



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 28 936 T2 2008.04.10

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 326 611 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 28 936.6

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US01/31550

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 983 939.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/030426

(86) PCT-Anmeldetag: 09.10.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 18.04.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 16.07.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 13.06.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 10.04.2008

(51) Int Cl.⁸: A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

239708 P 12.10.2000 US

(73) Patentinhaber:

MERCK & CO, INC., Rahway, N.J., US

(74) Vertreter:

Abitz & Partner, 81677 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

ANTHONY, Neville J., Rahway, NJ 07065-0907, US;
GOMEZ, Robert P., Rahway, NJ 07065-0907, US;
BENNETT, Jennifer J., Rahway, NJ 07065-0907,
US; YOUNG, Steven D., Rahway, NJ 07065-0907,
US; EGBERTSON, Melissa, Rahway, NJ
07065-0907, US; WAI, John S., Rahway, NJ
07065-0907, US

(54) Bezeichnung: AZA- UND POLYAZA-NAPHTHALENYLCARBONSÄUREAMIDE ALS HIV-INTEGRASE-HEMMER

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

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

Beschreibung**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Aza- und Polyazanaphthalinylcarboxamide und pharmazeutisch annehmbare Salze davon, deren Synthese und deren Verwendung als Inhibitoren des HIV-Integrase-Enzyms. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung umfassen 7-(N-Substituiert.-Carboxamido)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine und Chinoxaline. Die Verbindungen und deren pharmazeutisch annehmbare Salze der vorliegenden Erfindung eignen sich zur Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion und zur Behandlung von AIDS.

[0002] Innerhalb dieser Anmeldung wird auf verschiedene veröffentlichte Dokumente Bezug genommen, um den Stand der Technik, auf den sich diese Erfindung bezieht, vollständiger zu beschreiben. Die Offenbarungen dieser Druckschriften sind hiermit durch Bezugnahme in ihrer Gesamtheit aufgenommen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0003] Ein als humanes Immunschwächevirus (HIV) bezeichnetes Retrovirus ist der Krankheitserreger der komplexen Erkrankung, welche die progressive Zerstörung des Immunsystems (erworbenes Immundefektsyndrom; AIDS) und die Degenerierung des zentralen und peripheren Nervensystems umfasst. Dieses Virus war früher als LAV, HTLV-III oder ARV bekannt. Ein übliches Kennzeichen der Retrovirusreplikation ist der Einbau von proviraler DNA in das Genom der Wirtzelle mit Hilfe von viral kodierter Integrase, ein bei der HIV-Replikation in menschlichen T-Lymphzellen und monozytoiden Zellen notwendiger Schritt. Man nimmt an, dass die Integration durch Integrase in drei Stufen vermittelt wird: Zusammensetzung eines stabilen Nukleoproteinkomplexes mit viralen DNA-Sequenzen; Abspaltung von zwei Nucleotiden von den 3'-Enden der linearen proviralen DNA; kovalente Verbindung der freien 3'-OH-Enden der proviralen DNA an einem an der Zielstelle des Wirts erzeugten versetzten Schnitt. Der vierte Schritt des Verfahrens, die Reparatursynthese des resultierenden Spalts, kann von den Zellenzymen durchgeführt werden.

[0004] Die Nucleotid-Sequenzierung von HIV zeigt die Anwesenheit eines Polymerasegens in einem offenen Leserahmen [Ratner, L. et al., Nature, 313, 277 (1985)]. Die Aminosäuresequenzhomologie liefert den Beweis, dass die Polymerasesequenz reverse Transkriptase, Integrase und eine HIV-Protease kodiert [Toh H. et al., EMBO J. 4, 1267 (1985); Power, M. D. et al., Science, 231, 1567 (1986); Pearl, L. H. et al., Nature 329, 351 (1987)]. Es wurde gezeigt, dass alle drei Enzyme für die HIV-Replikation essentiell sind.

[0005] Es ist bekannt, dass einige Antivirusverbindungen, die als Inhibitoren der HIV-Replikation dienen, wirksame Mittel bei der Behandlung von AIDS und ähnlichen Erkrankungen sind, einschließlich Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, wie z.B. Azidothymidin (AZT) und Efavirenz, und Proteaseinhibitoren, wie z.B. Indinavir und Nelfinavir. Die Verbindungen dieser Erfindung sind Inhibitoren von HIV-Integrase und Inhibitoren der HIV-Replikation. Die Inhibierung von Integrase in vitro und der HIV-Replikation in Zellen ist eine direkte Folge der Inhibierung der Strangtransferreaktion, katalysiert durch die rekombinante Integrase in vitro in HIV-infizierten Zellen. Der besondere Vorteil der vorliegenden Erfindung ist die hochspezifische Inhibierung von HIV-Integrase und der HIV-Replikation.

[0006] Die folgenden Druckschriften sind als Hintergrund von Interesse: Chemical Abstracts Nr. 33-2525 offenbart die Herstellung von 5-Chlor-8-hydroxy-1,6-naphthyridin-7-carbonsäureamid aus dem entsprechenden Methylester.

[0007] Derwent Abstract Nr. 97-048296 ist eine Zusammenfassung der veröffentlichten Japanischen Anmeldung Nr. 08301849. Die Zusammenfassung offenbart bestimmte heterocyclische Carboxamidderivate. Die Derivate sind angeblich als Tachykininrezeptor-Inhibitoren geeignet. Speziell wird N-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyl-1,2-dihydro-N,2-dimethyl-1-oxo-4-pyrrolidino-3-isochinolincarboxamid offenbart.

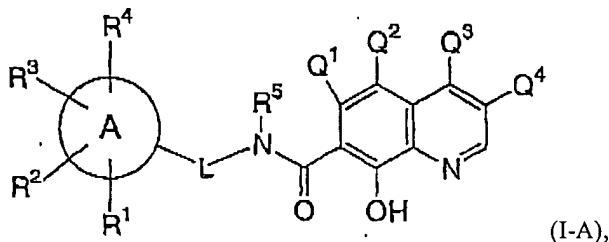
[0008] Die WO 98/13350 offenbart bestimmte Chinolinderivate, die den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor inhibieren. Die Druckschrift offenbart auch bestimmte 1,8-Naphthyridinderivate; z.B. beschreiben die Beispiele 53 bzw. 54 Herstellungen von 2-Acetamido-5-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-1,8-naphthyridin und 2-Amino-5-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-1,8-naphthyridin.

[0009] Die WO 99/32450 offenbart 4-Hydroxychinolin-2-carboxamidderivate, die zur Verwendung bei der Behandlung von Herpesvirusinfektionen vorgeschlagen werden.

[0010] Die WO 98/11073 offenbart 8-Hydroxychinolin-7-carboxamide, die zur Verwendung bei der Behandlung von Herpesvirusinfektionen vorgeschlagen werden.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0011] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Aza- und Polyazanaphthalinylcarboxamide. Diese Verbindungen eignen sich zur Inhibierung von HIV-Integrase, zur Prävention einer HIV-Infektion, zur Behandlung einer HIV-Infektion und zur Prävention, Behandlung und Verzögerung des Ausbruchs von AIDS und/oder ARC sowohl als Verbindungen als auch als pharmazeutisch annehmbare Salze oder Hydrate davon (falls zutreffend) oder als Bestandteile pharmazeutischer Zusammensetzungen, gleichgültig ob in Kombination mit anderen antiviralen HIV/AIDS-Mitteln, Antiinfektiva, Immunmodulatoren, Antibiotika oder Impfstoffen oder nicht. Insbesondere stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I-A):



wobei A ein Heterocyclus ist,

A durch R¹, R², R³ und R⁴ substituiert ist,

L ein Linker ist, der ein Ringatom von A mit dem Stickstoff des -N(R⁵)-Restes verknüpft,

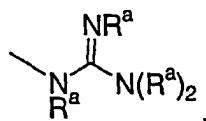
wobei L ist

- (i) eine Einfachbindung,
- (ii) -(C₁₋₆-Alkyl)-,
- (iii) -(C₂₋₆-Alkenyl)-,
- (iv) -(C₀₋₆-Alkyl)-(C₃₋₆-cycloalkyl)-(C₀₋₆-alkyl)- oder
- (v) -(C₀₋₆-Alkyl)-M-(C₀₋₆-alkyl)-, wobei M -N(R^a)-, -OC(=O)- oder -C(=O)O- ist, wobei das Alkenyl in (iii) und die Alkyle in (ii), (iv) und (v) unabhängig und gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2 oder 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, -OH, -C₁₋₆-Alkyl, -O-C₁₋₆-Alkyl, -CO₂R^a, -CO₂(CH₂)₁₋₂R^k, -C₁₋₆-Alkyl-OR^a, -R^k, -(CH₂)₁₋₂R^k, -CH(OR^a)-R^k und -CH(N(R^a)₂)-R^k,

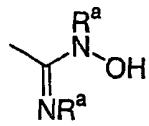
Q¹, Q², Q³ und Q⁴ jeweils unabhängig sind

- (1) -H,
- (2) -C₁₋₆-Alkyl,
- (3) -C₁₋₆-Halogenalkyl,
- (4) -O-C₁₋₆-Alkyl,
- (5) -O-C₁₋₆-Halogenalkyl,
- (6) Halogen,
- (7) -CN,
- (8) -C₁₋₆-Alkyl-OR^a,
- (9) -C₀₋₆-Alkyl-C(=O)R^a,
- (10) -C₀₋₆-Alkyl-CO₂R^a,
- (11) -C₀₋₆-Alkyl-SR^a,
- (12) -N(R^a)₂,
- (13) -C₁₋₆-Alkyl-N(R^a)₂,
- (14) -C₀₋₆-Alkyl-C(=O)N(R^a)₂,
- (15) -C₀₋₆-Alkyl-G-C₁₋₆-alkyl-C(=O)N(R^a)₂, wobei G O, S, N(R^a) oder N(SO₂R^a) ist,
- (16) -N(R^a)-C(R^a)=O,
- (17) -C₁₋₆-Alkyl-N(R^a)-C(R^a)=O,
- (18) -C(=O)-N(R^a)-C₁₋₆-Alkyl-[C(=O)]₀₋₁-N(R^a)₂,
- (19) -C(=O)-N(R^a)-C₁₋₆-Alkyl, substituiert mit 1 oder 2 -OR^a,
- (20) -C₀₋₆-Alkyl-SO₂R^a,
- (21) -C₀₋₆-Alkyl-N(R^a)SO₂R^a,
- (22) -C₂₋₆-Alkenyl,
- (23) -C₂₋₆-Alkenyl-C(=O)-N(R^a)₂,
- (24) -C₂₋₅-Alkinyl,
- (25) -C₂₋₅-Alkinyl-CH₂N(R^a)₂,

(26) $-C_{2-5}\text{-Alkynyl-CH}_2\text{OR}^a$,
 (27) $-C_{2-5}\text{-Alkynyl-CH}_2\text{S(O)}_n\text{-R}^a$ oder
 (28)



(29)



(30) $-C(=NR^a)\text{-N(R}^a\text{)}_2$,
 (31) $-N(R^a)\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl-S(O)}_n\text{R}^a$,
 (32) $-N(R^a)\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^a$,
 (33) $-N(R^a)\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)}_2$,
 (34) $-N(R^a)\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)}\text{-C(R}^a\text{)=O}$,
 (35) $-N(R^a)\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-[C(=O)]}_{1-2}\text{N(R}^a\text{)}_2$,
 (36) $-N(R^a)\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl-CO}_2\text{R}^a$,
 (37) $-N(R^a)\text{C(=O)N(R}^a\text{)}\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl-C(=O)N(R}^a\text{)}_2$,
 (38) $-N(R^a)\text{C(=O)\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)}_2}$,
 (39) $-N(R^a)\text{-SO}_2\text{N(R}^a\text{)}_2$,
 (40) -R^k ,
 (41) $\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl, substituiert mit R}^k$,
 (42) $\text{-C}_{1-6}\text{-Halogenalkyl, substituiert mit R}^k$,
 (43) $\text{-C}_{2-5}\text{-Alkenyl-R}^k$,
 (44) $\text{-C}_{2-5}\text{-Alkynyl-R}^k$,
 (45) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-O-R}^k$,
 (46) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-O-C}_{1-6}\text{-alkyl-R}^k$,
 (47) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-S(O)}_n\text{-R}^k$,
 (48) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-S(O)}_n\text{-C}_{1-6}\text{-alkyl-R}^k$,
 (49) $\text{-O-C}_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^k$,
 (50) $\text{-O-C}_{1-6}\text{-Alkyl-O-C}_{1-6}\text{-alkyl-R}^k$,
 (51) $\text{-O-C}_{1-6}\text{-Alkyl-S(O)}_n\text{R}^k$,
 (52) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-N(R}^c\text{)-R}^k$,
 (53) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-N(R}^c\text{)-C}_{1-6}\text{-alkyl, substituiert mit einer oder zwei R}^k\text{-Gruppen}$,
 (54) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-N(R}^c\text{)-C}_{1-6}\text{-alkyl-OR}^k$,
 (55) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-C(=O)-R}^k$,
 (56) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-C(=O)N(R}^a\text{)-R}^k$,
 (57) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)C(=O)-R}^k$,
 (58) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-C(=O)N(R}^a\text{)-C}_{1-6}\text{-alkyl-R}^k$ oder
 (59) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)-C}_{0-6}\text{-alkyl-S(O)}_n\text{R}^k$,

R^1 und R^2 jeweils unabhängig sind:

- (1) -H ,
- (2) $\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$,
- (3) $\text{-C}_{1-6}\text{-Halogenalkyl}$,
- (4) $\text{-O-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$,
- (5) $\text{-O-C}_{1-6}\text{-Halogenalkyl}$,
- (6) -OH ,
- (7) Halogen,
- (8) -NO_2 ,
- (9) -CN ,
- (10) $\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^a$,
- (11) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-C(=O)R}^a$,
- (12) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-CO}_2\text{R}^a$,
- (13) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-SR}^a$,
- (14) $\text{N(R}^a\text{)}_2$,

- (15) $-C_{1-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)}_2$,
- (16) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-C(=O)N(R}^a\text{)}_2$,
- (17) $-C_{1-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)-C(R}^a\text{)=O}$,
- (18) $-\text{SO}_2\text{R}^a$,
- (19) $-\text{N(R}^a\text{)SO}_2\text{R}^a$,
- (20) $-C_{2-5}\text{-Alkenyl}$,
- (21) $-\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^a$,
- (22) $-\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl-SR}^a$,
- (23) $-\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl-NH-CO}_2\text{R}^a$,
- (24) $-\text{O-C}_{2-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)}_2$,
- (25) $-\text{N(R}^a\text{)-C}_{1-6}\text{-Alkyl-SR}^a$,
- (26) $-\text{N(R}^a\text{)-C}_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^a$,
- (27) $-\text{N(R}^a\text{)-C}_{1-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)}_2$,
- (28) $-\text{N(R}^a\text{)-C}_{1-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)-C(R}^a\text{)=O}$,
- (29) $-\text{R}^k$,
- (30) $-C_{1-6}\text{-Alkyl}$, substituiert mit 1 oder 2 R^k -Gruppen,
- (31) $-C_{1-6}\text{-Halogenalkyl}$, substituiert mit 1 oder 2 R^k -Gruppen,
- (32) $-C_{2-5}\text{-Alkenyl-R}^k$,
- (33) $-C_{2-5}\text{-Alkinyl-R}^k$,
- (34) $-\text{O-R}^k$,
- (35) $-\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl-R}^k$,
- (36) $-\text{S(O)}_n\text{-R}^k$,
- (37) $-\text{S(O)}_n\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl-R}^k$,
- (38) $-\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^k$,
- (39) $-\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl-O-C}_{1-6}\text{-alkyl-R}^k$,
- (40) $-\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl-S(O)}_n\text{R}^k$,
- (41) $-C_{1-6}\text{-Alkyl(OR}^b\text{)(R}^k\text{)}$,
- (42) $-C_{1-6}\text{-Alkyl(OR}^b\text{)(-C}_{1-6}\text{-alkyl-R}^k\text{)}$,
- (43) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-N(R}^b\text{)(R}^k\text{)}$,
- (44) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-N(R}^b\text{)(-C}_{1-6}\text{-alkyl-R}^k\text{)}$,
- (45) $-C_{1-6}\text{-Alkyl-S(O)}_n\text{-R}^k$,
- (46) $-C_{1-6}\text{-Alkyl-S(O)}_n\text{-C}_{1-6}\text{-alkyl-R}^k$,
- (47) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-C(O)-R}^k$ oder
- (48) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-C(O)-C}_{1-6}\text{-alkyl-R}^k$,

R^3 und R^4 jeweils unabhängig sind

- (1) $-\text{H}$,
- (2) Halogen,
- (3) $-\text{CN}$,
- (4) $-\text{NO}_2$,
- (5) $-\text{OH}$,
- (6) $C_{1-6}\text{-Alkyl}$,
- (7) $C_{1-6}\text{-Halogenalkyl}$,
- (8) $-\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$,
- (9) $-\text{O-C}_{1-6}\text{-Halogenalkyl}$,
- (10) $-C_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^a$,
- (11) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-C(=O)R}^a$,
- (12) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-CO}_2\text{R}^a$,
- (13) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-SR}^a$,
- (14) $\text{N(R}^a\text{)}_2$,
- (15) $-C_{1-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)}_2$,
- (16) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-C(=O)N(R}^a\text{)}_2$,
- (17) $-\text{SO}_2\text{R}^a$,
- (18) $-\text{N(R}^a\text{)SO}_2\text{R}^a$,
- (19) $-C_{2-5}\text{-Alkenyl}$,
- (20) $-\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^a$,
- (21) $-\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl-SR}^a$,
- (22) $-\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl-NH-CO}_2\text{R}^a$,
- (23) $-\text{O-C}_{2-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)}_2$ oder (24) Oxo,

R^5 ist

- (1) -H,
- (2) $-C_{1-6}$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, $-O-C_{1-6}$ -Alkyl, $-O-C_{1-6}$ -Halogenalkyl, $-N(R^a)_2$ und $-CO_2R^a$,
- (3) Aryl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, $-O-C_{1-6}$ -Alkyl, $-O-C_{1-6}$ -Halogenalkyl, $-S-C_{1-6}$ -Alkyl, -CN und -OH, oder
- (4) $-C_{1-6}$ -Alkyl, substituiert mit R^k ,

jedes R^a unabhängig -H, C_{1-6} -Alkyl oder $-C_{1-6}$ -Halogenalkyl ist,

jedes R^b unabhängig ist:

- (1) -H,
- (2) $-C_{1-4}$ -Alkyl,
- (3) $-C_{1-4}$ -Halogenalkyl,
- (4) $-R^k$,
- (5) $-C_{2-3}$ -Alkenyl,
- (6) $-C_{1-4}$ -Alkyl- R^k ,
- (7) $-C_{2-3}$ -Alkenyl- R^k ,
- (8) $-S(O)_nR^k$ oder
- (9) $-C(O)R^k$,

jedes R^c unabhängig ist

- (1) -H,
- (2) $-C_{1-6}$ -Alkyl,
- (3) $-C_{1-6}$ -Alkyl, substituiert mit $-N(R^a)_2$, oder
- (4) $-C_{1-4}$ -Alkylaryl, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, $-O-C_{1-6}$ -Alkyl, $-O-C_{1-6}$ -Halogenalkyl, $-S-C_{1-6}$ -Alkyl, -CN und -OH,

jedes R^k unabhängig Carbocyclus oder Heterocyclus ist, wobei der Carbocyclus und der Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert sind mit 1 bis 5 Substituenten, von denen jeder unabhängig ausgewählt ist aus

- (a) Halogen,
- (b) $-C_{1-6}$ -Alkyl,
- (c) $-C_{1-6}$ -Halogenalkyl,
- (d) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl,
- (e) $-O-C_{1-6}$ -Halogenalkyl,
- (f) $-S-C_{1-6}$ -Alkyl,
- (g) -CN,
- (h) -OH,
- (i) Oxo,
- (j) $-C_{0-6}$ -Alkyl- $C(=O)N(R^a)_2$,
- (k) $-C_{0-6}$ -Alkyl- $C(=O)R^a$,
- (l) $-N(R^a)-C(=O)R^a$,
- (m) $-N(R^a)-CO_2R^a$,
- (n) -C
- (o) $-N(R^a)_2$,
- (p) $-C_{1-6}$ -Alkyl- $N(R^a)_2$,
- (q) $-C_{1-6}$ -Alkyl- OR^a ,
- (r) $-C_{0-6}$ -Alkyl- CO_2R^a ,
- (s) $-C_{0-6}$ -Alkyl- $O-C_{1-6}$ -alkyl- OR^a ,
- (t) $-SO_2R^a$,
- (u) $-SO_2N(R^a)_2$,
- (v) $-C_{0-6}$ -Alkyl- CO_2-C_{2-5} -alkenyl,
- (w) Aryl,
- (x) Aryloxy-,
- (y) $-C_{1-4}$ -Alkyl, substituiert mit Aryl,
- (z) Heteromonocyclus,
- (aa) $-C_{1-4}$ -Alkyl, substituiert mit einem Heteromonocyclus,
- (bb) Heteromonocyclcarbonyl- C_{0-6} -alkyl- und
- (cc) N-Heteromonocycl-N- C_{1-6} -alkylamino-,

wobei die Arylgruppe in (w) Aryl, (x) Aryloxy und (y) -C₁₋₄-Alkyl, substituiert mit Aryl, gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C₁₋₆-Alkyl, -O-C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, substituiert mit N(R^a)₂, C₁₋₆-Halogenalkyl und -OH, und wobei die Heteromonocyclgruppe in (z) Heteromonocyclyclus, (aa) -C₁₋₄-Alkyl, substituiert mit Heteromonocyclyclus, (bb) Heteromonocyclcarbonyl-C₀₋₆-alkyl und (cc) N-Heteromonocycl-N-C₁₋₆-alkylamino- gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C₁₋₆-Alkyl, -O-C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Halogenalkyl, Oxo und -OH, und jedes n unabhängig eine ganze Zahl gleich 0, 1 oder 2 ist, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung von HIV, zur Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion oder zur Behandlung oder Verzögerung des Ausbruchs von AIDS zur Verfügung.

