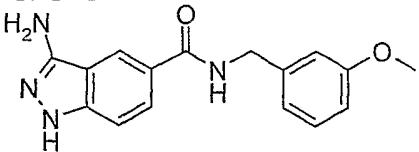
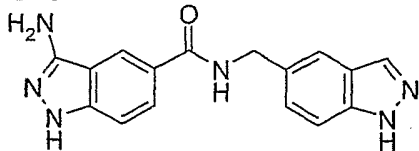
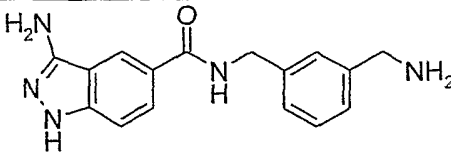
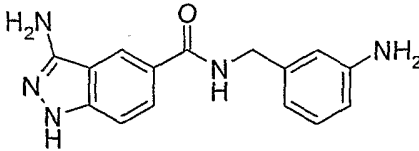
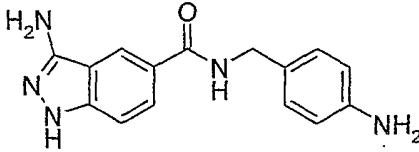
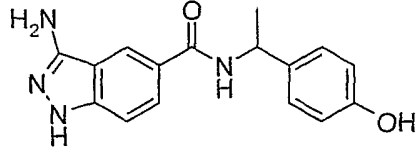
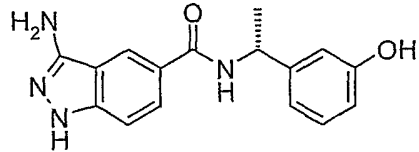
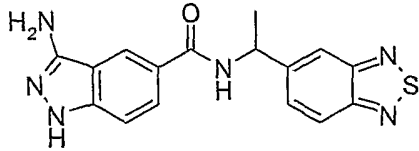
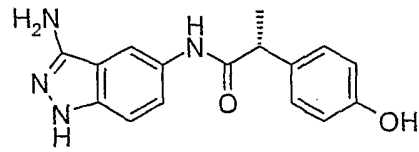
15

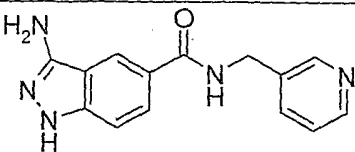
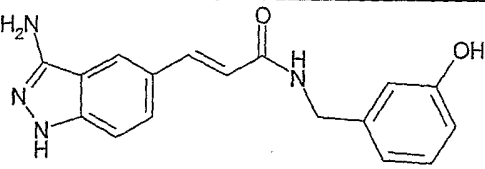
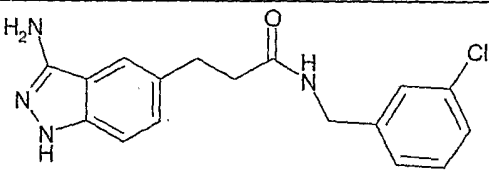
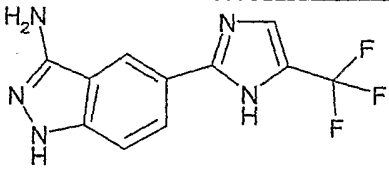
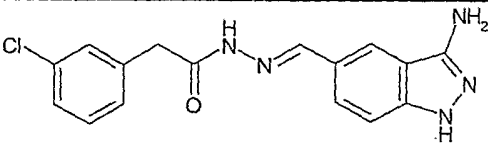
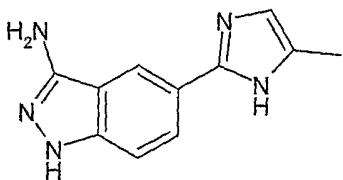
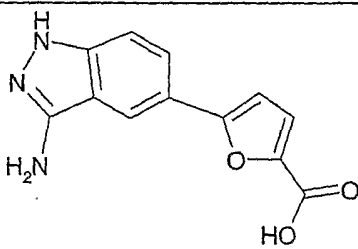
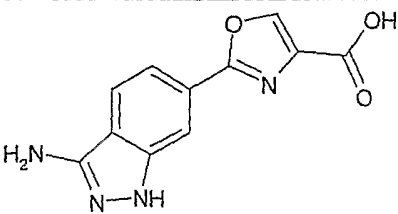
20