[0012] Die vorliegende Erfindung umfasst auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung der vorliegenden Erfindung enthalten, und Verfahren zur Herstellung solcher pharmazeutischer Zusammensetzungen. Die vorliegende Erfindung offenbart ferner Verfahren zur Behandlung von AIDS, Verfahren zur Verzögerung des Ausbruchs von AIDS, Verfahren zur Prävention von AIDS, Verfahren zur Prävention einer HIV-Infektion und Verfahren zur Behandlung einer HIV-Infektion.

[0013] Andere Ausführungsformen, Aspekte und Merkmale der vorliegenden Erfindung sind entweder näher beschrieben in oder werden offensichtlich sein aus der nachfolgenden Beschreibung, den nachfolgenden Beispielen und den anhängenden Ansprüchen.

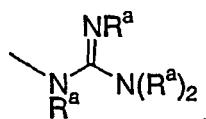
DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0014] Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung von Aza- und Polyazanaphthalinylcarboxamiden der obigen Formel (I-A). Diese Verbindungen und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon sind HIV-Integrase-Inhibitoren.

[0015] Eine erste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Formel I-A, wobei

Q¹, Q², Q³ und Q⁴ jeweils unabhängig sind

- (1) -H,
- (2) -C₁₋₆-Alkyl,
- (3) -C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (4) -O-C₁₋₆-Alkyl,
- (5) -O-C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (6) Halogen,
- (7) -CN,
- (8) -C₁₋₆-Alkyl-OR^a,
- (9) -C₀₋₆-Alkyl-C(=O)R^a,
- (10) -C₀₋₆-Alkyl-CO₂R^a,
- (11) -C₀₋₆-Alkyl-SR^a,
- (12) -N(R^a)₂,
- (13) -C₁₋₆-Alkyl-N(R^a)₂,
- (14) -C₀₋₆-Alkyl-C(=O)N(R^a)₂,
- (15) -C₁₋₆-Alkyl-N(R^a)-C(R^a)=O,
- (16) -SO₂R^a,
- (17) -N(R^a)SO₂R^a,
- (18) -C₂₋₅-Alkinyl,
- (19) -C₂₋₅-Alkinyl-CH₂N(R^a)₂,
- (20) -C₂₋₅-Alkinyl-CH₂OR^a,
- (21)



- (22) -N(R^a)-C₁₋₆-Alkyl-SR^a,
- (23) -N(R^a)-C₁₋₆-Alkyl-OR^a,
- (24) -N(R^a)-C₁₋₆-Alkyl-N(R^a)₂,
- (25) -N(R^a)-C₁₋₆-Alkyl-N(R^a)-C(R^a)=O,

- (26) $-R^k$,
- (27) $-C_{1-6}$ -Alkyl, substituiert mit R^k ,
- (28) $-C_{1-6}$ -Fluoralkyl, substituiert mit R^k ,
- (29) $-C_{2-5}$ -Alkenyl- R^k ,
- (30) $-C_{2-5}$ -Alkinyl- R^k ,
- (31) $-O-R^k$,
- (32) $-O-C_{1-4}$ -Alkyl- R^k ,
- (33) $-S(O)_n-R^k$,
- (34) $-S(O)_n-C_{1-4}$ -Alkyl- R^k ,
- (35) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl- OR^k ,
- (36) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl- $O-C_{1-4}$ -alkyl- R^k ,
- (37) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl- SR^k ,
- (38) $-N(R^c)-R^k$,
- (39) $-N(R^c)-C_{1-6}$ -Alkyl, substituiert mit einer oder zwei R^k -Gruppen,
- (40) $-N(R^c)-C_{1-6}$ -Alkyl- OR^k ,
- (41) $-C(=O)N-C_{1-6}$ -Alkyl- R^k ,
- (42) oder
- (43) $-C(=NR^a)-N(R^a)_2$,

R^1 und R^2 jeweils unabhängig sind:

- (1) $-H$,
- (2) $-C_{1-6}$ -Alkyl,
- (3) $-C_{1-6}$ -Fluoralkyl,
- (4) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl,
- (5) $-O-C_{1-6}$ -Fluoralkyl,
- (6) $-OH$,
- (7) Halogen,
- (8) $-NO_2$,
- (9) $-CN$,
- (10) $-C_{1-6}$ -Alkyl- OR^a ,
- (11) $-C_{0-6}$ -Alkyl- $C(=O)R^2$,
- (12) $-C_{0-6}$ -Alkyl- CO_2R^a ,
- (13) $-C_{0-6}$ -Alkyl- SR^a ,
- (14) $-N(R^a)_2$,
- (15) $-C_{1-6}$ -Alkyl- $N(R^a)_2$,
- (16) $-C_{0-6}$ -Alkyl- $C(=O)N(R^a)_2$,
- (17) $-C_{1-6}$ -Alkyl- $N(R^a)-C(R^a)=O$,
- (18) $-SO_2R^a$,
- (19) $-N(R^a)SO_2R^a$,
- (20) $-C_{2-5}$ -Alkenyl,
- (21) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl- OR^a ,
- (22) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl- SR^a ,
- (23) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl- $NH-CO_2R^a$,
- (24) $-O-C_{2-6}$ -Alkyl- $N(R^a)_2$,
- (25) $-N(R^a)-C_{1-6}$ -Alkyl- SR^a ,
- (26) $-N(R^a)-C_{1-6}$ -Alkyl- OR^a ,
- (27) $-N(R^a)-C_{1-6}$ -Alkyl- $N(R^a)_2$,
- (28) $-N(R^a)-C_{1-6}$ -Alkyl- $N(R^a)-C(R^a)=O$,
- (29) $-R^k$,
- (30) $-C_{1-6}$ -Alkyl, substituiert mit 1 oder 2 R^k -Gruppen,
- (31) $-C_{1-6}$ -Fluoralkyl, substituiert mit 1 oder 2 R^k -Gruppen,
- (32) $-C_{2-5}$ -Alkenyl- R^k ,
- (33) $-C_{2-5}$ -Alkinyl- R^k ,
- (34) $-O-R^k$,
- (35) $-O-C_{1-4}$ -Alkyl- R^k ,
- (36) $-S(O)R^k$,
- (37) $-S(O)_n-C_{1-4}$ -Alkyl- R^k ,
- (38) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl- OR^k ,
- (39) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl- $O-C_{1-4}$ -alkyl- R^k ,
- (40) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl- SR^k ,

- (41) $-C_{1-6}\text{-Alkyl}(OR^b)(R^k)$,
- (42) $-C_{1-6}\text{-Alkyl}(OR^b)(-C_{1-4}\text{-alkyl}-R^k)$,
- (43) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-N}(R^b)(R^k)$,
- (44) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-N}(R^b)(-C_{1-4}\text{-alkyl}-R^k)$,
- (45) $-C_{1-6}\text{-Alkyl-S(O)_n-R^k}$,
- (46) $-C_{1-6}\text{-Alkyl-S(O)_n-C}_{1-4}\text{-alkyl-R^k}$,
- (47) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-C(O)-R^k}$ oder
- (48) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-C(O)-C}_{1-4}\text{-alkyl-R^k}$,

R^3 und R^4 jeweils unabhängig sind

- (1) -H,
- (2) Halogen,
- (3) -CN,
- (4) NO₂,
- (5) -OH,
- (6) C₁₋₆-Alkyl,
- (7) C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (8) -O-C₁₋₆-Alkyl,
- (9) -O-C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (10) -C₁₋₆-Alkyl-OR^a,
- (11) -C₀₋₆-Alkyl-C(=O)R^a,
- (12) -C₀₋₆-Alkyl-CO₂R^a,
- (13) -C₀₋₆-Alkyl-SR^a,
- (14) N(R^a)₂,
- (15) -C₁₋₆-Alkyl-N(R^a)₂,
- (16) -C₀₋₆-Alkyl-C(=O)N(R^a)₂,
- (17) -SO₂R^a,
- (18) -N(R^a)SO₂R^a,
- (19) -C₂₋₅-Alkenyl,
- (20) -O-C₁₋₆-Alkyl-OR^a,
- (21) -O-C₁₋₆-Alkyl-SR^a,
- (22) -O-C₁₋₆-Alkyl-NH-CO₂R^a,
- (23) -O-C₂₋₆-Alkyl-N(R^a)₂ oder
- (24) Oxo,

R^5 ist

- (1) -H,
- (2) -C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, -O-C₁₋₆-Alkyl, -O-C₁₋₆-Fluoralkyl, -N(R^a)₂ und -CO₂R^a,
- (3) Aryl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Fluoralkyl, -O-C₁₋₆-Alkyl, -O-C₁₋₆-Fluoralkyl, -S-C₁₋₆-Alkyl, -CN und -OH, oder
- (4) -C₁₋₆-Alkyl, substituiert mit R^k,

jedes R^a unabhängig -H, -C₁₋₆-Alkyl oder -C₁₋₆-Fluoralkyl ist,

jedes R^b unabhängig ist:

- (1) -H,
- (2) -C₁₋₄-Alkyl,
- (3) -C₁₋₄-Fluoralkyl,
- (4) -R^k,
- (5) -C₂₋₃-Alkenyl,
- (6) -C₁₋₄-Alkyl-R^k,
- (7) -C₂₋₃-Alkenyl-R^k,
- (8) S(O)_n-R^k oder
- (9) C(O)R^k,

jedes R^c unabhängig ist

- (1) -H,
- (2) -C₁₋₆-Alkyl,
- (3) -C₁₋₆-Alkyl, substituiert mit -N(R^a)₂, oder
- (4) -C₁₋₄-Alkylaryl, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, -O-C₁₋₆-Alkyl, -O-C₁₋₆-Fluoralkyl, -N(R^a)₂ und -CO₂R^a,

wählt aus Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Fluoralkyl, -O-C₁₋₆-Alkyl, -O-C₁₋₆-Fluoralkyl, -S-C₁₋₆-Alkyl, -CN und -OH,

jedes R^k unabhängig Carbocyclus oder Heterocyclus ist, wobei der Carbocyclus und der Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert sind mit 1 bis 5 Substituenten, von denen jeder unabhängig ausgewählt ist aus

- (a) Halogen,
- (b) C₁₋₆-Alkyl,
- (c) C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (d) -O-C₁₋₆-Alkyl,
- (e) -O-C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (f) -S-C₁₋₆-Alkyl,
- (g) -CN,
- (h) -OH,
- (i) Oxo,
- (j) -(CH₂)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂,
- (k) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^a,
- (l) -N(R^a)-C(=O)R^a,
- (m) -N(R^a)-C(=O)OR^a,
- (n) -(CH₂)₁₋₃N(R^a)-C(=O)R^a,
- (o) -N(R^a)₂,
- (p) -C₁₋₆-Alkyl-N(R^a)₂,
- (q) Aryl,
- (r) Aryloxy-,
- (s) -C₁₋₄-Alkyl, substituiert mit Aryl,
- (t) Heteromonocyclus,
- (u) -C₁₋₄-Alkyl, substituiert mit einem Heteromonocyclus,
- (v) Heteromonocyclcarbonyl-C₀₋₆-alkyl- und
- (w) N-Heteromonocycl-N-C₁₋₆-alkylamino-,

wobei die Arylgruppe in (q) Aryl, (r) Aryloxy und (s) -C₁₋₄-Alkyl, substituiert mit Aryl, gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C₁₋₆-Alkyl, -O-C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, substituiert mit N(R^a)₂, C₁₋₆-Fluoralkyl und -OH, und wobei die Heteromonocyclgruppe in (t) Heteromonocyclus, (u) -C₁₋₄-Alkyl, substituiert mit Heteromonocyclus, (v) Heteromonocyclcarbonyl-C₀₋₆-alkyl und (x) N-Heteromonocycl-N-C₁₋₆-alkylamino gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C₁₋₆-Alkyl, -O-C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Fluoralkyl, Oxo und -OH, und alle anderen Variablen wie ursprünglich oben definiert sind, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon.

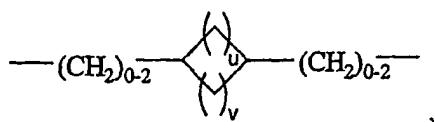
[0016] Eine zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Formel (I-A), wobei

A ist

- (i) ein 4- bis 7-gliedriger gesättigter oder ungesättigter monocyclischer Heterocyclus, der 1 bis 4 Stickstoffatome, null bis 2 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff und Schwefel, und als Rest Kohlenstoffatome enthält, wobei wenigstens eines der Ringatome Kohlenstoff ist,
- (ii) ein 7- bis 11-gliedriger kondensierter bicyclischer Heterocyclus, wobei jeder Ring davon gesättigt oder ungesättigt ist, wobei der kondensierte bicyclische Heterocyclus 1 bis 6 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und als Rest Kohlenstoffatome enthält, wobei wenigstens zwei der Ringatome Kohlenstoff sind, oder
- (iii) ein 11- bis 15-gliedriger kondensierter tricyclischer Heterocyclus, wobei jeder Ring davon gesättigt oder ungesättigt ist, wobei der kondensierte tricyclische Heterocyclus 1 bis 6 Stickstoffatome, null bis 3 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff und Schwefel, und als Rest Kohlenstoffatome enthält, wobei wenigstens drei der Ringatome Kohlenstoff sind,

L ist

- (i) eine Einfachbindung,
- (ii) -(CH₂)₁₋₅-, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, -OH, -C₁₋₆-Alkyl, -O-C₁₋₆-Alkyl, -CO₂R^a, -CO₂(CH₂)₁₋₂R^k, -C₁₋₆-Alkyl-OR^a, -R^k, -(CH₂)₁₋₂R^k, -CH(OR^a)-R^k und -CH(N(R^a)₂)-R^k,
- (iii) -(CH₂)₀₋₂-CH=CH-(CH₂)₁₋₂-, das gegebenenfalls substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, -OH, -C₁₋₆-Alkyl und -O-C₁₋₆-Alkyl, oder
- (iv)



wobei u und v jeweils ganze Zahlen mit einem Wert von 0 bis 4 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe aus u + v 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^5 ist

- (1) -H,
- (2) $-C_{1-4}$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, $-O-C_{1-6}$ -Alkyl, $-O-C_{1-6}$ -Fluoralkyl, $-N(R^a)_2$ und $-CO_2R^a$,
- (3) Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Fluoralkyl, $-O-C_{1-6}$ -Alkyl, $-O-C_{1-6}$ -Fluoralkyl, $-S-C_{1-6}$ -Alkyl, -CN und -OH, oder
- (4) $-C_{1-4}$ -Alkyl, substituiert mit R^k ,

jedes R^a unabhängig -H oder $-C_{1-6}$ -Alkyl ist,

jedes R^c unabhängig ist:

- (1) -H,
- (2) $-C_{1-4}$ -Alkyl,
- (3) $-C_{1-4}$ -Alkyl, substituiert mit $-N(R^a)_2$, oder
- (4) $-C_{1-4}$ -Alkylphenyl, wobei das Phenyl gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Fluoralkyl, $-O-C_{1-6}$ -Alkyl, $O-C_{1-6}$ -Fluoralkyl, $-SC_{1-6}$ -Alkyl, -CN und -OH,

jedes R^k unabhängig ist:

- (1) Aryl, ausgewählt aus Phenyl und Naphthyl, wobei Aryl unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen,
- (b) C_{1-6} -Alkyl,
- (c) C_{1-6} -Fluoralkyl,
- (d) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl,
- (e) $-O-C_{1-6}$ -Fluoralkyl,
- (f) Phenyl,
- (g) $-S-C_{1-6}$ -Alkyl,
- (h) -CN,
- (i) -OH,

- (j) Phenoxy, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (i) Halogen,
- (ii) C_{1-6} -Alkyl,
- (iii) C_{1-6} -Fluoralkyl und
- (iv) -OH,
- (k) $-N(R^a)_2$,
- (l) $-C_{1-6}$ -Alkyl- $N(R^a)_2$,
- (m) $-R^t$,
- (p) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$ und
- (q) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,

- (2) $-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen,
- (b) C_{1-6} -Alkyl,
- (c) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl,
- (d) C_{1-6} -Fluoralkyl,
- (e) $-O-C_{1-6}$ -Fluoralkyl,
- (f) -CN,
- (h) Phenyl und
- (j) -OH,

- (3) $-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, kondensiert mit einem Phenylring, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen,
- (b) C_{1-6} -Alkyl,
- (c) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl,

- (d) C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (e) -O-C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (f) -CN und
- (g) -OH,

(4) ein 5- oder 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, der 1 bis 4 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei der heteroaromatische Ring am Stickstoff oder Kohlenstoff unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen,
- (b) C₁₋₆-Alkyl,
- (c) C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (d) -O-C₁₋₆-Alkyl,
- (e) -O-C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (f) Phenyl,
- (g) -S-C₁₋₆-Alkyl,
- (h) -CN,
- (i) -OH,

(j) Phenoxy, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (i) Halogen,
- (ii) C₁₋₆-Alkyl,
- (iii) C₁₋₆-Fluoralkyl und
- (iv) -OH,
- (k) -N(R^a)₂,
- (l) -C₁₋₆-Alkyl-N(R^a)₂,
- (m) -R^t,
- (n) Oxo,
- (o) -(CH₂)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂ und
- (p) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^a,

(5) ein 5- oder 6-gliedriger gesättigter heterocyclischer Ring, der 1 oder 2 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei der heterocyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen,
- (b) C₁₋₆-Alkyl,
- (c) -O-C₁₋₆-Alkyl,
- (d) C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (e) -O-C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (f) -CN,
- (g) Oxo,
- (h) Phenyl,
- (i) Benzyl,
- (j) Phenylethyl,
- (k) -OH,
- (l) -(CH₂)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂,
- (m) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^a,
- (n) -N(R^a)-C(=O)R^a,
- (o) -N(R^a)-C(=O)OR^a,
- (p) -(CH₂)₁₋₃N(R^a)-C(=O)R^a,
- (q) N(R^a)₂,
- (r) -(CH₂)₁₋₃N(R^a)₂,
- (s) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^t,
- (t) -R^t,
- (u) -N(R^a)R^t und
- (v) -(CH₂)₁₋₃R^t, oder

(6) ein 8- bis 10-gliedriger heterobicyclischer Ring, der 1 bis 4 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei der heterobicyclische Ring gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen,
- (b) C₁₋₆-Alkyl,
- (c) -O-C₁₋₆-Alkyl,
- (d) C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (e) -O-C₁₋₆-Fluoralkyl,

- (f) -CN,
- (g) =O und
- (h) -OH, und

R^t Naphthyl oder ein 5- oder 6-gliedriger heteromonocyclischer Ring ist, der 1 bis 4 Stickstoffatome enthält, wobei der heteromonocyclische Ring gesättigt oder ungesättigt ist, und wobei das Naphthyl oder der heteromonocyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Oxo, C_{1-4} -Alkyl und $-O-C_{1-4}$ -Alkyl, und alle anderen Variablen wie in der ersten Ausführungsform definiert sind, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon.

[0017] Eine dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Formel I-A, wobei jedes R^k unabhängig ist:

- (1) Aryl, ausgewählt aus Phenyl und Naphthyl, wobei Aryl unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 - (a) Halogen,
 - (b) C_{1-6} -Alkyl,
 - (c) C_{1-6} -Fluoralkyl,
 - (d) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl,
 - (e) $-O-C_{1-6}$ -Fluoralkyl,
 - (f) Phenyl,
 - (g) $-S-C_{1-6}$ -Alkyl,
 - (h) -CN,
 - (i) -OH,
 - (j) Phenyloxy, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 - (i) Halogen,
 - (ii) $-C_{1-6}$ -Alkyl,
 - (iii) C_{1-6} -Fluoralkyl und
 - (iv) -OH,
 - (k) $-N(R^a)_2$,
 - (l) $-C_{1-6}$ -Alkyl- $N(R^a)_2$,
 - (m) $-R^t$,
 - (p) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$ und
 - (q) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,
- (2) $-C_{3-6}$ -Cycloalkyl, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 - (a) Halogen,
 - (b) C_{1-6} -Alkyl,
 - (c) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl,
 - (d) C_{1-6} -Fluoralkyl,
 - (e) $-O-C_{1-6}$ -Fluoralkyl,
 - (f) -CN,
 - (h) Phenyl und
 - (j) -OH,
- (3) $-C_{3-6}$ -Cycloalkyl, kondensiert mit einem Phenylring, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 - (a) Halogen,
 - (b) C_{1-6} -Alkyl,
 - (c) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl,
 - (d) C_{1-6} -Fluoralkyl,
 - (e) $-O-C_{1-6}$ -Fluoralkyl,
 - (f) -CN und
 - (g) -OH,
- (4) ein 5- oder 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, ausgewählt aus Thienyl, Pyridyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furanyl und Pyridazinyl, wobei der heteroaromatische Ring am Stickstoff oder Kohlenstoff unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 - (a) Halogen,
 - (b) C_{1-6} -Alkyl,
 - (c) C_{1-6} -Fluoralkyl,
 - (d) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl,

(e) $-O-C_{1-6}-$ Fluoralkyl,

(f) Phenyl,

(g) $-S-C_{1-6}-$ Alkyl,(h) $-CN$,(i) $-OH$,

(j) Phenyloxy, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(i) Halogen,

(ii) $C_{1-6}-$ Alkyl,(iii) $C_{1-6}-$ Fluoralkyl und(iv) $-OH$,(k) $-N(R^a)_2$,(l) $-C_{1-6}-$ Alkyl- $N(R^a)_2$,(m) $-R^t$,

(n) Oxo,

(o) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$ und(p) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,

(5) ein 5- oder 6-gliedriger gesättigter heterocyclischer Ring, ausgewählt aus Piperidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl, Oxazolidinyl, Isooxazolidinyl, Isothiazolidinyl, Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, Piprazinyl, Tetrahydrofuranyl und Pyrazolidinyl, wobei der heterocyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(a) Halogen,

(b) $C_{1-6}-$ Alkyl,(c) $-O-C_{1-6}-$ Alkyl,(d) $C_{1-6}-$ Fluoralkyl,(e) $-O-C_{1-6}-$ Fluoralkyl,(f) $-CN$,(g) $=O$,

(h) Phenyl,

(i) Benzyl,

(j) Phenylethyl,

(k) $-OH$,(l) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$,(m) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,(n) $-N(R^a)-C(=O)R^a$,(o) $-N(R^a)-C(=O)OR^a$,(p) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)-C(=O)R^a$,(q) $-N(R^a)_2$,(r) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,(s) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^t$,(t) $-R^t$,(u) $-N(R^a)R^t$ und(v) $-(CH_2)_{1-3}R^t$, oder

(6) ein 8- bis 10-gliedriger heterobicyclischer Ring, ausgewählt aus Indolyl, Benzotriazolyl, Benzoimidazolyl, Imidazo[4.5-b]pyridinyl, Dihydroimidazo[4,5-b]pyridinyl, Pyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Dihydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Pyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Octahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Isoindolyl, Indazolyl, Indolinyl, Isoindolinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Cinnolinyl, Chromanyl und Isochromanyl, wobei der bicyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(a) Halogen,

(b) $C_{1-6}-$ Alkyl,(c) $-O-C_{1-6}-$ Alkyl,(d) $C_{1-6}-$ Fluoralkyl,(e) $-O-C_{1-6}-$ Fluoralkyl,(f) $-CN$,(g) $=O$ und(h) $-OH$, und R^t Naphthyl oder ein 5- oder 6-gliedriger heteromonocyclischer Ring ist, ausgewählt aus Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Imidazaliny, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Pyradizinyl, und wobei das Naphthyl oder der heteromonocyclische Ring unsubstituiert

oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Oxo, C₁₋₄-Alkyl und -O-C₁₋₄-Alkyl, und alle anderen Variablen wie in der zweiten Ausführungsform definiert sind, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon.

[0018] Eine vierte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Formel I-A, wobei:

- A (i) ein 5- oder 6-gliedriger gesättigter oder ungesättigter monocyclischer Heterocyclus ist, der 1 bis 4 Stickstoffatome, null bis 2 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff und Schwefel, und als Rest Kohlenstoffatome enthält, wobei wenigstens eines der Ringatome Kohlenstoff ist,
- (ii) ein 8- bis 11-gliedriger kondensierter bicyclischer Heterocyclus, wobei jeder Ring davon gesättigt oder ungesättigt ist, wobei der kondensierte bicyclische Heterocyclus 1 bis 5 Stickstoffatome, null bis 3 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff und Schwefel, und als Rest Kohlenstoffatome enthält, wobei wenigstens zwei der Ringatome Kohlenstoff sind, oder
- (iii) ein 12- bis 14-gliedriger kondensierter tricyclischer Heterocyclus ist, wobei jeder Ring davon gesättigt oder ungesättigt ist, wobei der kondensierte tricyclische Heterocyclus 1 bis 6 Stickstoffatome, null bis 3 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff und Schwefel, und als Rest Kohlenstoffatome enthält, wobei wenigstens drei der Ringatome Kohlenstoff sind,

und alle anderen Variablen wie in der zweiten Ausführungsform definiert sind, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon.

[0019] Eine fünfte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Formel I-A, wobei:

- A (i) ein monocyclischer Heterocyclus, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazidinyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Imidazolinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiazolidinyl, Isothiazolidinyl und Morpholinyl,
- (ii) ein kondensierter bicyclischer Heterocyclus, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Indolyl, Isoindolyl, Phthalazinyl, Purinyl, Chinoxaliny, Chinazolinyl, Cinnolinyl, 1,6-Naphthyridinyl, 1,8-Naphthyridinyl, Benzimidazolyl, Chinoliny, Isochinolinyl, Indazolyl, Dihydroindolyl, Dihydroisoindolyl, Tetrahydrochinolyl, Tetrahydroisochinolyl, Imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 2,3-Dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, Benzazepinyl, Dihydrobenzazepinyl, Benzodiazepinyl, Dihydrobenzodiazepinyl, Tetrahydrobenzodiazepinyl und Benzothiazolyl, oder
- (iii) ein kondensierter tricyclischer Heterocyclus ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Phenothiazinyl, Carbazolyl, beta-Carbolinyl, Tetrahydro-beta-carbolinyl, Acridinyl, Phenazinyl und Phenoxazinyl,

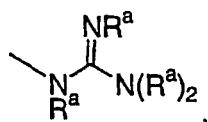
und alle anderen Variablen wie in der zweiten Ausführungsform definiert sind, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon.

[0020] Eine sechste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Formel I-A, wobei:

Q² ist

- (1) -H,
- (2) -C₁₋₆-Alkyl,
- (3) -C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (4) -O-C₁₋₄-Alkyl,
- (5) -O-C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (6) Halogen,
- (7) -CN,
- (8) -C₁₋₆-Alkyl-OR^a,
- (9) -C₀₋₆-Alkyl-C(=O)R^a,
- (10) -C₀₋₆-Alkyl-CO₂R^a,
- (11) -C₀₋₆-Alkyl-SR^a,
- (12) -N(R^a)₂,
- (13) -C₁₋₆-Alkyl-N(R^a)₂,
- (14) -C₀₋₆-Alkyl-C(=O)N(R^a)₂,
- (15) -C₁₋₆-Alkyl-N(R^a)-C(R^a)=O,
- (16) -SO₂R^a,
- (17) -N(R^a)SO₂R^a,

- (18) $-C_{2-5}\text{-Alkinyl}$,
- (19) $-C_{2-5}\text{-Alkinyl-CH}_2\text{N(R}^a\text{)}_2$,
- (20) $-C_{2-5}\text{-Alkinyl-CH}_2\text{OR}^a$,
- (21)



- (22) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl-SR}^a$,
- (23) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^a$,
- (24) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)}_2$,
- (25) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)-C(R}^a\text{)=O}$,
- (26) $-\text{R}^k$,
- (27) $-\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, substituiert mit R^k ,
- (28) $-\text{C}_{1-6}\text{-Fluoralkyl}$, substituiert mit R^k ,
- (29) $-C_{2-5}\text{-Alkenyl-R}^k$,
- (30) $-C_{2-5}\text{-Alkinyl-R}^k$,
- (31) $-\text{O-R}^k$,
- (32) $-\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl-R}^k$,
- (33) $\text{S(O)}_n\text{-R}^k$,
- (34) $-\text{S(O)}_n\text{-C}_{1-4}\text{-Alkyl-R}^k$,
- (35) $-\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^k$,
- (36) $-\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl-O-C}_{1-4}\text{-alkyl-R}^k$,
- (37) $-\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl-SR}^k$,
- (39) $-\text{N}(\text{R}^c)\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, substituiert mit einer oder zwei R^k -Gruppen,
- (40) $-\text{N}(\text{R}^c)\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^k$,
- (41) $-\text{C}(\text{=O})\text{N-C}_{1-6}\text{-Alkyl-R}^k$,
- (42) $-C_{2-5}\text{-Alkinyl-CH}_2\text{S(O)}_n\text{-R}^a$ oder
- (43) $-\text{C}(\text{=NR}^a)\text{-N(R}^a\text{)}_2$,

jedes Q^3 und Q^4 unabhängig ist:

- (1) $-\text{H}$,
- (2) $-\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$,
- (3) $-\text{C}_{1-6}\text{-Fluoralkyl}$,
- (4) $-\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$,
- (5) $-\text{O-C}_{1-6}\text{-Fluoralkyl}$,
- (6) Halogen,
- (7) $-\text{CN}$,
- (8) $-\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^a$,
- (9) $-\text{C}_{0-6}\text{-Alkyl-C(=O)R}^a$,
- (10) $-\text{C}_{0-6}\text{-Alkyl-CO}_2\text{R}^a$,
- (11) $-\text{SR}^a$,
- (12) $-\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (13) $-\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)}_2$,
- (14) $-\text{C}_{0-6}\text{-Alkyl-C(=O)N(R}^a\text{)}_2$,
- (15) $-\text{SO}_2\text{R}^a$,
- (16) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^a$,
- (17) $-\text{R}^k$ oder
- (18) $-\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, substituiert mit R^k ,

und alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert sind,
oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon.

[0021] Eine siebte Ausführungsform ist identisch mit der sechsten Ausführungsform, außer dass alle anderen Variablen wie in der ersten Ausführungsform definiert sind, anstatt wie ursprünglich definiert zu sein.

[0022] Eine achte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Formel I-A, wobei:

Q^3 ist:

- (1) -H,
- (2) -C₁₋₆-Alkyl,
- (3) -C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (4) -O-C₁₋₆-Alkyl,
- (5) -O-C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (6) Halogen,
- (7) -CN,
- (8) -C₁₋₆-Alkyl-OR^a,
- (9) -C₀₋₆-Alkyl-C(=O)R^a,
- (10) -C₀₋₆-Alkyl-CO₂R^a,
- (11) -SR^a,
- (12) -N(R^a)₂,
- (13) -C₁₋₆-Alkyl-N(R^a)₂,
- (14) -C₀₋₆-Alkyl-C(=O)N(R^a)₂,
- (15) -SO₂R^a,
- (16) -N(R^a)SO₂R^a,
- (17) -R^k oder
- (18) -C₁₋₆-Alkyl, substituiert mit R^k,

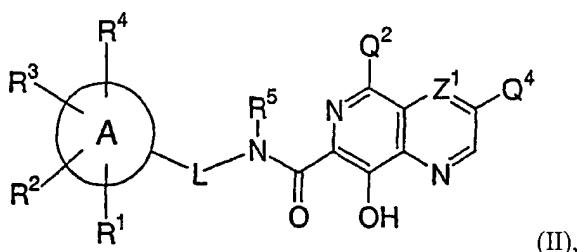
Q⁴ ist:

- (1) -H,
- (2) -C₁₋₆-Alkyl,
- (3) -C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (4) -O-C₁₋₆-Alkyl,
- (5) -O-C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (6) Halogen,
- (7) -CN,
- (8) -C₁₋₆-Alkyl-OR^a,
- (9) -C₀₋₆-Alkyl-C(=O)R^a,
- (10) -C₀₋₆-Alkyl-CO₂R^a,
- (11) -SR^a,
- (12) -N(R^a)₂,
- (13) -C₁₋₆-Alkyl-N(R^a)₂,
- (14) -C₀₋₆-Alkyl-C(=O)N(R^a)₂,
- (15) -SO₂R^a oder
- (16) -N(R^a)SO₂R^a,

und alle anderen Variablen wie in der siebten Ausführungsform definiert sind, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon.

[0023] In einem Aspekt einer jeden der sechsten, siebten und achten Ausführungsformen sind Q³ und Q⁴ beide H.

[0024] Eine neunte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (II):



wobei

A ist

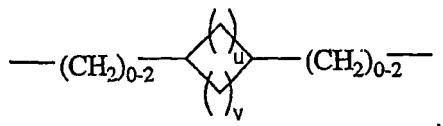
- (i) ein 4- bis 7-gliedriger gesättigter oder ungesättigter monocyclischer Heterocyclus, der 1 bis 4 Stickstoffatome, null bis 2 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff und Schwefel, und als Rest Kohlenstoffatome enthält, wobei wenigstens eines der Ringatome Kohlenstoff ist,
- (ii) ein 7- bis 11-gliedriger kondensierter bicyclischer Heterocyclus, wobei jeder Ring davon gesättigt oder ungesättigt ist, wobei der kondensierte bicyclische Heterocyclus 1 bis 6 Heteroatome, ausgewählt aus

Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und als Rest Kohlenstoffatome enthält, wobei wenigstens zwei der Ringatome Kohlenstoff sind, oder

(iii) ein 11- bis 15-gliedriger kondensierter tricyclischer Heterocyclus, wobei jeder Ring davon gesättigt oder ungesättigt ist, wobei der kondensierte tricyclische Heterocyclus 1 bis 6 Stickstoffatome, null bis 3 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff und Schwefel, und als Rest Kohlenstoffatome enthält, wobei wenigstens drei der Ringatome Kohlenstoff sind,

L ist

- (i) eine Einfachbindung,
- (ii) $-(CH_2)_{1-3}$, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -OH, C_{1-4} -Alkyl, $-O-C_{1-4}$ Alkyl, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2$ -Phenyl, Phenyl, Benzyl, $-(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH(OH)$ -Phenyl und $-CH(NH_2)$ -Phenyl,
- (iii) $-(CH_2)_{0-1}CH=CH-(CH_2)-$, das gegebenenfalls substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, -OH, $-C_{1-4}$ -Alkyl und $-O-C_{1-4}$ -Alkyl, oder
- (iv)



wobei u und v jeweils ganze Zahlen mit einem Wert von 0 bis 4 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe aus u + v 1, 2, 3 oder 4 ist,

$Z^1 N$ oder $C-Q^3$ ist,

Q^2 ist

- (1) -H,
- (2) $-C_{1-4}$ -Alkyl,
- (3) $-C_{1-4}$ -Fluoralkyl,
- (4) $-O-C_{1-4}$ -Alkyl,
- (5) $-O-C_{1-4}$ -Fluoralkyl,
- (6) Halogen,
- (7) -CN,
- (8) $-C_{1-4}$ -Alkyl-OR^a,
- (9) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)R^a$,
- (10) $-(CH_2)_{0-2}CO_2R^a$,
- (11) $-(CH_2)_{0-2}SR^a$,
- (12) $-N(R^a)_2$,
- (13) $-C_{1-4}$ -Alkyl- $N(R^a)_2$,
- (14) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)N(R^a)_2$,
- (15) $-SO_2R^a$,
- (16) $-N(R^a)SO_2R^a$,
- (17) $-C_{2-3}$ -Alkinyl,
- (18) $-C\equiv C-CH_2N(R^a)_2$,
- (19) $-C\equiv C-CH_2OR^a$,
- (20) $-N(R^a)-C_{1-4}$ -Alkyl-SR^a,
- (21) $-N(R^a)-C_{1-4}$ -Alkyl-OR^a,
- (22) $-N(R^a)-C_{1-4}$ -Alkyl- $N(R^a)_2$,
- (23) $-N(R^a)-C_{1-4}$ -Alkyl- $N(R^a)-C(R^a)=O$,
- (24) -R^k,
- (25) $-C_{1-4}$ -Alkyl, substituiert mit R^k,
- (26) $-C_{1-4}$ -Fluoralkyl, substituiert mit R^k,
- (27) $-C_{2-5}$ -Alkenyl-R^k,
- (28) $-C_{2-5}$ -Alkinyl-R^k,
- (29) -O-R^k,
- (30) $-O-C_{1-4}$ -Alkyl-R^k,
- (31) $-S(O)_nR^k$,
- (32) $-N(R^c)R^k$,
- (33) $-N(R^c)-C_{1-4}$ -Alkyl, substituiert mit einer oder zwei R^k-Gruppen,
- (34) $-N(R^c)-C_{1-4}$ -Alkyl-OR^k,
- (35) $-C(=O)N-C_{1-4}$ -Alkyl-R^k,

(36) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{SR}^a$ oder
 (37) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^a$,

Q³ ist

- (1) -H,
- (2) $-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$,
- (3) $-\text{C}_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$,
- (4) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$,
- (5) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$,
- (6) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
- (7) -CN,
- (8) $-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-OR}^a$ oder
- (9) $-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$, substituiert mit R^k,

Q⁴ ist:

- (1) -H,
- (2) $-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$,
- (3) $-\text{C}_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$,
- (4) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$,
- (5) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$,
- (6) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
- (7) -CN,
- (8) $-\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^a$,
- (9) $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ oder
- (10) $-\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl-N}(\text{R}^a)_2$,

R¹ und R² jeweils unabhängig sind:

- (1) -H,
- (2) $-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$,
- (3) $-\text{C}_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$,
- (4) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$,
- (5) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$,
- (6) -OH,
- (7) Halogen,
- (8) -CN,
- (9) $-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-OR}^a$,
- (10) $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$,
- (11) $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CO}_2\text{R}^a$,
- (12) $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^a$,
- (13) $\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (14) $-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-N}(\text{R}^a)_2$,
- (15) $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (16) $-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{R}^a)=\text{O}$,
- (17) $-\text{SO}_2\text{R}^a$,
- (18) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^a$,
- (19) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-OR}^a$,
- (20) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-SR}^a$,
- (21) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-NH-CO}_2\text{R}^a$,
- (22) $-\text{O}-\text{C}_{2-4}\text{-Alkyl-N}(\text{R}^a)_2$,
- (23) $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-SR}^a$,
- (24) $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-OR}^a$,
- (25) $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-N}(\text{R}^a)_2$,
- (26) $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-N}(\text{R}^a)-\text{C}(\text{R}^a)=\text{O}$,
- (27) -R^k,
- (28) $-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$, substituiert mit 1 oder 2 R^k-Gruppen,
- (29) $-\text{C}_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$, substituiert mit 1 oder 2 R^k-Gruppen,
- (30) -O-R^k,
- (31) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-R}^k$,
- (32) $-\text{S}(\text{O})_n\text{-R}^k$,
- (33) $-\text{S}(\text{O})_n-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-R}^k$,