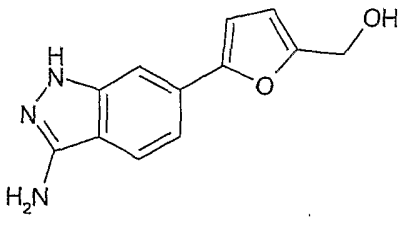
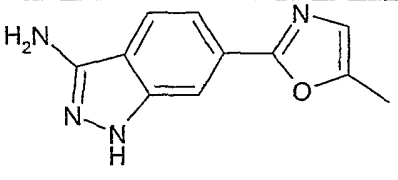
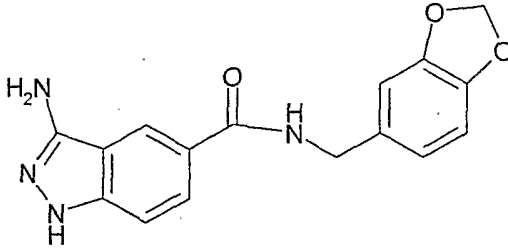
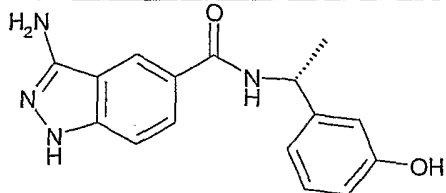
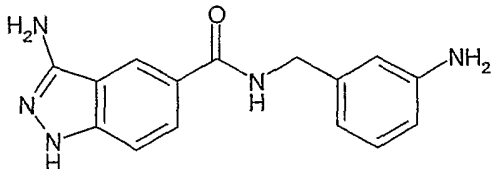
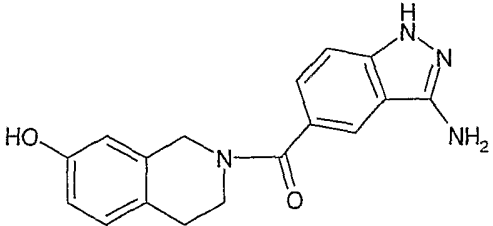
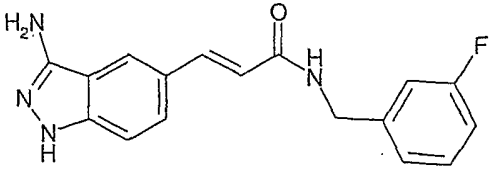
25

30

35

152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	

161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	

169	
170	
171	
172	 Hydrochlorid
173	
174	
175	

5

10

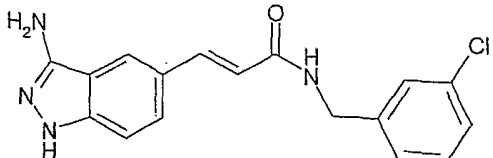
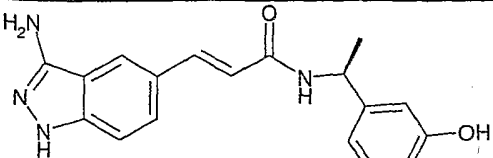
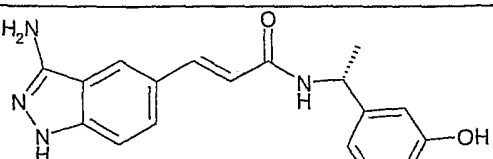
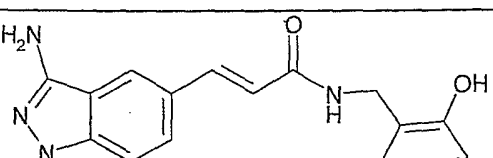
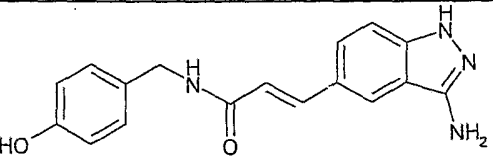
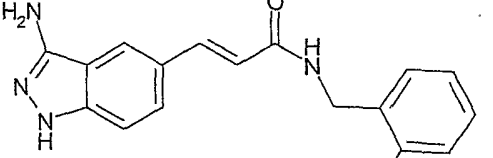
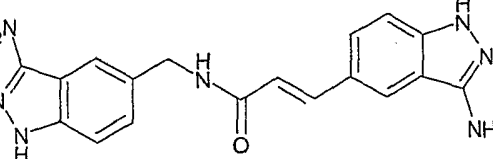
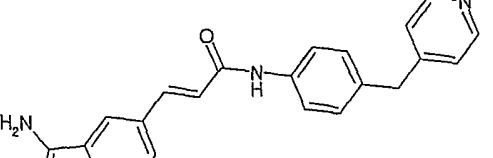
15