- (34) $-O-C_{1-4}\text{-Alkyl-}OR^k$,
- (35) $-O-C_{1-4}\text{-Alkyl-}O-C_{1-4}\text{-alkyl-}R^k$,
- (36) $-O-C_{1-4}\text{-Alkyl-}SR^k$ oder
- (37) $-C_{0-4}\text{-Alkyl-}N(R^b)(R^k)$,

R^3 und R^4 jeweils unabhängig sind:

- (1) -H,
- (2) Halogen,
- (3) -CN,
- (4) -OH,
- (5) $C_{1-4}\text{-Alkyl}$,
- (6) $C_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$,
- (7) $-O-C_{1-4}\text{-Alkyl}$,
- (8) $-O-C_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$,
- (9) $-C_{1-4}\text{-Alkyl-}OR^a$,
- (10) $-O-C_{1-4}\text{-Alkyl-}OR^a$,
- (11) $-O-C_{1-4}\text{-Alkyl-}SR^a$,
- (12) $-O-C_{1-4}\text{-Alkyl-}NH-CO_2R^a$ oder
- (13) $-O-C_{2-4}\text{-Alkyl-}N(R^a)_2$,

R^5 ist

- (1) -H,
- (2) $-C_{1-4}\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, $-O-C_{1-4}\text{-Alkyl}$, $-O-C_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$, $-N(R^a)_2$ und $-CO_2R^a$,
- (3) Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, $C_{1-4}\text{-Alkyl}$, $C_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$, $-O-C_{1-4}\text{-Alkyl}$, $-O-C_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$, $-S-C_{1-4}\text{-Alkyl}$, -CN und -OH, oder
- (4) $-C_{1-4}\text{-Alkyl}$, substituiert mit Phenyl,

jedes R^a unabhängig -H oder $-C_{1-4}\text{-Alkyl}$ ist,

jedes R^b unabhängig ist:

- (1) -H,
- (2) $-C_{1-4}\text{-Alkyl}$,
- (3) $-C_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$,
- (4) $-R^k$,
- (5) $-C_{1-4}\text{-Alkyl-}R^k$,
- (6) $S(O)_nR^k$ oder
- (7) $-C(=O)R^k$,

jedes R^c unabhängig ist:

- (1) -H,
- (2) $-C_{1-4}\text{-Alkyl}$,
- (3) $-C_{1-4}\text{-Alkyl}$, substituiert mit $-N(R^a)_2$, oder
- (4) $-C_{1-4}\text{-Alkylphenyl}$, wobei das Phenyl gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, $C_{1-4}\text{-Alkyl}$, $C_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$, $-O-C_{1-4}\text{-Alkyl}$, $O-C_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$, $-S-C_{1-4}\text{-Alkyl}$, -CN und -OH,

jedes R^k unabhängig ist:

- (1) Aryl, ausgewählt aus Phenyl und Naphthyl, wobei Aryl unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 - (a) Halogen,
 - (b) $C_{1-6}\text{-Alkyl}$,
 - (c) $C_{1-6}\text{-Fluoralkyl}$,
 - (d) $-O-C_{1-6}\text{-Alkyl}$,
 - (e) $-O-C_{1-6}\text{-Fluoralkyl}$,
 - (f) Phenyl,
 - (g) $-S-C_{1-6}\text{-Alkyl}$,
 - (h) -CN,
 - (i) -OH,
- (j) Phenoxy, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 - (i) Halogen,

- (ii) C_{1-6} -Alkyl,
- (iii) C_{1-6} -Fluoralkyl und
- (iv) -OH,
- (k) -N(R^a)₂,
- (l) - C_{1-6} -Alkyl-N(R^a)₂,
- (m) - R^t ,
- (p) -(CH_2)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂ und
- (q) -(CH_2)₀₋₃C(=O) R^a ,
- (2) - C_{3-7} -Cycloalkyl, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 - (a) Halogen,
 - (b) C_{1-6} -Alkyl,
 - (c) -O- C_{1-6} -Alkyl,
 - (d) C_{1-6} -Fluoralkyl,
 - (e) -O- C_{1-6} -Fluoralkyl,
 - (f) -CN,
 - (h) Phenyl und
 - (j) -OH,
- (3) - C_{3-7} -Cycloalkyl, kondensiert mit einem Phenylring, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 - (a) Halogen,
 - (b) C_{1-6} -Alkyl,
 - (c) -O- C_{1-6} -Alkyl,
 - (d) C_{1-6} -Fluoralkyl,
 - (e) -O- C_{1-6} -Fluoralkyl,
 - (f) -CN und
 - (g) -OH,
- (4) ein 5- oder 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, der 1 bis 4 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei der heteroaromatische Ring am Stickstoff oder Kohlenstoff unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 - (a) Halogen,
 - (b) C_{1-6} -Alkyl,
 - (c) C_{1-6} -Fluoralkyl,
 - (d) -O- C_{1-6} -Alkyl,
 - (e) -O- C_{1-6} -Fluoralkyl,
 - (f) Phenyl,
 - (g) -S- C_{1-6} -Alkyl,
 - (h) -CN,
 - (i) -OH,
 - (j) Phenyloxy, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 - (i) Halogen,
 - (ii) C_{1-6} -Alkyl,
 - (iii) C_{1-6} -Fluoralkyl und
 - (iv) -OH,
 - (k) -N(R^a)₂,
 - (l) - C_{1-6} -Alkyl-N(R^a)₂,
 - (m) - R^t ,
 - (n) Oxo,
 - (o) -(CH_2)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂ und
 - (p) -(CH_2)₀₋₃C(=O) R^a ,
 - (5) ein 5- oder 6-gliedriger gesättigter heterocyclischer Ring, der 1 oder 2 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei der heterocyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 - (a) Halogen,
 - (b) C_{1-6} -Alkyl,
 - (c) -O- C_{1-6} -Alkyl,
 - (d) C_{1-6} -Fluoralkyl,
 - (e) -O- C_{1-6} -Fluoralkyl,
 - (f) -CN,
 - (g) Oxo,
 - (h) Phenyl,

- (i) Benzyl,
- (j) Phenylethyl,
- (k) -OH,
- (l) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$,
- (m) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,
- (n) $-N(R^a)-C(=O)R^a$,
- (o) $-N(R^a)-C(=O)OR^a$,
- (p) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)-C(=O)R^a$,
- (q) $-N(R^a)_2$,
- (r) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,
- (s) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^t$,
- (t) $-R^t$,
- (u) $-N(R^a)R^t$ und
- (v) $-(CH_2)_{1-3}R^t$, oder

(6) ein 8- bis 10-gliedriger heterobicyclischer Ring, der 1 bis 4 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei der heterobicyclische Ring gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen,
- (b) C_{1-6} -Alkyl,
- (c) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl,
- (d) C_{1-6} -Fluoralkyl,
- (e) $-O-C_{1-6}$ -Fluoralkyl,
- (f) -CN,
- (g) =O und
- (h) -OH,

R^t Naphthyl oder ein 5- oder 6-gliedriger heteromonocyclischer Ring ist, der 1 bis 4 Stickstoffatome enthält, wobei der heteromonocyclische Ring gesättigt oder ungesättigt ist, und wobei das Naphthyl oder der heteromonocyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Oxo, C_{1-4} -Alkyl und $-O-C_{1-4}$ -Alkyl, und

n eine ganze Zahl gleich 0, 1 oder 2 ist,
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0025] Eine zehnte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel II, wobei Z^1 CH ist,

Q^2 ist

- (1) -H,
- (2) $-C_{1-4}$ -Alkyl,
- (3) $-(CH_2)_{0-2}CF_3$,
- (4) $-O-C_{1-4}$ -Alkyl,
- (5) $-O-(CH_2)_{0-2}CF_3$,
- (6) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
- (7) -CN,
- (8) $-(CH_2)_{1-3}OR^a$,
- (9) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)R^a$,
- (10) $-(CH_2)_{0-2}CO_2R^a$,
- (11) $-(CH_2)_{0-2}SR^a$,
- (12) $-N(R^a)_2$,
- (13) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,
- (14) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)N(R^a)_2$,
- (15) $-SO_2R^a$,
- (16) $-N(R^a)SO_2R^a$,
- (17) $-C\equiv C-CH_2OR^a$,
- (18) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}SR^a$,
- (19) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}OR^a$,
- (20) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}-N(R^a)_2$,
- (21) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}N(R^a)-C(R^a)=O$,
- (22) $-R^k$,
- (23) $-(CH_2)_{1-4}R^k$,
- (24) $-C\equiv C-CH_2R^k$,

- (25) -O-R^k,
- (26) S(O)R^k,
- (27) -N(R^c)-R^k,
- (28) -N(R^c)-(CH₂)₁₋₄H, substituiert mit einer oder zwei R^k-Gruppen,
- (29) -N(R^c)-(CH₂)₁₋₄OR^k,
- (30) -C(=O)N-(CH₂)₁₋₄R^k,
- (31) -C≡C-CH₂SR^a oder
- (32) -C≡C-CH₂SO₂R^a,

Q⁴ -H ist,

R¹ und R² jeweils unabhängig sind:

- (1) -H,
- (2) -C₁₋₄-Alkyl,
- (3) -(CH₂)₀₋₂CF₃,
- (4) -O-C₁₋₄-Alkyl,
- (5) -O-(CH₂)₀₋₂CF₃,
- (6) -OH,
- (7) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
- (8) -CN,
- (9) -(CH₂)₁₋₃OR^a,
- (10) -(CH₂)₀₋₂C(=O)R^a,
- (11) -(CH₂)₀₋₂CO₂R^a,
- (12) -(CH₂)₀₋₂SR^a,
- (13) -N(R^a)₂,
- (14) -(CH₂)₁₋₃N(R^a)₂,
- (15) -(CH₂)₀₋₂C(=O)N(R^a)₂,
- (16) -C₁₋₄-Alkyl-N(R^a)-C(R^a)=O,
- (17) -SO₂R^a,
- (18) -N(R^a)SO₂R^a,
- (19) -O-(CH₂)₁₋₄OR^a,
- (20) -O-(CH₂)₁₋₄SR^a,
- (21) -O-(CH₂)₁₋₄NH-CO²R^a,
- (22) -O-(CH₂)₂₋₄N(R^a)₂,
- (23) -N(R^a)-(CH₂)₁₋₄SR^a,
- (24) -N(R^a)-(CH₂)₁₋₄OR^a,
- (25) -N(R^a)-(CH₂)₁₋₄N(R^a)₂,
- (26) -N(R^a)-(CH₂)₁₋₄N(R^a)-C(R^a)=O,
- (27) -R^k,
- (28) -(CH₂)₁₋₄H, substituiert mit 1 oder 2 R^k-Gruppen,
- (29) -O-R^k,
- (30) -O-(CH₂)₁₋₄R^k,
- (31) S(O)_n-R^k,
- (32) -S(O)_n-(CH₂)₁₋₄R^k,
- (33) -O-(CH₂)₁₋₄OR^k,
- (34) -O-(CH₂)₁₋₄-O-(CH₂)₁₋₄R^k,
- (35) -O-(CH₂)₁₋₄SR^k oder
- (36) -(CH₂)₀₋₄N(R^b)(R^k),

R³ und R⁴ jeweils unabhängig sind:

- (1) -H,
- (2) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
- (3) -CN,
- (4) -OH,
- (5) C₁₋₄-Alkyl,
- (6) -(CH₂)₀₋₂CF₃,
- (7) -O-C₁₋₄-Alkyl oder
- (8) -O(CH₂)₀₋₂CF₃,

R⁵ ist

- (1) -H,

- (2) $-C_{1-4}$ -Alkyl,
- (3) $-(CH_2)_{1-4}N(R^a)_2$,
- (4) $-(CH_2)_{1-4}CO^2R^2$,
- (5) Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C_{1-4} -Alkyl, $-(CH_2)_{0-2}CF_3$, $-O-C_{1-4}$ -Alkyl, $-O(CH_2)_{0-2}CF_3$, $-S-C_{1-4}$ -Alkyl, -CN und -OH, oder
- (6) $-(CH_2)_{1-4}$ -Phenyl,

jedes R^a unabhängig -H oder $-C_{1-4}$ -Alkyl ist,

jedes R^b unabhängig ist:

- (1) -H,
- (2) $-C_{1-4}$ -Alkyl,
- (3) $-CF_3$,
- (4) $-R^k$ oder
- (5) $-(CH_2)_{1-4}R^k$,

jedes R^c unabhängig ist:

- (1) -H,
- (2) $-C_{1-4}$ -Alkyl,
- (3) $-(CH_2)_{1-4}N(R^a)_2$ oder
- (4) $-(CH_2)_{1-4}$ -Phenyl, wobei das Phenyl gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Fluoralkyl, $O-C_{1-4}$ -Alkyl, $-O-C_{1-4}$ -Fluoralkyl, $-S-C_{1-4}$ -Alkyl, -CN und -OH, und

jedes R^k unabhängig ist:

(1) Aryl, ausgewählt aus Phenyl und Naphthyl, wobei Aryl unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen,
- (b) C_{1-4} -Alkyl,
- (c) C_{1-4} -Fluoralkyl,
- (d) $O-C_{1-4}$ -Alkyl,
- (e) $-O-C_{1-4}$ -Fluoralkyl,
- (f) Phenyl,
- (g) $-S-C_{1-4}$ -Alkyl,
- (h) -CN,
- (i) -OH,

(j) Phenoxy, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (i) Halogen,
- (ii) C_{1-4} -Alkyl,
- (iii) C_{1-4} -Fluoralkyl und
- (iv) -OH,
- (k) $-N(R^a)_2$,
- (l) $-C_{1-4}$ -Alkyl- $N(R^a)_2$,
- (m) $-R^t$,
- (p) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$ und
- (q) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,

(2) $-C_{3-6}$ -Cycloalkyl, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen,
- (b) C_{1-4} -Alkyl,
- (c) $-O-C_{1-4}$ -Alkyl,
- (d) C_{1-4} -Fluoralkyl,
- (e) $-O-C_{1-4}$ -Fluoralkyl,
- (f) -CN,
- (h) Phenyl und
- (j) -OH,

(3) $-C_{3-6}$ -Cycloalkyl, kondensiert mit einem Phenylring, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen,
- (b) C_{1-4} -Alkyl,
- (c) $-O-C_{1-4}$ -Alkyl,
- (d) C_{1-4} -Fluoralkyl,

(e) $-O-C_{1-4}$ -Fluoralkyl,

(f) -CN und

(g) -OH,

(4) ein 5- oder 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, ausgewählt aus Thienyl, Pyridyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furanyl und Pyridazinyl, wobei der heteroaromatische Ring am Stickstoff oder Kohlenstoff unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(a) Halogen,

(b) C_{1-4} -Alkyl,(c) C_{1-4} -Fluoralkyl,(d) $-O-C_{1-4}$ -Alkyl,(e) $-O-C_{1-4}$ -Fluoralkyl,

(f) Phenyl,

(g) $-S-C_{1-6}$ -Alkyl,

(h) -CN,

(i) -OH,

(j) Phenoxy, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(i) Halogen,

(ii) C_{1-4} -Alkyl,(iii) C_{1-4} -Fluoralkyl und

(iv) -OH,

(k) $-N(R^a)_2$,(l) $-C_{1-4}$ -Alkyl- $N(R^a)_2$,(m) $-R^t$,

(n) Oxo,

(o) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$ und(p) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,

(5) ein 5- oder 6-gliedriger gesättigter heterocyclischer Ring, ausgewählt aus Piperidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl, Isothiazolidinyl, Oxazolidinyl, Isoxazolidinyl, Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, Piprazinyl, Tetrahydrofuranyl und Pyrazolidinyl, wobei der heterocyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(a) Halogen,

(b) C_{1-4} -Alkyl,(c) $O-C_{1-4}$ -Alkyl,(d) C_{1-4} -Fluoralkyl,(e) $-O-C_{1-4}$ -Fluoralkyl,

(f) -CN,

(g) =O,

(h) Phenyl,

(i) Benzyl,

(j) Phenylethyl,

(k) -OH,

(l) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$,(m) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,(n) $-N(R^a)-C(=O)R^a$,(o) $-N(R^a)-C(=O)OR^a$,(p) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)-C(=O)R^a$,(q) $-N(R^a)_2$,(r) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,(s) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^t$,(t) $-R^t$,(u) $-N(R^a)R^t$ und(v) $-(CH_2)_{1-3}R^t$, oder

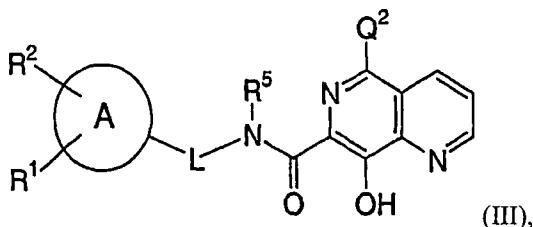
(6) ein 8- bis 10-gliedriger heterobicyclischer Ring, ausgewählt aus Indolyl, Benzotriazolyl, Benzoimidazolyl, Imidazo[4.5-b]pyridinyl, Dihydroimidazo[4,5-b]pyridinyl, Pyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Dihydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Pyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Octahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Isoindolyl, Indazolyl, Indolinyl, Isoindolinyl, Chinoliny, Isochinolinyl, Chinoxaliny, Chinazolinyl, Cinnolinyl, Chromanyl und Isochromanyl, wobei der bicyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(a) Halogen,

- (b) C₁₋₄-Alkyl,
- (c) -O-C₁₋₄-Alkyl,
- (d) C₁₋₄-Fluoralkyl,
- (e) -O-C₁₋₄-Fluoralkyl,
- (f) -CN,
- (g) =O und
- (h) -OH,

R¹ Naphthyl oder ein 5- oder 6-gliedriger heteromonocyclischer Ring ist, ausgewählt aus Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Imidazolinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Pyradizinyl, und wobei das Naphthyl oder der heteromonocyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Oxo, C₁₋₄-Alkyl und -O-C₁₋₄-Alkyl,
und alle anderen Variablen wie in der neunten Ausführungsform definiert sind,
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0026] Eine erste Klasse der vorliegenden Erfindung bilden Verbindungen der Formel (III):



wobei

A ist

- (i) ein 4- bis 7-gliedriger gesättigter oder ungesättigter monocyclischer Heterocyclus, der 1 bis 4 Stickstoffatome, null bis 2 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff und Schwefel, und als Rest Kohlenstoffatome enthält, wobei wenigstens eines der Ringatome Kohlenstoff ist,
- (ii) ein 7- bis 11-gliedriger kondensierter bicyclischer Heterocyclus, wobei jeder Ring davon gesättigt oder ungesättigt ist, wobei der kondensierte bicyclische Heterocyclus 1 bis 6 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und als Rest Kohlenstoffatome enthält, wobei wenigstens zwei der Ringatome Kohlenstoff sind, oder
- (iii) ein 11- bis 15-gliedriger kondensierter tricyclischer Heterocyclus, wobei jeder Ring davon gesättigt oder ungesättigt ist, wobei der kondensierte tricyclische Heterocyclus 1 bis 6 Stickstoffatome, null bis 3 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff und Schwefel, und als Rest Kohlenstoffatome enthält, wobei wenigstens drei der Ringatome Kohlenstoff sind,

L ist

- (i) eine Einfachbindung oder
- (ii) -(CH₂)₁₋₃-, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -OH, Methyl, Ethyl, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂-Phenyl, Phenyl, Benzyl, -(CH₂)₁₋₂OH, -CH(OH)-Phenyl und -CH(NH₂)-Phenyl,

Q² ist

- (1) -H,
- (2) Methyl,
- (3) Ethyl,
- (4) CF₃,
- (5) Methoxy,
- (6) Ethoxy,
- (7) -OCF₃,
- (8) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
- (9) -CN,
- (10) -CH₂OH,
- (11) -CH₂OCH₃,
- (12) -(CH₂)₀₋₂-CO₂CH₃,
- (13) -SR^a,
- (14) -N(R^a)₂,

- (15) $-\text{SO}_2\text{R}^a$,
- (16) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OR}^a$,
- (17) $-\text{N}(\text{R}^a)-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{SR}^a$,
- (18) $-\text{N}(\text{R}^a)-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OR}^a$,
- (19) $-\text{N}(\text{R}^a)-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (20) $-\text{N}(\text{R}^a)-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}(\text{R}^a)=\text{O}$,
- (21) $-\text{R}^k$,
- (22) $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{R}^k$,
- (23) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{R}^k$,
- (24) $-\text{O}-\text{R}^k$,
- (25) $-\text{S}-\text{R}^k$,
- (26) $-\text{SO}_2-\text{R}^k$,
- (27) $-\text{N}(\text{R}^c)-\text{R}^k$,
- (28) $-\text{N}(\text{R}^c)-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{H}$, substituiert mit einer oder zwei R^k -Gruppen,
- (29) $-\text{N}(\text{R}^c)-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OR}^k$,
- (30) $-\text{C}(\text{=O})\text{N}-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{R}^k$,
- (31) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{SR}^a$ oder
- (32) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^a$,

R^1 und R^2 jeweils unabhängig sind:

- (1) $-\text{H}$,
- (2) Methyl,
- (3) Ethyl,
- (4) CF_3 ,
- (5) Methoxy,
- (6) Ethoxy,
- (7) $-\text{OCF}_3$,
- (8) Halogen, ausgewählt aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ und $-\text{Br}$,
- (9) $-\text{CN}$,
- (10) $-\text{CH}_2\text{OR}^a$,
- (11) $-\text{CO}_2\text{R}^a$,
- (12) $-\text{SR}^a$,
- (13) $-\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (14) $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (15) $-\text{SO}_2\text{R}^a$,
- (16) $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}(\text{R}^a)=\text{O}$,
- (17) $-\text{R}^k$,
- (18) $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{H}$, substituiert mit 1 oder 2 R^k -Gruppen,
- (19) $-\text{O}-\text{R}^k$ oder
- (20) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^k$,

R^5 ist

- (1) $-\text{H}$,
- (2) Methyl,
- (3) $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (4) $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CO}_2\text{CH}_3$ oder
- (5) $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
- (6) Phenyl oder
- (7) Benzyl,

jedes R^a unabhängig $-\text{H}$ oder $-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ ist,

jedes R^c unabhängig $-\text{H}$, $-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ oder $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{N}(\text{R}^a)_2$ ist,

jedes R^k unabhängig ist:

- (1) Phenyl, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 - (a) Halogen, ausgewählt aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ und $-\text{Br}$,
 - (b) Methyl,
 - (c) $-\text{CF}_3$,
 - (d) Methoxy,
 - (e) $-\text{OCF}_3$,
 - (f) Phenyl,

- (g) -S-CH₃,
- (h) -CN,
- (i) -OH,
- (j) Phenoxy, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 - (i) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
 - (ii) Methyl,
 - (iii) -CF₃ und
 - (iv) -OH,
 - (k) -N(R^a)₂,
 - (l) -(CH₂)₁₋₃N(R^a)₂,
 - (m) -R^t,
 - (p) -(CH₂)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂ und
 - (q) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^a,
- (2) -C₃₋₆-Cycloalkyl, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus
 - (a) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
 - (b) Methyl,
 - (c) -CF₃,
 - (d) Methoxy,
 - (e) -OCF₃,
 - (f) -CN,
 - (h) Phenyl und
 - (j) -OH,
- (3) ein 5- oder 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, ausgewählt aus Thienyl, Pyridyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furanyl und Pyridazinyl, wobei der heteroaromatische Ring am Stickstoff oder Kohlenstoff unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 - (a) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
 - (b) Methyl,
 - (c) -CF₃,
 - (d) Methoxy,
 - (e) -OCF₃,
 - (f) Phenyl,
 - (g) -S-C₁₋₆-Alkyl,
 - (h) -CN,
 - (i) -OH,
 - (j) Phenoxy, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 - (i) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
 - (ii) Methyl,
 - (iii) -CF₃ und
 - (iv) -OH,
 - (k) N(R^a)₂,
 - (l) -C₁₋₆-Alkyl-N(R^a)₂,
 - (m) -R^t,
 - (n) Oxo,
 - (o) -(CH₂)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂ und
 - (p) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^a,
- (4) ein 5- oder 6-gliedriger gesättigter heterocyclischer Ring, ausgewählt aus Piperidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl, Isothiazolidinyl, Oxazolidinyl, Isoxazolidinyl, Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, Piperezinyl, Tetrahydrofuranyl und Pyrazolidinyl, wobei der heterocyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 - (a) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
 - (b) Methyl,
 - (c) -CF₃,
 - (d) Methoxy,
 - (e) -OCF₃,
 - (f) -CN,
 - (g) =O,
 - (h) Phenyl,
 - (i) Benzyl,
 - (j) Phenylethyl,

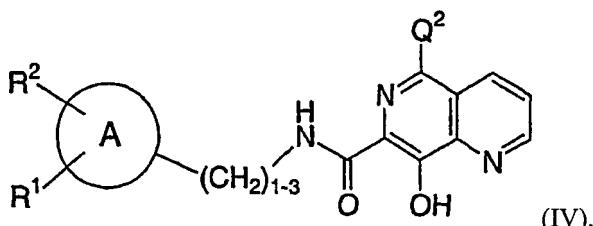
- (k) -OH,
- (l) $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (m) $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$,
- (n) $\text{N}(\text{R}^a)\text{-C}(=\text{O})\text{R}^a$,
- (o) $\text{N}(\text{R}^a)\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^a$,
- (p) $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{N}(\text{R}^a)\text{-C}(=\text{O})\text{R}^a$,
- (q) $\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (r) $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (s) $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(=\text{O})\text{R}^t$,
- (t) - R^t ,
- (u) - $\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^t$ und
- (v) $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^t$, und

(5) ein 8- bis 10-gliedriger heterobicyclischer Ring, ausgewählt aus Indolyl, Benzotriazolyl, Benzoimidazolyl, Imidazo[4,5-b]pyridinyl, Dihydroimidazo[4,5-b]pyridinyl, Pyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Dihydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Pyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Octahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Isoindolyl, Indazolyl, Indolinyl, Isoindolinyl, Chinoliny, Isochinolinyl, Chinoxaliny, Chinazolinyl, Cinnolinyl, Chromanyl und Isochromanyl, wobei der bicyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
- (b) Methyl,
- (c) $-\text{CF}_3$,
- (d) Methoxy,
- (e) $-\text{OCF}_3$,
- (f) -CN,
- (g) =O und
- (h) -OH,

R^t ausgewählt ist aus Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Imidazolinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Pyridazinyl, wobei jedes davon unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus -F, -Cl, -Br, Oxo, Methyl und Methoxy, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0027] Eine zweite Klasse der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (IV):



wobei

A ist

- (i) ein monocyclischer Heterocyclus, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazidinyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Imidazolinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiazolidinyl, Isothiazolidinyl und Morpholinyl,
- (ii) ein kondensierter bicyclischer Heterocyclus, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Indolyl, Isoindolyl, Phthalazinyl, Purinyl, Chinoxaliny, Chinazolinyl, Cinnolinyl, 1,6-Naphthyridinyl, 1,8-Naphthyridinyl, Benzimidazolyl, Chinoliny, Isochinolinyl, Indazolyl, Dihydroindolyl, Dihydroisoindolyl, Tetrahydrocholinolyl, Tetrahydroisochinolol, Imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 2,3-Dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, Benzazepinyl, Dihydrobenzazepinyl, Benzodiazepinyl, Dihydrobenzodiazepinyl, Tetrahydrobenzodiazepinyl und Benzothiazolyl, oder
- (iii) ein kondensierter tricyclischer Heterocyclus, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Phenothiazinyl, Carbazolyl, beta-Carbolinyl, Tetrahydro-beta-carbolinyl, Acridinyl, Phenazinyl und Phenoxazinyl,

jedes R^k unabhängig ist:

- (1) Phenyl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
- (a) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,

- (b) Methyl,
- (c) $-CF_3$,
- (d) Methoxy,
- (e) $-OCF_3$,
- (f) Phenyl,
- (g) $-S-CH_3$,
- (h) $-CN$,
- (i) $-OH$,
- (j) Phenoxy,
- (k) $-N(R^a)_2$,
- (l) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,
- (m) $-R^t$,
- (p) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$ und
- (q) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,
- (2) $-C_{3-6}$ -Cycloalkyl,
- (3) ein 5- oder 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, ausgewählt aus Thienyl, Pyridyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Triazolyl und Tetrazolyl, wobei der heteroaromatische Ring am Stickstoff oder Kohlenstoff unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 - (a) Halogen, ausgewählt aus $-F$, $-Cl$ und $-Br$,
 - (b) Methyl,
 - (c) $-CF_3$,
 - (d) Methoxy,
 - (e) $-OCF_3$,
 - (f) $-S-C_{1-6}$ -Alkyl,
 - (g) $-CN$,
 - (h) $-OH$,
 - (i) $-N(R^a)_2$,
 - (j) $-C_{1-6}$ -Alkyl- $N(R^a)_2$,
 - (k) $-R^t$,
 - (l) Oxo,
 - (m) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$ und
 - (n) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,
- (4) ein 5- oder 6-gliedriger gesättigter heterocyclischer Ring, ausgewählt aus Piperidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl, Isothiazolidinyl, Oxazolidinyl, Isoxazolidinyl, Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl und Piperazinyl, wobei der heterocyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 - (a) Halogen, ausgewählt aus $-F$, $-Cl$ und $-Br$,
 - (b) Methyl,
 - (c) $-CF_3$,
 - (d) Methoxy,
 - (e) $-OCF_3$,
 - (f) $-CN$,
 - (g) $=O$,
 - (h) Phenyl,
 - (i) Benzyl,
 - (j) Phenylethyl,
 - (k) $-OH$,
 - (l) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$,
 - (m) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,
 - (n) $N(R^a)-C(=O)R^a$,
 - (o) $N(R^a)-C(=O)OR^a$,
 - (p) $(CH_2)_{1-3}N(R^a)-C(=O)R^a$,
 - (q) $N(R^a)_2$,
 - (r) $(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,
 - (s) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^t$,
 - (t) $-R^t$,
 - (u) $-N(R^a)R^t$ und
 - (v) $-(CH_2)_{1-3}R^t$, und
- (5) ein 8- bis 10-gliedriger heterobicyclischer Ring, ausgewählt aus Indolyl, Imidazo[4,5-b]pyridinyl, Dihyd-

roimidazo[4,5-b]pyridinyl, Pyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Dihydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Pyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Octahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Isoindolyl, Indazolyl, Indolinyl, Isoindolinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxalinyl und Chinazolinyl, wobei der bicyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
- (b) Methyl,
- (c) -CF₃,
- (d) Methoxy,
- (e) -OCF₃,
- (f) -CN,
- (g) =O und
- (h) -OH, und

R^t ausgewählt ist aus Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Imidazolinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Pyridazinyl, wobei jedes davon unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus -F, -Cl, -Br, Oxo, Methyl und Methoxy,

und alle anderen Variablen wie in der ersten Klasse definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0028] Eine erste Unterkategorie der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel IV, wobei:

A ist

- (i) ein monocyclischer Heterocyclus, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiazolidinyl und Morpholinyl,
- (ii) ein kondensierter bicyclischer Heterocyclus, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Indolyl, Isoindolyl, Phthalazinyl, Benzimidazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Dihydroindolyl, Dihydroisoindolyl, Tetrahydrochinolyl, Tetrahydroisochinolyl, Imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 2,3-Dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, Benzazepinyl, Dihydrobenzazepinyl, Benzodiazepinyl, Dihydrobenzodiazepinyl, Benzothiazolyl und Tetrahydrobenzodiazepinyl, oder
- (iii) ein kondensierter tricyclischer Heterocyclus, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Phenothiazinyl, beta-Carbolinyl und Tetrahydro-beta-carbolinyl,

und alle anderen Variablen wie in der zweiten Klasse der Erfindung definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0029] Bei einem Aspekt der ersten Unterkategorie ist A ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Indolyl, Phenothiazinyl, Benzimidazolyl, Phthalazinyl und Dihydroimidazothiazolyl.

[0030] Bei einem weiteren Aspekt der ersten Unterkategorie ist A Indolyl.

[0031] Beispielhafte Verbindungen der Erfindung sind u.a. Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus

- 2-({[(8-Hydroxy-1,6-naphthyridin-7-yl)carbonyl]amino}methyl)-1H-benzimidazol,
- 8-Hydroxy-N-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-1,6-naphthyridin-7-carboxamid,
- N-{2-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}-8-hydroxy-1,6-naphthyridin-7-carboxamid,
- 8-Hydroxy-N-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)methyl]-1,6-naphthyridin-7-carboxamid,
- 8-Hydroxy-N-[2-(10H-phenothiazin-10-yl)ethyl]-1,6-naphthyridin-7-carboxamid,
- 8-Hydroxy-N-[2-(2-methyl-1-phenyl-1H-indol-3-yl)ethyl]-1,6-naphthyridin-7-carboxamid,
- 8-Hydroxy-N-(1H-indol-6-ylmethyl)-1,6-naphthyridin-7-carboxamid,
- 8-Hydroxy-N-(1H-indol-2-ylmethyl)-1,6-naphthyridin-7-carboxamid,
- 8-Hydroxy-N-[(4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)methyl]-1,6-naphthyridin-7-carboxamid,
- tert.-Butyl-3-({[(8-hydroxy-1,6-naphthyridin-7-yl)carbonyl]amino}methyl)-1H-indol-1-carboxylat,
- 8-Hydroxy-N-(1H-indol-3-ylmethyl)-1,6-naphthyridin-7-carboxamid,
- 6-({[(8-Hydroxy-1,6-naphthyridin-7-yl)carbonyl]amino}methyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol,
- 8-Hydroxy-N-(4-pyridinylmethyl)[1,6]naphthyridin-7-carboxamid,

8-Hydroxy-N-(2-pyridinylmethyl)[1,6]naphthyridin-7-carboxamid,
und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

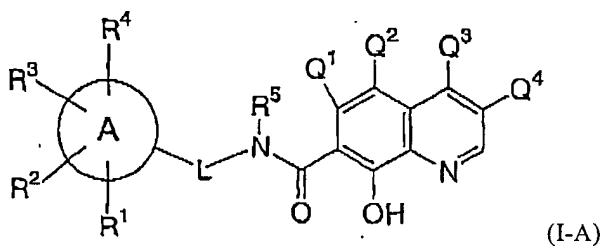
[0032] Weitere Ausführungsformen der Erfindung sind u.a. Verbindungen der Formel (I), (II), (III) oder (IV), wobei jede Variable unabhängig wie in irgendeiner/m der vorhergehenden Ausführungsformen, Klassen, Unterklassen oder Aspekte definiert ist.

[0033] Weitere Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind u.a. die folgenden:

- (a) Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.
- (b) Die pharmazeutische Zusammensetzung (a), die ferner wenigstens ein antivirales Mittel enthält, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus HIV-Protease-Inhibitoren, Nichtnukleosid-HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und Nukleosid-HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren.
- (c) Ein Verfahren zur Inhibierung von HIV-Integrase bei einem Subjekt, das diese benötigt, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) an das Subjekt.
- (d) Ein Verfahren zur Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion bei einem Subjekt, das diese benötigt, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) an das Subjekt.
- (e) Das Verfahren (d), wobei die Verbindung der Formel (I) in Kombination mit einer therapeutisch wirksamen Menge von wenigstens einem antiviralen Mittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus HIV-Protease-Inhibitoren, Nichtnukleosid-HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und Nukleosid-HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, verabreicht wird.
- (f) Ein Verfahren zur Prävention, Behandlung oder Verzögerung des Ausbruchs von AIDS bei einem Subjekt, das diese benötigt, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) an das Subjekt.
- (g) Das Verfahren (f), wobei die Verbindung in Kombination mit einer therapeutisch wirksamen Menge von wenigstens einem antiviralen Mittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus HIV-Protease-Inhibitoren, Nichtnukleosid-HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und Nukleosid-HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, verabreicht wird.
- (h) Ein Verfahren zur Inhibierung von HIV-Integrase bei einem Subjekt, das diese benötigt, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der Zusammensetzung (a) oder (b) an das Subjekt.
- (i) Ein Verfahren zur Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion bei einem Subjekt, das diese benötigt, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der Zusammensetzung (a) oder (b) an das Subjekt.
- (j) Ein Verfahren zur Prävention, Behandlung oder Verzögerung des Ausbruchs von AIDS bei einem Subjekt, das diese benötigt, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der Zusammensetzung (a) oder (b) an das Subjekt. Noch weitere Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind u.a. die folgenden:
- (k) Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die das Produkt enthält, das durch Kombination (z.B. Vermischen) einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) und eines pharmazeutisch annehmbaren Trägers hergestellt wird.
- (l) Eine Kombination, die zur Inhibierung von HIV-Integrase, zur Behandlung oder Prävention einer HIV-Infektion oder zur Prävention, Behandlung oder Verzögerung de Ausbruchs von AIDS geeignet ist, welche eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) und eine therapeutisch wirksame Menge eines Mittels zur Behandlung von HIV-Infektion/AIDS, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus antiviralen HIV/AIDS-Mitteln, Immunmodulatoren und Antiinfektiva, ist.
- (m) Die Kombination (l), wobei das Mittel zur Behandlung von HIV-Infektion/AIDS ein antivirales Mittel ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus HIV-Protease-Inhibitoren, Nichtnukleosid-HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und Nukleosid-HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren.

[0034] Weitere Ausführungsform der Erfindung sind u.a. die pharmazeutischen Zusammensetzungen und Verfahren, die in den obigen Punkten (a)–(j) angegeben sind, und die Zusammensetzungen und Kombinationen, die in (k)–(m) angegeben sind, wobei die darin verwendete Verbindung eine Verbindung nach einer der Ausführungsformen, Klassen, Unterklassen oder Aspekte der oben beschriebenen Verbindung ist. Bei allen diesen Ausführungsformen kann die Verbindung gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes verwendet werden.

[0035] Wie zuvor erwähnt, umfasst die vorliegende Erfindung auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I-A):



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Inhibierung von HIV-Integrase, zur Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion oder zur Prävention, Behandlung oder Verzögerung des Ausbruchs von AIDS bei einem Subjekt, der diese benötigt, wobei A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, L, Q¹, Q², Q³ und Q⁴ jeweils unabhängig wie ursprünglich oben definiert oder wie in irgendeinem der obigen Ausführungsformen, Klassen, Unterklassen oder Aspekte definiert sind. In einem Aspekt ist die Verbindung der Formel (I-A) N-[2-(1H-Indol-3-yl)ethyl]-8-hydroxychinolin-7-carboxamid oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0036] Die vorliegende Erfindung umfasst auch Ausführungsformen für Verbindungen der Formel (I-A), die analog zu den Ausführungsformen (a)–(m) für Verbindungen der Formel (I) sind.

[0037] So wie hierin verwendet, bedeutet die Bezeichnung "C₁₋₆-Alkyl" (oder "C_{1-C₆}-Alkyl") lineare oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und umfasst sämtliche Hexyl-Alkyl- und Pentyl-Alkylisomere sowie n-, Iso-, sek.- und t-Butyl, n- und Isopropyl, Ethyl und Methyl. "C₁₋₄-Alkyl" bedeutet n-, Iso-, sek.- und t-Butyl, n- und Isopropyl, Ethyl und Methyl.

[0038] Die Bezeichnung "C₀", wie sie in Ausdrücken wie "C₀₋₆-Alkyl" verwendet wird, bedeutet eine direkte kovalente Bindung.

[0039] Die Bezeichnung "C₂₋₅-Alkenyl" oder ("C_{2-C₅}-Alkenyl") bedeutet lineare oder verzweigtkettige Alkenylgruppen mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen und umfasst alle Pentenylisomere sowie 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, Isobutenyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl und Ethenyl (oder Vinyl). Ähnliche Bezeichnungen, wie z.B. "C₂₋₃-Alkenyl" haben eine analoge Bedeutung.