20

25

30

35

176	
177	
178	
179	 Hydrobromid
180	
181	
182	 Dihydrochlorid
183	

5

10

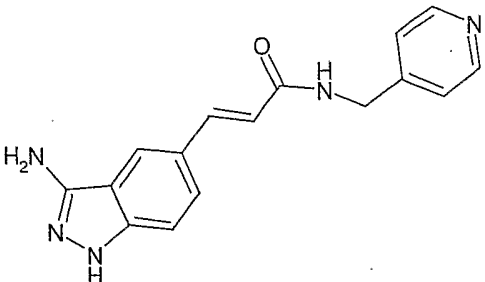
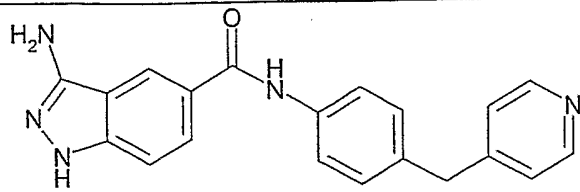
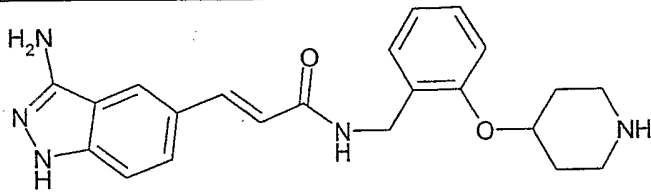
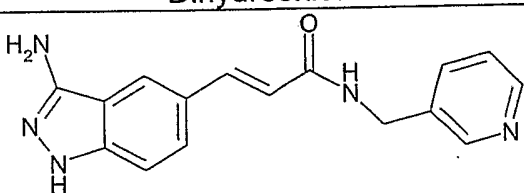
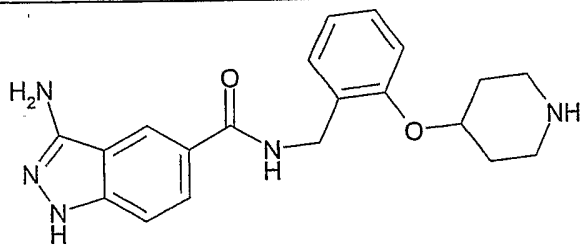
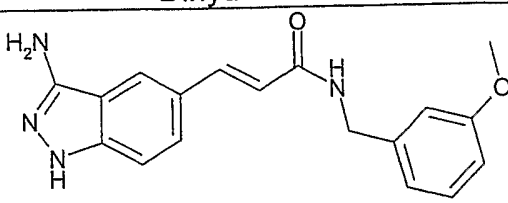
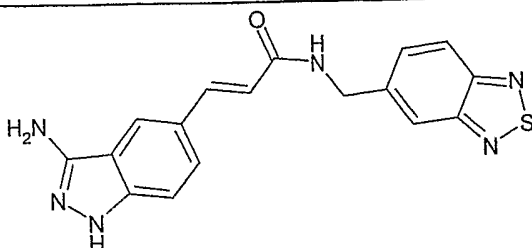
15