[0040] Die Bezeichnung "C₂₋₅-Alkinyl" oder ("C_{2-C₅}-Alkinyl") bedeutet lineare oder verzweigtkettige Alkinylgruppen mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen und umfasst alle Pentinylisomere sowie 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl und Ethinyl (oder Acetylenyl). Ähnliche Bezeichnungen, wie z.B. "C₂₋₃-Alkinyl" haben eine analoge Bedeutung.

[0041] Die Bezeichnung "C₃₋₇-Cycloalkyl" (oder "C_{3-C₇}-Cycloalkyl") bedeutet einen cyclischen Ring eines Alkan mit insgesamt drei bis sieben Kohlenstoffatomen (d.h. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl). Die Bezeichnung "C₃₋₆-Cycloalkyl" bedeutet einen cyclischen Ring, ausgewählt aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Bezeichnungen wie "C_{3-C₅}-Cycloalkyl" haben eine analoge Bedeutung.

[0042] Die Bezeichnung "Halogen" (oder "Halo") bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Iod (alternativ Fluoro, Chlоро, Bromo und Iodo).

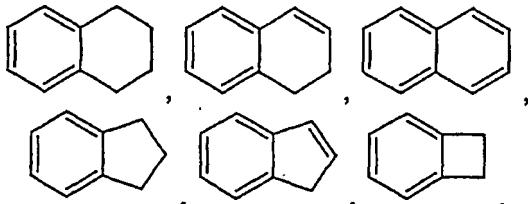
[0043] Die Bezeichnung "Thio" (die auch "Thioxo" lauten kann) bedeutet zweiwertigen Schwefel, d.h. =S.

[0044] Die Bezeichnung "C₁₋₆-Halogenalkyl" (die alternativ "C_{1-C₆}-Haloalkyl" oder "halogeniertes C_{1-C₆}-Alkyl" lauten kann) bedeutet eine wie oben definierte lineare oder verzweigte C₁- bis C₆-Alkylgruppe mit einem oder mehreren Halogen-Substituenten. Die Bezeichnung "C₁₋₄-Halogenalkyl" hat eine analoge Bedeutung.

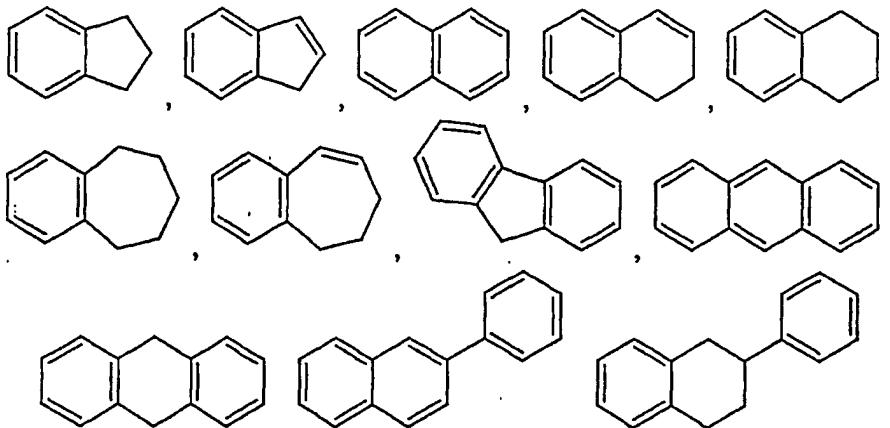
[0045] Die Bezeichnung "C₁₋₆-Fluoralkyl" (die alternativ "C_{1-C₆}-Fluoralkyl" oder "fluoriertes C_{1-C₆}-Alkyl" lauten kann) bedeutet eine wie oben definierte lineare oder verzweigte C₁- bis C₆-Alkylgruppe mit einem oder mehreren Fluorsubstituenten. Die Bezeichnung "C₁₋₄-Fluoralkyl" (oder "C_{1-C₄}-Fluoralkyl" oder "fluoriertes C_{1-C₄}-Alkyl") hat eine analoge Bedeutung. Repräsentative Beispiele für geeignete Fluoralkyle sind u.a. die Reihe (CH₂)₀₋₄CF₃ (d.h. Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 3,3,3-Trifluor-n-propyl usw.), 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 3,3,3-Trifluorisopropyl, 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropyl und Perfluorhexyl.

[0046] Die Bezeichnung "Carbocyclus" (und Varianten davon, wie z.B. "carbocyclisch" oder "Carbocyclyl"), so wie sie hierin allgemein verwendet wird, bedeutet einen monocyclischen gesättigten oder ungesättigten C₃- bis

C_8 -Ring oder ein bicyclisches C_7 - bis C_{12} -Ringsystem, bei dem die Ringe unabhängig oder kondensiert sind und wobei jeder Ring gesättigt oder ungesättigt ist. Der Carbocyclus kann an ein beliebiges Kohlenstoffatom gebunden sein, wenn dabei eine stabile Verbindung resultiert. Die kondensierten bicyclischen Carbocyclen sind eine Unterklasse der Carbocyclen, d.h., die Bezeichnung "kondensierter bicyclischer Carbocyclus" bedeutet im Allgemeinen ein bicyclisches C_7 - bis C_{10} -Ringsystem, wobei jeder Ring gesättigt oder ungesättigt ist und zwei benachbarte Kohlenstoffatome von jedem der Ringe in dem Ringsystem geteilt werden. Eine Unterklasse der kondensierten bicyclischen Carbocyclen sind diejenigen kondensierten bicyclischen Carbocyclen, bei denen ein Ring ein Benzolring ist und der andere Ring gesättigt oder ungesättigt ist, mit Bindung über ein beliebiges Kohlenstoffatom, wobei eine stabile Verbindung resultiert. Repräsentative Beispiele für diese Unterklassen sind die folgenden:



[0047] So wie hierin verwendet, bedeutet die Bezeichnung "kondensiertes carbocyclisches Ringsystem" einen wie oben definierten Carbocyclus, der an einen Phenylring kondensiert ist. Repräsentative Beispiele sind u.a.:



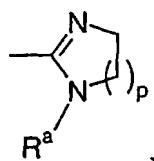
[0048] Die Bezeichnung "Aryl" bedeutet aromatische mono- und polycarbocyclische Ringsysteme, wobei die einzelnen carbocyclischen Ringe in den Polyringsystemen kondensiert oder durch eine Einfachbindung miteinander verbunden sein können. Geeignete Arylgruppen sind u.a. Phenyl, Naphthyl und Biphenyl, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein.

[0049] Die Bezeichnung "Heterocyclus" (und Varianten davon, wie z.B. "heterocyclisch" oder "Heterocyclyl") bedeutet allgemein einen 4- bis 8-gliedrigen monocyclischen Ring, ein 7- bis 12-gliedriges bicyclisches Ringsystem oder ein 11- bis 16-gliedriges tricyclisches Ringsystem, wobei jeder dieser Ringe gesättigt oder ungesättigt ist und aus Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, besteht und wobei die Stickstoff- und Schwefel-Heteroatome gegebenenfalls oxidiert sein können und das Stickstoff-Heteroatom gegebenenfalls quaternisiert sein kann. Der heterocyclische Ring kann an ein beliebiges Heteroatom oder Kohlenstoffatom gebunden sein, mit der Maßgabe, dass die Bindung zur Erzeugung einer stabilen Struktur führt. Wenn der heterocyclische Ring Substituenten trägt, ist es zu verstehen, dass die Substituenten an ein beliebiges Atom im Ring gebunden sein können, egal ob Heteroatom oder Kohlenstoffatom, mit der Maßgabe, dass eine stabile chemische Struktur resultiert. Repräsentative Beispiele für Heterocyclen sind u.a. Piperidinyl, Piperazinyl, Azepinyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolyl, Pyrazolidinyl, Imidazolyl, Imidazolidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Imidazolinyl, Pyridyl (oder Pyridinyl), Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolyl, Thiazolidinyl, Isothiazolyl, Chinoxazoliny, Isothiazolidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Benzimidazolyl, Thiadiazolyl, Benzopyranyl, Benzo-thiazolyl, Benzoazolyl, Furyl (oder Furanyl), Tetrahydrofuryl (oder Tetrahydrofuranyl), Tetrahydropuranyl, Thienyl (alternativ Thiophenyl), Benzothiophenyl, Oxadiazolyl und Benzo-1,3-dioxacyclopentyl (alternativ 1,3-Benzodioxolyl). Repräsentative Beispiele für Heterocyclen sind u.a. auch Tetrahydrothienyl, Tetrahydrodioxothienyl, Thiadiazinanyl, Dioxothiadiazinanyl, Thiazinanyl, Dioxothiazinanyl, Dioxothiazolidinyl und Isodioxothiazolidinyl. Repräsentative Beispiele für Heterocyclen sind auch u.a. die folgenden Bicyclen: Indolyl, Benzotriazolyl,

Imidazo[4.5-b]pyridinyl, Dihydroimidazo[4,5-b]pyridinyl, Pyrazolo[4.3-c]pyridinyl, Dihydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Pyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Octahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, isoindolyl, Indazolyl, Indolinyl, Isoindolinyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Cinnolinyl, Chromanyl und Isochromanyl. Weitere repräsentative Beispiele für Bicyclen sind u.a. die folgenden: Phthalazinyl, Purinyl, 1,6-Naphthyridinyl, 1,8-Naphthyridinyl, Dihydroindolyl, Dihydroisoindolyl, Tetrahydrochinolyl, Tetrahydroisochinolyl, Imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 2,3-Dihydroimidazo[1,2-b][1,3]thiazolyl, Benzazepinyl, Dihydrobenzazepinyl, Benzodiazepinyl, Dihydrobenzodiazepinyl und Tetrahydrobenzodiazepinyl. Repräsentative Beispiele für Heterocyclen sind u.a. auch die folgenden Tricyclen: Phenothiazinyl, Carbazolyl, beta-Carbolinyl, Tetrahydro-beta-carbolinyl, Acridinyl, Phenazinyl und Phenoxazinyl.

[0050] Repräsentative Beispiele für Heterocyclen sind u.a. auch die folgenden ungesättigten Monocyclen: Hexahydropyrimidinyl, Thiazinanyl (z.B. 1,2-Thiazinanyl, alternativ Tetrahydro-1,2-thiazinyl genannt), Thiazepanyl (z.B. 1,4-Thiazepanyl, alternativ Hexahydro-1,4-thiazepinyl genannt), Azepanyl (alternativ Hexahydroazepinyl), Thiadiazepanyl (z.B. 1,2,5-Thiadiazepanyl), Dithiazepanyl (z.B. 1,5,2-Dithiazepanyl), Diazepanyl (z.B. 1,4-Diazepanyl) und Thiadiazinanyl (z.B. 1,2,6-Thiadiazinanyl).

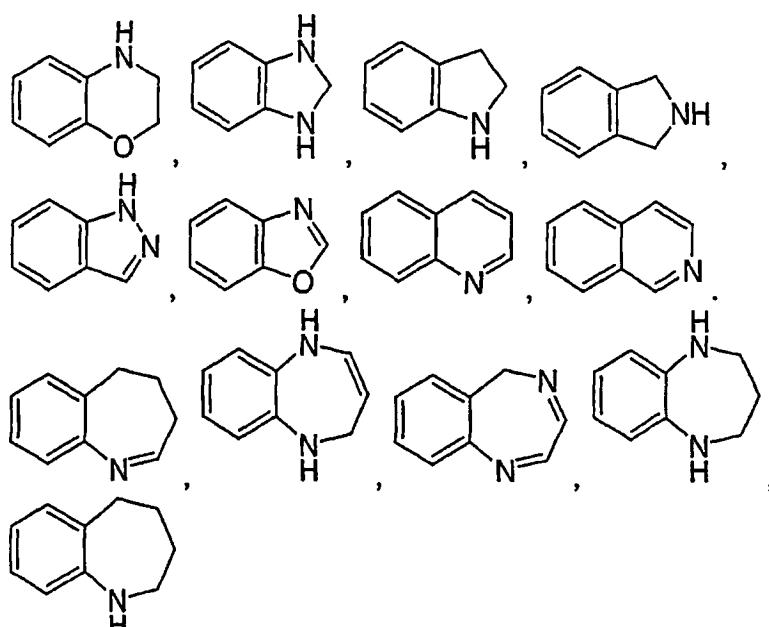
[0051] Ein repräsentativer ungesättigter Heterocyclus ist



wobei p eine ganze Zahl von null bis 4 ist und R^a wie oben definiert ist, und wobei jeder Ring-Kohlenstoff gegebenenfalls und unabhängig mit $-C_{1-4}$ -Alkyl substituiert ist.

[0052] Repräsentative Beispiele für Heterocyclen umfassen auch die folgenden Bicyclen: Hexahdropyrazolo[4,3-c]pyridinyl (z.B. 3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridinyl), Hexahdropurinyl (z.B. 2,3,4,5,6,7-Hexahydro-1H-purinyl), Hexahdrooxazolo[3,4-a]pyrazinyl und 1,2,3,4-Tetrahydro-1,8-naphthyridinyl.

[0053] Heterocyclen mit kondensierten Ringen bilden einer Unterkasse der oben definierten Heterocyclen; z.B. bedeutet die Bezeichnung "kondensierter bicyclischer Heterocyclus" ein heteroatomhaltiges bicyclisches Ringsystem, wie es in dem vorhergehenden Abschnitt definiert ist, bei dem sich beide Ringe zwei benachbarte Atome teilen. Eine Unterkasse der Heterocyclen mit kondensierten Ringen bilden die kondensierten bicyclischen Heterocyclen, die Kohlenstoffatome und ein oder mehrere Heteroatome enthalten, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, wobei ein Ring ein Benzolring ist und der andere ein gesättigter oder ungesättigter heteroatomhaltiger Ring ist. Repräsentative Beispiele für diese Unterkasse sind u.a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, die folgenden:



[00541] Die Bezeichnung "Heteromonocyclylus" (und Varianten davon, wie z.B. "Heteromonocyclu" oder "hete-

romonocyclisch") bedeutet einen 4- bis 8-gliedrigen monocyclischen Ring, der gesättigt oder ungesättigt ist und aus Kohlenstoffatomen und ein oder mehreren Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, besteht, und wobei die Stickstoff- und Schwefel-Heteroatome gegebenenfalls oxidiert sein können und wobei das Stickstoff-Heteroatom gegebenenfalls quaternisiert sein kann. Der heterocyclische Ring kann an ein Heteroatom oder ein Kohlenstoffatom gebunden sein, mit der Maßgabe, dass die Bindung zur Bildung einer stabilen Struktur führt. Repräsentative Beispiele für Monoheterocyclen sind oben offenbart.

[0055] Heteroaromaten bilden eine weitere Unterklasse der wie oben definierten Heterocyclen, d.h., die Bezeichnung "heteroaromatisch" (alternativ "Heteroaryl") bedeutet allgemein einen wie oben definierten Heterocyclo-*lus*, bei dem das Ringsystem (egal ob mono- oder polycyclisch) ein aromatisches Ringsystem ist. Die Bezeichnung "heteroaromatischer Ring" bedeutet einen monocyclischen Heterocyclo-*lus*, wie er oben definiert ist, welcher ein aromatischer Heterocyclo-*lus* ist. Repräsentative Beispiele für Heteroaromaten sind u.a. Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Thienyl (oder Thiophenyl), Thiazolyl, Furanyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Oxadiazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl und Thiadiazolyl.

[0056] Sofern nicht das Gegenteil angegeben ist, ist ein "ungesättigter" Ring ein teilweise oder vollständig ungesättigter Ring. Zum Beispiel bedeutet ein "ungesättigter monocyclischer C₆-Carbocyclus" Cyclohexen, Cyclohexadien und Benzol.

[0057] Die vorliegende Erfindung umfasst pharmazeutische Zusammensetzungen, die sich zur Inhibierung von HIV-Integrase eignen und die eine wirksame Menge einer Verbindung dieser Erfindung und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthalten. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die sich zur Behandlung einer HIV-Infektion oder zur Behandlung von AIDS und ARC eignen, sind ebenfalls von der vorliegenden Erfindung umfasst, ebenso ein Verfahren zur Inhibierung von HIV-Integrase und ein Verfahren zur Behandlung einer HIV-Infektion oder zur Behandlung von AIDS oder ARC. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung in Kombination mit einer therapeutisch wirksamen Menge eines Mittels zur Behandlung einer HIV-Infektion oder AIDS, ausgewählt aus:

- (1) einem antiviralen Mittel, das sich zur Behandlung oder Prävention einer HIV-Infektion oder zur Behandlung von AIDS eignet (hierin auch als HIV/AIDS-Antivirusmittel bezeichnet),
- (2) einem Antiinfektivum und
- (3) einem Immunmodulator,

enthält.

[0058] Die vorliegende Erfindung umfasst auch eine Verbindung der vorliegenden Erfindung zur Verwendung zur (a) Inhibierung von HIV-Protease, (b) Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion oder (c) Prävention, Behandlung oder Verzögerung des Ausbruchs von AIDS oder ARC. Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung, wie sie oben beschrieben ist, als ein Medikament zur (a) Inhibierung von HIV-Integrase, (b) Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion oder (c) Prävention, Behandlung oder Verzögerung des Ausbruchs von AIDS oder ARC. Die vorliegende Erfindung umfasst ferner die Verwendung von irgendwelchen der oben beschriebenen HIV-Integrase inhibierenden Verbindungen der vorliegenden Erfindung in Kombination mit einem oder mehreren HIV/AIDS-Behandlungsmitteln, ausgewählt aus einem antiviralen HIV/AIDS-Mittel, einem Antiinfektivum und einem Immunmodulator, als ein Medikament zur (a) Inhibierung von HIV-Integrase, (b) Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion oder (c) Prävention, Behandlung oder Verzögerung des Ausbruchs von AIDS oder ARC, wobei das Medikament eine wirksame Menge der HIV-Integraseinhibitorverbindung und eine wirksame Menge des/der ein oder mehreren Behandlungsmittel enthält.

[0059] Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung einer oben beschriebenen Verbindung der vorliegenden Erfindung bei der Herstellung eines Medikaments zur (a) Inhibierung von HIV-Integrase, (b) Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion oder (c) Prävention, Behandlung oder Verzögerung des Ausbruchs von AIDS oder ARC.

[0060] Die vorliegende Erfindung umfasst ferner die Verwendung von irgendwelchen der oben beschriebenen HIV-Integrase inhibierenden Verbindungen der vorliegenden Erfindung in Kombination mit einem oder mehreren HIV/AIDS-Behandlungsmitteln, ausgewählt aus einem antiviralen HIV/AIDS-Mittel, einem Antiinfektivum und einem Immunmodulator, zur Herstellung eines Medikaments zur (a) Inhibierung von HIV-Integrase, (b) Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion oder (c) Prävention, Behandlung oder Verzögerung des Ausbruchs von AIDS oder ARC, wobei das Medikament eine wirksame Menge der HIV-Integraseinhibitorverbin-

dung und eine wirksame Menge des/der ein oder mehreren Behandlungsmittel enthält.

[0061] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können Asymmetriezentren besitzen und, außer wenn es speziell vermerkt ist, als Mischungen aus Stereoisomeren oder als einzelne Diastereomere oder Enantiomere auftreten, wobei alle isomeren Formen von der vorliegenden Erfindung umfasst sind.

[0062] Wenn irgendeine Variable (z.B. R^a, R^b, R^c, R^k usw.) mehr als einmal in irgendeinem Bestandteil oder in Formel I oder in irgendeiner anderen Formel, die Verbindungen der Erfindung darstellt oder beschreibt, auftritt, ist ihre Definition bei jedem Auftreten unabhängig von ihrer Definition bei jedem weiteren Auftreten. Auch sind Kombinationen von Substituenten und/oder Variablen nur zulässig, wenn solche Kombinationen zu stabilen Verbindungen führen.

[0063] Die Bezeichnung "substituiert" (z.B. wie in "Phenyl, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 5 Substituenten...") umfasst die Mono- und Polysubstitution durch einen genannten Substituenten in dem Maße, wie eine solche einzelne und mehrfache Substitution chemisch erlaubt ist. Zum Beispiel kann ein Carbocyclus oder Heterocyclus, der mit mehr als einem Substituenten substituiert ist, mehrere Substituenten an demselben Ringatom bis zu dem Maße besitzen, wie es chemisch erlaubt ist. Ein Ring-Schwefelatom in einem gesättigten Heterocyclus kann zum Beispiel typischerweise mit 1 (-S(=O)-) oder mit 2 Oxogruppen (-SO₂-) substituiert sein.

[0064] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind zur Inhibierung von HIV-Integrase, zur Prävention oder Behandlung einer Infektion durch das humane Immunschwächevirus (HIV) und zur Behandlung von pathologischen Folgezuständen, wie z.B. AIDS, geeignet. Die Behandlung von AIDS oder die Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion ist derart definiert, dass sie, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, die Behandlung eines großen Bereichs an HIV-Infektionszuständen umfasst: AIDS, ARC (AIDS-bezogener Komplex), sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch, und die tatsächliche oder potentielle HIV-Aussetzung. Zum Beispiel sind die Verbindungen dieser Erfindung zur Behandlung einer HIV-Infektion nach einem vermuteten früheren Inberührungskommen mit HIV, z.B. durch Bluttransfusion, Austausch von Körperflüssigkeiten, Bissen, versehentlichem Nadelstich oder Inberührungskommen mit Patientenblut während einer Operation, geeignet.

[0065] Die Verbindungen dieser Erfindung eignen sich zur Herstellung und Durchführung von Screening-Assays für Antivirusverbindungen. Zum Beispiel sind die Verbindungen dieser Erfindung zur Isolierung von Enzymmutanten, die hervorragende Screening-Werkzeuge für stärkere Antivirusverbindungen sind, geeignet. Ferner sind die Verbindungen dieser Erfindung zur Feststellung oder Ermittlung der Bindungsstelle anderer antiviraler Mittel an HIV-Integrase geeignet, z.B. durch kompetitive Inhibierung. Somit sind die Verbindungen dieser Erfindung kommerzielle Produkte, die für diese Zwecke verkauft werden sollen.

[0066] Die vorliegende Erfindung offenbart auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I-A) zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die zur Inhibierung von HIV-Integrase und zur Behandlung von AIDS oder ARC geeignet ist.

[0067] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in Form von pharmazeutisch annehmbaren Salzen verabreicht werden. Die Bezeichnung "pharmazeutisch annehmbares Salz" soll alle annehmbaren Salze umfassen, wie z.B. Acetat, Lactobionat, Benzolsulfonat, Laurat, Benzoat, Malst, Hydrogencarbonat, Malest, Hydrogensulfat, Mandelat, Bitartrat, Mesylat, Borat, Methylbromid, Bromid, Methylnitrat, Calciumedetat, Methylsulfat, Caprylat, Mucat, Carbonat, Napsylat, Chlorid, Nitrat, Clavulanat, N-Methylglucamin, Citrat, Ammoniumsalz, Dihydrochlorid, Oleat, Edetat, Oxalat, Edisylat, Pamoat (Embonat), Estolat, Palmitat, Esylat, Pantothenat, Fumarat, Phosphat/Diphosphat, Gluceptat, Polygalacturonat, Gluconat, Salicylat, Glutamat, Stearat, Glycolylarsanilat, Sulfat, Hexylresorcinat, Subacetat, Hydrabamin, Succinat, Hydrobromid, Tannst, Hydrochlorid, Tartrat, Hydroxynaphthoat, Teoclat, Iodid, Tosylat, Isothionat, Triethiodid, Lactat, Pamoat, Valerat und der gleichen, die als Dosisform zur Modifizierung der Löslichkeits- oder Hydrolyseeigenschaften verwendet werden können oder in Formulierung mit verzögerter Freisetzung oder in Prodrug-Formulierungen verwendet werden können. In Abhängigkeit von der speziellen Funktionalität der Verbindung der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindungen dieser Erfindung u.a. diejenigen Salze, die aus Kationen, wie z.B. Natrium, Kalium, Aluminium, Calcium, Lithium, Magnesium, Zink, und aus Basen, wie z.B. Ammoniak, Ethylendiamin, N-Methylglutamin, Lysin, Arginin, Ornithin, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chiropacain, Diethanolamin, Procain, N-Benzylphenethylamin, Diethylamin, Piperazin, Tris(hydroxymethyl)aminomethan und Tetramethylammoniumhydroxid, gebildet werden. Diese Salze können durch Standardverfahren hergestellt werden, z.B. durch Umsetzung einer freien Säure mit einer geeigneten organischen oder anorganischen Base. Wenn eine basische Gruppe vorliegt, wie z.B. Amino, kann ein saures Salz, d.h. Hydrochlorid,

Hydrobromid, Acetat, Pamoat und dergleichen, als die Dosisform verwendet werden.

[0068] Im Falle einer vorliegenden Säure(-COOH)- oder Alkoholgruppe können auch pharmazeutisch annehmbare Ester, z.B. Acetat, Malest, Pivaloyloxymethyl und dergleichen und diejenigen Ester, die im Stand der Technik zur Modifizierung der Löslichkeits- oder Hydrolyseeigenschaften bekannt sind, zur Verwendung als Formulierungen mit verzögerter Freisetzung oder Prodrug-Formulierungen eingesetzt werden.

[0069] Für diese Zwecke können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung oral, parenteral (einschließlich subkutaner Injektionen, intravenöser, intramuskulärer, intrasternaler Injektion- oder Infusionstechniken), durch ein Inhalationsspray oder rektal in Form von Einheitsdosisformulierungen, die herkömmliche nichttoxische pharmazeutisch annehmbare Träger, Hilfsstoffe oder Vehikel enthalten, verabreicht werden.

[0070] Die Bezeichnung "Verabreichung" und Varianten davon (z.B. "Verabreichen" einer Verbindung) in Bezug auf eine Verbindung der Erfindung bedeuten jeweils die Bereitstellung der Verbindung oder eines Prodrugs der Verbindung dem Individuum, das eine Behandlung benötigt. Wenn eine Verbindung der Erfindung oder ein Prodrug davon in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen (z.B. antiviralen Mitteln, die sich zur Behandlung einer HIV-Infektion oder AIDS eignen) zur Verfügung gestellt wird, sind "Verabreichung" und seine Varianten jeweils so zu verstehen, dass sie die gleichzeitige und sequentielle Bereitstellung der Verbindung oder des Prodrugs davon und anderer Mittel umfassen.

[0071] Daher wird gemäß der vorliegenden Erfindung ferner ein Behandlungsverfahren und eine pharmazeutisch annehmbare Zusammensetzung zur Behandlung einer HIV-Infektion und AIDS zur Verfügung gestellt. Die Behandlung umfasst die Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die einen pharmazeutischen Träger und eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung enthält, an ein Subjekt, das eine solche Behandlung benötigt.

[0072] So wie hierin verwendet, soll die Bezeichnung "Zusammensetzung" ein Produkt umfassen, das die angegebenen Bestandteile in den angegebenen Mengen enthält, sowie jegliches Produkt, das direkt oder indirekt aus der Kombination der angegebenen Bestandteile in den angegebenen Mengen resultiert.

[0073] Mit "pharmazeutisch annehmbar" ist gemeint, dass der Träger, das Verdünnungsmittel oder der Hilfsstoff mit den anderen Bestandteilen der Formulierung verträglich sein muss und für den Empfänger nicht schädlich sein darf.

[0074] Die Bezeichnung "Subjekt" (alternativ hierin als "Patient" bezeichnet), so wie sie hier verwendet wird, bezieht sich auf ein Tier, vorzugsweise einen Säuger, besonders bevorzugt einen Menschen, das/der das Objekt der Behandlung, Beobachtung oder des Versuchs ist.

[0075] Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge", so wie sie hier verwendet wird, bedeutet die Menge der Wirkverbindung oder des pharmazeutischen Mittels, die die biologische oder medizinische Reaktion in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, welche von einem Forscher, Tiermediziner, Mediziner oder einem anderen Kliniker erwünscht wird, wobei die Linderung der Symptome der behandelten Krankheit umfasst ist.

[0076] Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen können in Form von oral verabreichbaren Suspensionen oder Tabletten oder Kapseln, Nasensprays, sterilen injizierbaren Präparaten, zum Beispiel als sterile injizierbare wässrige oder ölige Suspensionen oder Zäpfchen, vorliegen.

[0077] Wenn sie oral als eine Suspension verabreicht werden, werden diese Zusammensetzungen gemäß im Fachgebiet der pharmazeutischen Formulierung gut bekannter Verfahren hergestellt und können als Massebildner mikrokristalline Cellulose, Alginsäure oder Natriumalginat als Suspensionsmittel, Methylcellulose als Viskositätsverstärker und im Stand der Technik bekannte Süßstoffe/Aromastoffe enthalten. Als Tabletten mit sofortiger Freisetzung können diese Zusammensetzungen mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat, Stärke, Magnesiumstearat und Lactose und/oder andere im Stand der Technik bekannte Hilfsstoffe, Bindemittel, Streckmittel, Sprengmittel, Verdünnungsmittel und Gleitmittel enthalten.

[0078] Wenn sie durch ein Nasenaerosol oder durch Inhalation verabreicht werden, werden diese Zusammensetzungen gemäß Verfahren, die auf dem Gebiet der pharmazeutischen Formulierung gut bekannt sind, hergestellt und können als Kochsalzlösungen hergestellt werden, wobei Benzylalkohol oder andere geeignete Konservierungsstoffe, Absorptionsfördermittel zur Steigerung der Bioverfügbarkeit, Fluorkohlenstoffe und/oder

andere im Stand der Technik bekannte Löslichmachungs- oder Dispersionsmittel eingesetzt werden.

[0079] Die injizierbaren Lösungen oder Suspensionen können wie im Stand der Technik bekannt formuliert werden, wobei geeignete nichttoxische, parenteral annehmbare Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel, wie z.B. Mannit, 1,3-Butandiol, Wasser, Ringer-Lösung oder isotonische Natriumchloridlösung, oder geeignete Dispersions- oder Benetzungs- und Suspendiermittel, wie z.B. sterile milde nichtflüssige Öle, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride, und Fettsäuren, einschließlich Ölsäure, verwendet werden.

[0080] Wenn sie rektal in Form von Zäpfchen verabreicht werden, können diese Zusammensetzungen durch Vermischen des Arzneistoffes mit einem geeigneten nichtreizenden Hilfsstoff, wie z.B. Kakaobutter, synthetischen Glyceridestern von Polyethylenglycolen, welche bei normalen Temperaturen fest sind, sich jedoch im After verflüssigen und/oder auflösen, um den Arzneistoff freizusetzen, hergestellt werden.

[0081] Die Verbindungen dieser Erfindung können oral in einem Dosisbereich von 0,1 bis 1000 mg/kg Körpergewicht in Teildosen verabreicht werden. Ein bevorzugter Dosisbereich ist 0,1 bis 200 mg/kg Körpergewicht oral in Teildosen. Ein weiterer bevorzugter Dosisbereich ist 0,5 bis 100 mg/kg Körpergewicht oral in Teildosen. Zur oralen Verabreichung können die Zusammensetzungen vorzugsweise in Form von Tabletten, die 1,0 bis 1000 Milligramm des Wirkstoffs, speziell 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 und 1000,0 Milligramm des Wirkstoffs enthalten, zur symptomatischen Einstellung der Dosis auf den zu behandelnden Patienten bereitgestellt werden. Es ist jedoch zu verstehen, dass die spezielle Dosismenge und Dosierungshäufigkeit für einen speziellen Patienten variiert werden kann und von einer Vielzahl von Faktoren abhängen wird, einschließlich der Wirksamkeit der speziellen eingesetzten Verbindung, der metabolischen Stabilität und der Wirkungsdauer dieser Verbindung, des Alters, Körpergewichts, allgemeinen Gesundheitszustandes, Geschlechts, der Nahrung, des Verabreichungsweges und der Verabreichungszeit, der Ausscheidungsrate, der Arzneistoffkombination, der Schwere des speziellen Zustandes und des Wirts, der sich einer Therapie unterzieht.

[0082] Die vorliegende Erfindung betrifft auch Kombinationen der HIV-Integrase-Inhibitorverbindungen mit einem oder mehreren Mitteln, die sich zur Behandlung einer HIV-Infektion oder AIDS eignen. Zum Beispiel können die Verbindungen dieser Erfindung, egal ob in Perioden vor und/oder nach dem Inberührungskommen, wirksam in Kombination mit wirksamen Mengen der antiviralen HIV/AIDS-Mittel, Immunmodulatoren, Antiinfektiva oder Impfstoffe, die zur Behandlung einer HIV-Infektion oder von AIDS geeignet sind, wie z.B. diejenigen, die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt sind, verabreicht werden.

ANTIVIRALE MITTEL

Arzneistoffname	Hersteller	Indikation
Amprenavir	Glaxo Wellcome	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
141 W94		
GW 141		
Abacavir	Glaxo Welcome	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Reverse-Transkriptase-Inhibitor)
GW 1592		
1592U89		
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Acyclovir	Burroughs Wellcome	HIV-Infektion, AIDS, ARC, in Kombination mit AZT
AD-439	Tanox Biosystems	HIV-Infektion, AIDS, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	HIV-Infektion, AIDS, ARC
Adefovir Dipivoxil	Gilead Sciences	HIV-Infektion
AL-721	Ethigen (Los Angeles, CA)	ARC, PGL, HIV-positiv, AIDS
alpha-Interferon	Glaxo Wellcome	Kaposi-Sarkom, HIV, in Kombination mit Retrovir ARC
Ansamycin	Adria Laborstories (Dublin, OH)	
LM 427	Erbamont (Stamford, CT)	
Antikörper, der ph-labiles al-pha-aberrierendes Interferon neutralisiert	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS, ARC
AR177	Aronex Pharm	HIV-Infektion, AIDS, ARC
beta-Fluor-ddA	Nat'l Cancer Institute	AIDS-bezogene Erkrankungen
BMS-232623	Bristol-Myers Squibb/Novartis	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
(CGP-73547)		
BMS-234475	Bristol-Myers Squibb/Novartis	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
(CGP-61755)		
CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1-Infektion
Cidofovir	Gilead Science	CMV-Retinitis, Herpes, Papillomavirus
Curdian-Sulfat	AJI Pharma USA	HIV-Infektion
Zytomegalovirusimmun-globin	MedImmune	CMV-Retinitis
Cytoven	Syntex	Sehfähigkeitsgefährdender CMV
Ganciclovir		Periphere CMV-Retinitis

(Fortsetzung)

Arzneistoffname	Hersteller	Indikation
Delavirdin	Pharmacia-Upjohn	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
Dextransulfat	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS, ARC, HIV-positiv asymptomatisch
ddC	Hoffman-La Roche	HIV-Infektion, AIDS, ARC
Didesoxycytidin		
ddI	Bristol-Myers Squibb	HIV-Infektion, AIDS, ARC; Kombination mit AZT/d4T
Didesoxyinosin		
Mozenavir (DMP-450)	AVID (Camden, NJ)	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV-Infektion
Efavirenz (DMP 266)	DuPont (SUSTIVA®)	HIV-Infektion, AIDS
(-)-6-Chlor-4(S)-cyclopropylethiny- l-4(S)-trifluormethyl-1,4-dihy- dro-2H-3,1-benzoxazin-2-on,	Merck (STOCRIN®)	ARC (Nichtnukleosid-RT-Inhibitor)
Famciclovir	Smith Kline Emory University	Herpes zoster, Herpes simplex HIV-Infektion, AIDS, ARC (Reverse-Transkriptase-Inhibitor)
FTC		
GS 850	Gilead	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Reverse-Transkriptase-Inhibitor)
HBY097	Hoechst Marion Roussel	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Nichtnukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor)
Hypericin	VIMRx Pharm.	HIV-Infektion, AIDS, ARC
Rekombinantes menschliches Interferon-beta	Triton Biosciences (Almeda, CA)	AIDS, Kaposi-Sarkom ARC
Interferon-alfa-n3		
Indinavir	Interferon Sciences Merck	ARC, AIDS HIV-Infektion, AIDS, ARC, asymptomatisch HIV-positiv, auch in Kombination mit AZT/ddI/ddC
Verbindung A	Merck	HIV-Infektion, AIDS, ARC, asymptomatisch HIV-positiv
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV-Retinitis
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	Mit HIV verb. Erkrankungen

(Fortsetzung)

Arzneistoffname	Hersteller	Indikation
Lamivudin, 3TC	Glaxo Wellcome	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Reverse-Transkriptase-Inhibitor) auch mit AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	CMV-Infektion
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
Nevirapin	Boehringer Ingelheim	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV-Inhibitor
Peptid T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
OctapeptidSequenz		
Trinatriumphosphonoformiat	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV-Retinitis, HIV-Infektion, ande- re CMV-Infektionen
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
Probuclol	Vyrex	HIV-Infektion, AIDS
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston TX)	HIV-Infektion, AIDS, ARC
Ritonavir	Abbott	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
(ABT-538)	Hoffmann-LaRoche	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
Saquinavir	Bristol-Myers Squibb	HIV-Infektion, AIDS, ARC
Stavudin; d4T		
Didehydrodesoxythymidin	Glaxo Wellcome	Genital-HSV-&-CMV-Infektionen
Valaciclovir	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	asymptomatisch HIV-positiv, LAS, ARC
Virazol		
Ribavirin	Vertex	HIV-Infektion, AIDS, ARC
VX-478	Hoffmann-La Roche	HIV-Infektion, AIDS, ARC, mit AZT
Zalcitabin	Glaxo Wellcome	HIV-Infektion, AIDS, ARC Kaposi-Sarkom in Kombination mit anderen Therapien (Reverse-Transkriptase-Inhibitor)
Zidovudin, AZT		
ABT-378; Lopinavir	Abbot	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)

(Fortsetzung)

Arzneistoffname	Hersteller	Indikation
ABT-378/r; enthält Lopinavir und Ritonavir, Kaletra JE2147/AG1776	Abbot	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
T-20	Agouron	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
T-1249	Trimeris	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Fusionsinhibitor)
Atazanavir (BMS 232632)	Bristol-Myers-Squibb	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
PRO 542	Progenics	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Bindungsinhibitor)
PRO 140	Progenics	HIV-Infektion, AIDS, ARC (CCR-5-Co-Rezeptor-Inhibitor)
TAK-779	Takeda	HIV-Infektion, AIDS, ARC (injizierbarer CCR-5-Rezeptorantagonist)
DPC 681 & DPC 684	DuPont	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitoren)
DPC 961 & DPC 083	DuPont	HIV-Infektion, AIDS, ARD (Nichtnukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren)
Trizivir (enthält Abacavir, Lamivudin und Zidovudin)	GlaxoSmithKline	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Reverse-Transkriptase-Inhibitoren)
Tipranavir (PNU-140690)	Boehringer Ingelheim (erworben von Pharmacia & Upjohn)	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
Tenfovirdisoproxilfumarat	Gilead	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Reverse-Transkriptase-Inhibitor)
TMC-120 & TMC-125	Tibotec	HIV-Infektionen, AIDS, ARC (Nichtnukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren)
TMC-126	Tibotec	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)

IMMUNMODULATOREN

Arzneistoffname	Hersteller	Indikation
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
Bropirimin	Pharmacia Upjohn	fortgeschrittenes AIDS
Acemannan	Carington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS, ARC
CL 246738	American Cyanamid Lederle Labs	AIDS, Kaposi-Sarkom
EL 10	Elan Corp., PLC (Gainesville, GA)	HIV-Infektion
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	blockiert die HIV-Fusion mit CD4 ⁺ -Zellen
Gamma Interferon	Genentech	ARC in Kombination mit TNF (Tumornekrosefaktor)
Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor	Genetics Institute	AIDS
Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor	Sandoz	
Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor	Hoeschst-Roussel	AIDS
Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor	Immunex	
HIV-Core-Particle-Immunstimulans	Schering-Plough	AIDS, in Kombination mit AZT
IL-2	Rorer	seropositives HIV
Interleukin-2	Cetus	AIDS in Kombination mit AZT
IL-2	Hoffman-La Roche	AIDS, ARC, HIV in Kombination mit AZT
Interleukin-2	Immunex	
IL-2	Chiron	AIDS, Anstieg der Anzahl der CD4-Zellen
Interleukin-2 (Aldeslukin)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	AIDS bei Kinder, in Kombination mit AZT
Immun-Globulin	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, Kaposi-Sarkom, ARC, PGL
Intravenös (Menschen)	Irrreg (New Orleans, LA)	AIDS, Kaposi-Sarkom, ARC, PGL
IMREG-1	Merieux Institute	AIDS, ARC
IMREG-2	Schering Plough	Kaposi-Sarkom mit AZT, AIDS
Imuthiol Diethylthiocarbamat		
Alpha-2-Interferon		