20

25

30

35

184	
185	
186	 Dihydrochlorid
187	
188	 Dihydrochlorid
189	
190	

5

10

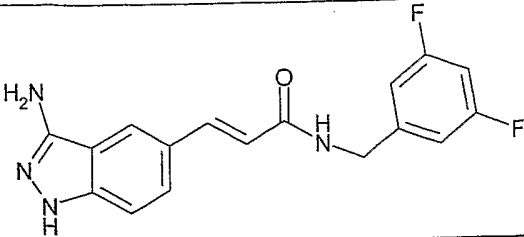
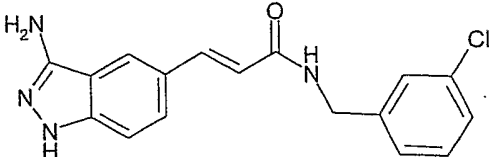
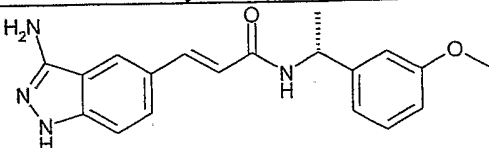
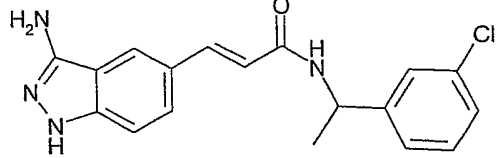
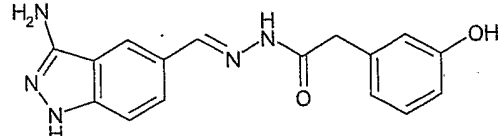
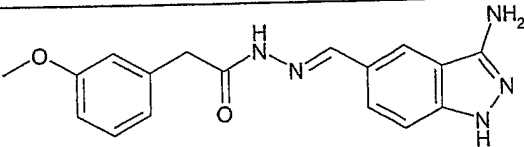
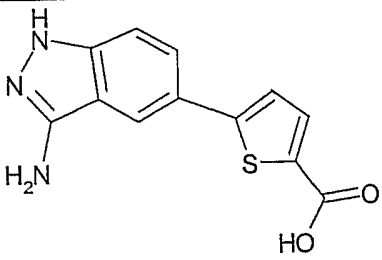
15

20

25

30

35

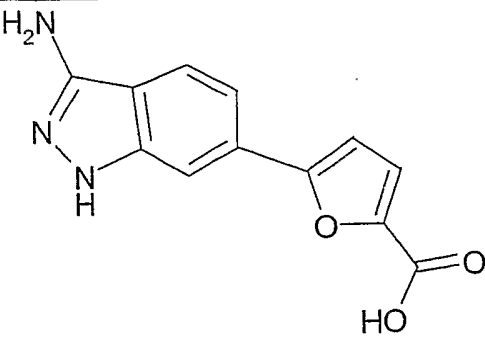
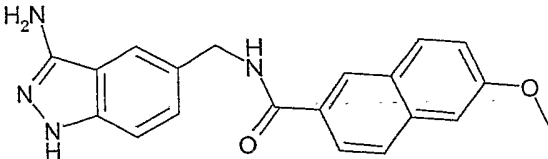
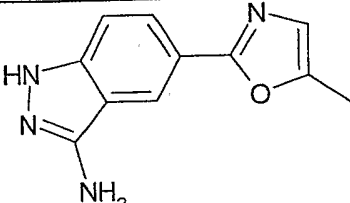
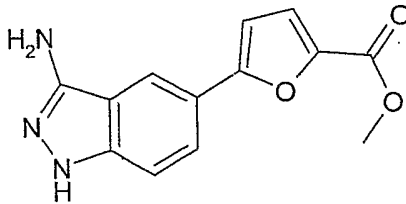
191	
192	
Hydrochlorid	
193	
194	
195	
196	
197	

5

10

15

20

198	
199	 Hydrochlorid
200	
201	

25

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

30

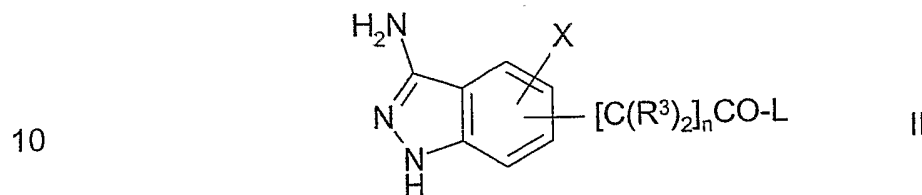
14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-13 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

35

a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

- W i) $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{CONH[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n-$ oder
 ii) $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{CONHNH[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n-$
 bedeutet,

5 eine Verbindung der Formel II

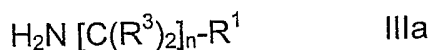


worin

15 X, R^3 und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
 und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
 abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

mit

- 20 i) einer Verbindung der Formel IIIa

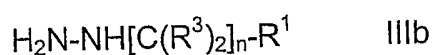


worin

25 R^1 , R^3 und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen
 haben,

oder

- 30 ii) einer Verbindung der Formel IIIb



worin

35 R^1 , R^3 und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen
 haben,

umsetzt,

oder

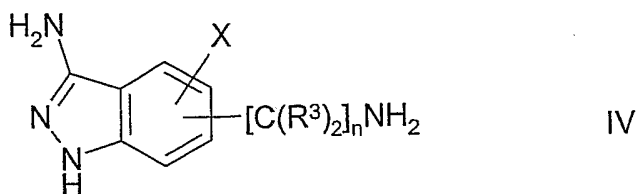
5

b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin
W $-[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_n-$ bedeutet,

10

eine Verbindung der Formel IV

15

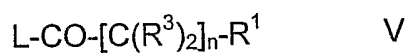


20

worin X, R^3 und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen
haben,

mit einer Verbindung der Formel V

V



V

25

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und
 R^1 , R^3 und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen
haben,

30

umsetzt,

oder

35

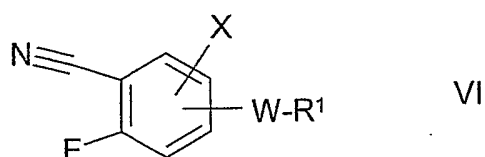
c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

W $-[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nO[C(R^3)_2]_n-$,
 $-[C(R^3)_2]_nNR^3[C(R^3)_2]_n-$ oder $-[C(R^3)_2]_nNR^1[C(R^3)_2]_n-$
 bedeutet,

5

eine Verbindung der Formel VI

10



worin

R^1 , W und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

15

mit Hydrazin umgesetzt,

oder

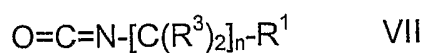
20

d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

W $-[C(R^3)_2]_nNHCONH[C(R^3)_2]_n-$ bedeutet,

eine Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel VII

25



worin R^1 , R^3 und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen
 haben,

30

umsetzt,

oder

35

e) daß man sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

5

und/oder

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

10

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

15

16. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1-13, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder

20

Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei es sich bei der Kinase um SGK handelt.

25

18. Verwendung nach Anspruch 17 von Verbindungen gemäß Anspruch 1-13, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der SGK durch die Verbindungen nach Anspruch 1-13 beeinflusst werden.

30

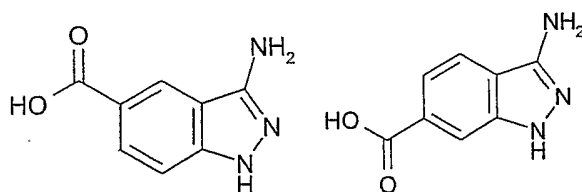
19. Verwendung nach Anspruch 18 von Verbindungen gemäß Anspruch 1-13, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung

35

- oder Vorbeugung von Diabetes, Fettsucht, metabolischem Syndrom (Dyslipidämie), systemischer und pulmonaler Hypertonie, Herz-Kreislauf-erkrankungen und Nierenerkrankungen, allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen, Krebs, Tumorzellen, Tumormetastasen, Koagulopathien, neuronaler Erregbarkeit, Glaukom, Katarakt, bakteriellen Infektionen sowie in einer anti-infektiösen Therapie, zur Steigerung der Lernfähigkeit und Aufmerksamkeit und zur Behandlung von Tinnitus.
20. Verwendung nach Anspruch 19, wobei es sich bei Diabetes um Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie handelt.
21. Verwendung nach Anspruch 19, wobei es sich bei Herz-Kreislauf-erkrankungen um kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie, Herzinsuffizienz und Arteriosklerose handelt.
22. Verwendung nach Anspruch 19, wobei es sich bei Nierenerkrankungen um Glomerulosklerose, Nephrosklerose, Nephritis, Nephropathie und Störung der Elektrolytausscheidung handelt.
23. Verwendung nach Anspruch 19, wobei es sich bei Fibrosen und entzündlichen Prozessen um Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis, Strahlenfibrose, Sklerodermis, zystische Fibrose, Narbenbildung und Morbus Alzheimer handelt.
24. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1-13 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

25. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung gemäß Anspruch 1-13 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.

26. Zwischenverbindungen ausgewählt aus der Gruppe



sowie deren Salze.