(Fortsetzung)

Arzneistoffname	Hersteller	Indikation
Methionin-Enkephalin	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS, ARC
MTP-PE	Ciba Geigy Corp.	Kaposi-Sarkom
Muramyl-Tripeptid		
Granulozyten-Kolonienstimulierender Faktor	Amgen	AIDS in Kombination mit AZT
Remun	Immune Response Corp.	immuntherapeutisch
rCD4, Rekombinantes lösliches menschliches CD4	Genentech	AIDS, ARC
rCD4-IgG-Hybriden		
Rekombinantes lösliches menschliches CD4	Biogen	AIDS, ARC
Interferon Alfa 2a	Hoffman-La Roche	Kaposi-Sarkom, AIDS, ARC in Kombination mit AZT
SK&F106528	Smith Kline	HIV-Infektion
Lösliches T4		
Thymopentin	Immunobiology Research Institute	HIV-Infektion
Tumor-Nekrose-Faktor, TNF	Genentech	ARC, in Kombination mit gamma-Interferon
Etanercept	Immunex Corp (Enbrel [®])	Rheumatoide Arthritis
Infliximab	Centocor (Remicade [®])	Rheumatoide Arthritis und Morbus Crohn

ANTIINFEKTIVA

Arzneistoffname	Hersteller	Indikation
Clindamycin mit Primaquin	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Kryptokokkenmeningitis, Candidiasis
Pastille	Squibb Corp	Prävention oraler Candidiasis
Nystatin-Pastille		
Ornidyl	Merrell Dow	PCP
Eflornithin		
Pentamidin	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP-Behandlung
Isethionat (IM & IV)		
Trimethoprim		antibakteriell
Trimethoprim/sulfa		antibakteriell
Piritrexim	Burroughs Wellcome	PCP-Behandlung

(Fortsetzung)

Arzneistoffname	Hersteller	Indikation
Pentamidinisethionat zur Inhalation	Fisons Corporation	PCP-Prophylaxe
Spiramycin	Rhone-Poulenc	kryptosporidiale Diarröh
Intraconazol-R51211	Janssen Pharm.	Histoplasmose, Kryptokokkenmeningitis
Trimetrexat	Wamer-Lambert	PCP

ANDERE

Arzneistoffname	Hersteller	Indikation
Daunorubicin	NeXstar, Sequus	Kaposi-Sarkom
Rekombinantes menschliches Ery- thropoietin	Ortho Pharm. Corp.	schwere Anämie, verbunden mit einer AZT-Therapie
Rekombinantes menschliches Wachstumshormon	Serono	AIDS-bezogener Schwund, Kach- exie
Leukotrien-B4-Rezeptor-Anagonist	–	HIV-Infektion
Megestrolacetat	Bristol-Myers Squibb	Behandlung von Anorexie in Ver- bindung mit AIDS
Lösliches CD4-Protein und Deriva- te	–	HIV-Infektion
Testosteron	Alza, Smith Kline	AIDS-bezogener Schwund
Vollkommen enterale Ernährung	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarröh und Stoff-wechselstörung in Verbindung mit AIDS

[0083] Man wird verstehen, dass der Umfang der Kombinationen der Verbindungen dieser Erfindung mit antiviralen HIV/AIDS-Mitteln, Immunmodulatoren, Antiinfektiva oder Impfstoffen nicht auf die Liste in der obigen Tabelle beschränkt ist, sondern im Prinzip jede Kombination mit einer beliebigen pharmazeutischen, zur Behandlung einer HIV-Infektion oder von AIDS geeigneten Zusammensetzung umfasst. Wenn sie in Kombination mit den Verbindungen der Erfindung eingesetzt werden, werden die antiviralen HIV/AIDS-Mittel und die anderen Mittel typischerweise in ihren herkömmlichen Dosisbereichen und -regimes eingesetzt, wie es im Stand der Technik beschrieben ist, einschließlich der in der Physicians' Desk Reference, 54. Auflage, Medical Economics Company, 2000, beschriebenen Dosen. Die Dosisbereiche für eine Verbindung der Erfindung in diesen Kombinationen sind die gleichen wie die, die oben unmittelbar vor der Tabelle genannt sind.

[0084] Bevorzugte Kombinationen sind gleichzeitige oder sequenzielle Behandlungen mit einer Verbindung der vorliegenden Erfindung und einem Inhibitor von HIV-Protease und/oder einem nichtnukleosiden Inhibitor von HIV-Reverse-Transkriptase. Eine optionale vierte Komponente bei der Kombination ist ein nukleosider Inhibitor von HIV-Reverse-Transkriptase, wie z.B. AZT, 3TC, ddC oder ddl. Ein bevorzugter Inhibitor von

HIV-Protease ist das Sulfatsalz von Indinavir, das N-(2(R)-Hydroxy-1(S)-indanyl)-2(R)-phenylmethyl-4-(S)-hydroxy-5-(1-(4-(3-pyridylmethyl)-2(S)-N'-(t-butylcarboxamido)piperazinyl)pentanamidethanolat ist und gemäß US 5413999 synthetisiert wird. Indinavir wird im Allgemeinen in einer Dosis von 800 mg dreimal am Tag verabreicht. Andere bevorzugte Protease-Inhibitoren sind Nelfinavir und Ritonavir. Ein weiterer bevorzugter Inhibitor von HIV-Protease ist Saquinavir, das in einer Dosis von 600 oder 1200 mg tid verabreicht wird. Noch ein weiterer bevorzugter Proteaseinhibitor ist Verbindung A, die

N-(2(R)-Hydroxy-1(S)-indanyl)-2(R)-phenylmethyl-4(S)-hydroxy-5-(1-(4-(2-benzo[b]furanyl)methyl)-2(S)-N'-(t-butylcarboxamido)piperazinyl)pentanamid ist, vorzugsweise als das Sulfatsalz verabreicht. Verbindung A kann wie in US 5646148 beschrieben hergestellt werden. Bevorzugte nichtnukleoside Inhibitoren von HIV-Reverse-Transkriptase sind u.a. Efavirenz. Die Herstellung von ddC, ddl und AZT ist ebenfalls in der EP-A-0484071 beschrieben. Diese Kombinationen können unerwartete Wirkungen besitzen, die die Ausbreitung und Stärke einer HIV-Infektion verringern. Bevorzugte Kombinationen sind u.a. eine Verbindung der vorliegenden Erfindung mit den folgenden: (1) Indinavir mit Efavirenz und gegebenenfalls AZT und/oder 3TC und/oder ddl und/oder ddC; (2) Indinavir und irgendeinem von ATZ und/oder ddi und/oder ddC und/oder 3TC, insbesondere Indinavir und AZT und 3TC; (3) Stavudin und 3TC und/oder Zidovudin; (4) Zidovudin und Lamivudin und 141W94 und 159U89; (5) Zidovudin und Lamivudin.

[0085] Eine weitere bevorzugte Kombination ist eine Verbindung der vorliegenden Erfindung mit Indinavir und Verbindung A und gegebenenfalls mit einem oder mehreren von Efavirenz, ATZ, 3TC, ddl und ddC. Bei einer Ausführungsform dieser Kombination beträgt das Gewichtsverhältnis von Indinavir zu Verbindung A etwa 1:1 bis etwa 1:2, wobei die Menge an eingesetztem Indinavir im Bereich von etwa 200 bis etwa 1000 mg liegt. Indinavir und Verbindung A können gleichzeitig oder der Reihe nach in beliebiger Reihenfolge ein bis drei Mal pro Tag verabreicht werden.

[0086] Bei solchen Kombinationen kann die Verbindung der vorliegenden Erfindung und andere Wirkstoffe zusammen oder getrennt verabreicht werden. Darüber hinaus kann die Verabreichung eines Mittels vor, gleichzeitig mit oder im Anschluss an die Verabreichung des/der anderen Mittel(s) erfolgen.

[0087] Abkürzungen, die in der vorliegenden Beschreibung, insbesondere in den Schemata und Beispielen, verwendet werden, sind u.a. die folgenden:

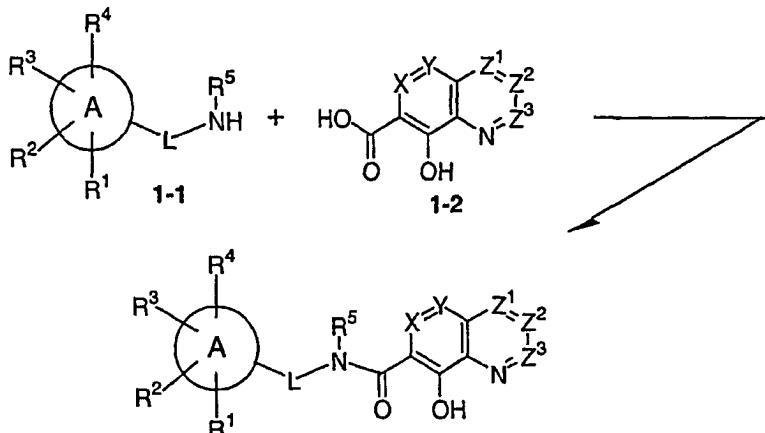
DEAD	= Diethylazodicarboxylat
DMF	= N,N-Dimethylformamid
DMPU	= 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon
DMSO	= Dimethylsulfoxid
EDC	= 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
ES MS	= Elektrospray-Massenspektrometrie
Et	= Ethyl
FAB HRMS	= Fast-Atom-Bombardment-High-Resolution-Massenspektroskopie
FAB MS	= Fast-Atom-Bombardment-Massenspektroskopie
HOBt	= 1-Hydroxybenzotriazolhydrat
HPLC	= Hochleistungsflüssigchromatographie
i-Pr	= Isopropyl
Me	= Methyl
MsCl	= Methansulfonylchlorid (oder Mesylchlorid)
NBS	= N-Bromsuccinimid
NIS	= N-Iodsuccinimid
NMR	= Magnetische Kernresonanz
Ph	= Phenyl
PMBCI	= p-Methoxybenzylchlorid
RT	= Raumtemperatur
TFA	= Trifluoressigsäure
THF	= Tetrahydrofuran

[0088] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können leicht gemäß den folgenden Reaktionsschemata und Beispielen oder Modifizierungen davon unter Verwendung von leicht erhältlichen Ausgangsmaterialien, Reagenzien und herkömmlichen Syntheseverfahren hergestellt werden. Bei diesen Reaktionen ist es auch möglich, von Varianten Gebrauch zu machen, die ihrerseits den Durchschnittsfachleuten bekannt sind, die jedoch nicht detaillierter genannt werden. Darüber hinaus werden dem Durchschnittsfachmann anhand der

folgenden Reaktionsschemata und Beispiele andere Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Erfindung sofort offensichtlich sein. Sofern nichts anderes angegeben ist, sind alle Variablen wie oben definiert.

[0089] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können durch Kuppeln geeigneter substituierter (Poly)azanaphthalenylcarbonsäuren (oder Säurederivaten, wie z.B. Säurehalogeniden oder Ester) mit den passenden Aminen wie in dem nachstehenden allgemeinen Schema dargestellt hergestellt werden. In den folgenden Schemata ist X N oder CQ¹, Y ist CQ², Z ist CQ⁴ und Z³ ist CH.

SCHEMA 1



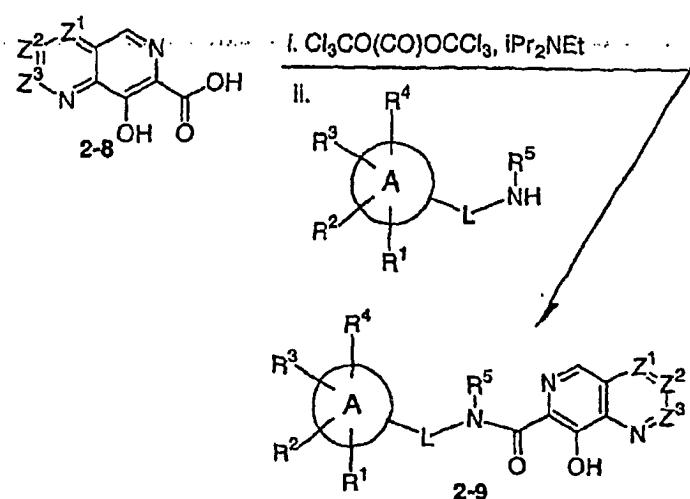
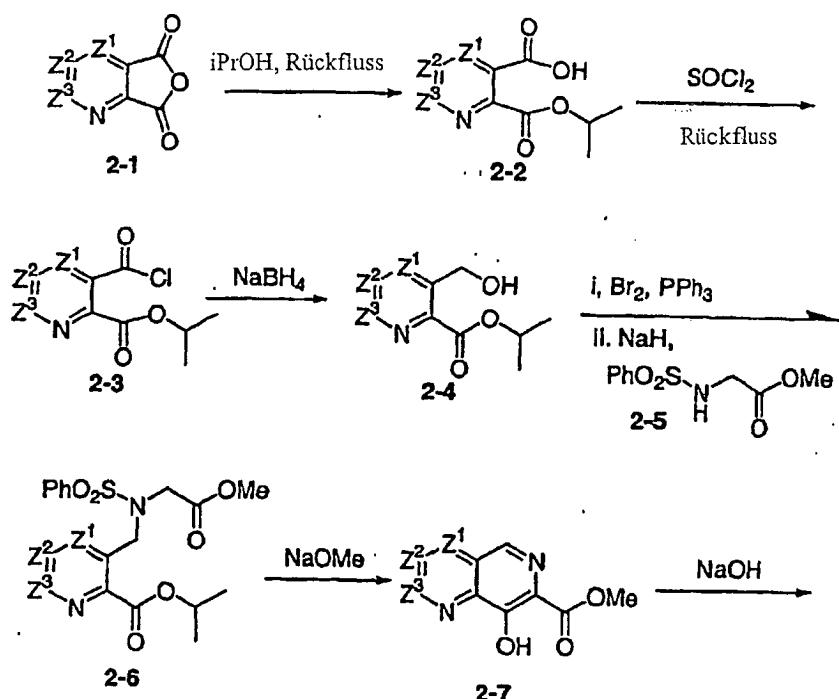
Verbindung I

[0090] Verfahren zur Kupplung von Carbonsäuren mit Aminen, um Carboxamide zu bilden, sind im Stand der Technik gut bekannt. Geeignete Verfahren sind zum Beispiel bei Jerry March, Advanced Organic Chemistry, 3. Aufl., John Wiley & Sons, 1985, S. 370–376, beschrieben. Amine der Formel 1-1 können durch Anwendung der bei Richard Larock, Comprehensive Organic Transformation, VCH Publishers Inc, 1989, S. 385–438, beschriebenen Verfahren oder durch Routine-Varianten davon hergestellt werden. Azanaphthalenyl- und Polyazanaphthalenylcarbonsäuren der Formel 1-2 können mittels den bei Ochiai et al., Chem. Ber. 1937, 70:2018, 2023; Albert et al., J. Chem. Soc. 1952, 4985, 4991; und Barlin et al., Aust. J. Chem. 1990, 43: 1175–1181; beschriebenen Verfahren oder Routine-Varianten davon hergestellt werden. Die nachstehenden Schemata 2–16 veranschaulichen und erweitern die in Schema 1 vorgestellte Chemie.

[0091] In Schema 2 kann durch Nacharbeiten des bei Ornstein et al., J. Med. Chem. 1989, 32: 827–833, beschriebenen Verfahrens ein cyclisches Anhydrid, wie z.B. ein Chinolinsäureanhydrid (z.B. Z¹ = Z² = Z³ = CH in 2-1) mit Isopropanol geöffnet werden, um die Monosäure 2-2 zu ergeben, die (z.B. durch Refluxieren in Thionylchlorid) in das entsprechende Acylchlorid 2-3 umgewandelt werden kann. Acylchlorid 2-3 kann dann (z.B. mit NaBH₄ oder LiBH₄) zum entsprechenden Alkohol 2-4 reduziert werden, welcher durch die Wirkung von Brom in Gegenwart von Triphenylphosphin in das entsprechende Bromid umgewandelt werden kann. Die Alkylierung des Bromids mit dem Natriumanion von Phenylsulfonamid 2-5 in einem polaren aprotischen Lösungsmittel wie DMF kann Sulfonamid 2-6 erzeugen, welches mit einer Base (z.B. Alkalimetallalkoxid, wie z.B. Natriummethoxid) behandelt werden kann, um durch eine Dieckmann-Cyclisierung den bicyclischen Ester 2-7 zu ergeben. Die Verseifung des Esters (z.B. mit wässrigem NaOH am Rückfluss) wird die Säure 2-8 ergeben. Die Säure 2-8 kann mit Triphosgen aktiviert und mit einer Reihe von Aminen gekuppelt werden, um die Verbindungen der Erfindung 2-9 zu ergeben.

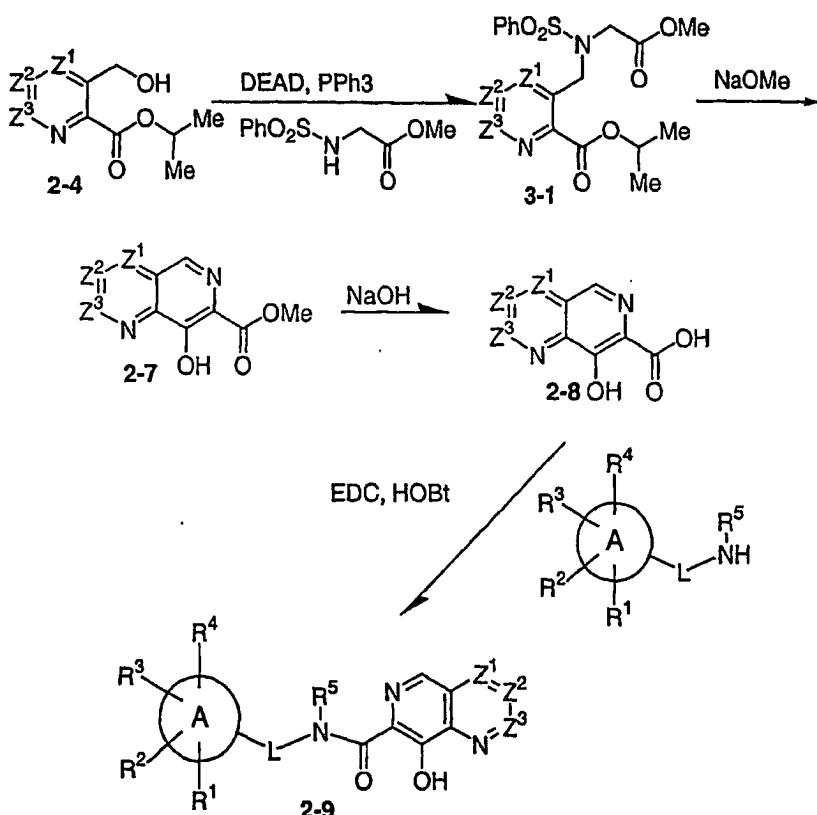
[0092] Die Ausgangs-Anhydride der Formel 2-1 können durch Verfahren hergestellt werden, die bei Philips et al., Justus Liebigs Ann. chem. 1895, 288: 2535; Bemthsen et al., Chem. Ber. 1887; 20, 1209; Bly et al., J. Org. Chem. 1964, 29: 2128–2135; und Krapcho et al., J. Heterocycl. Chem. 1993, 30: 1597–1606, beschrieben sind, oder durch Routine-Varianten davon.

SCHEMA 2

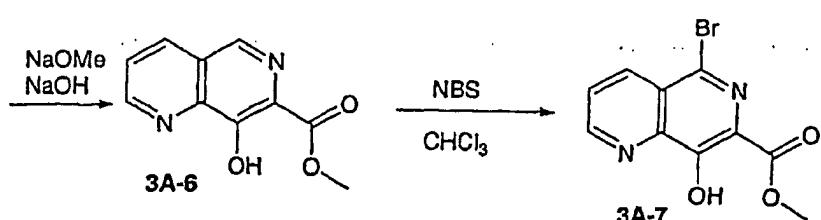
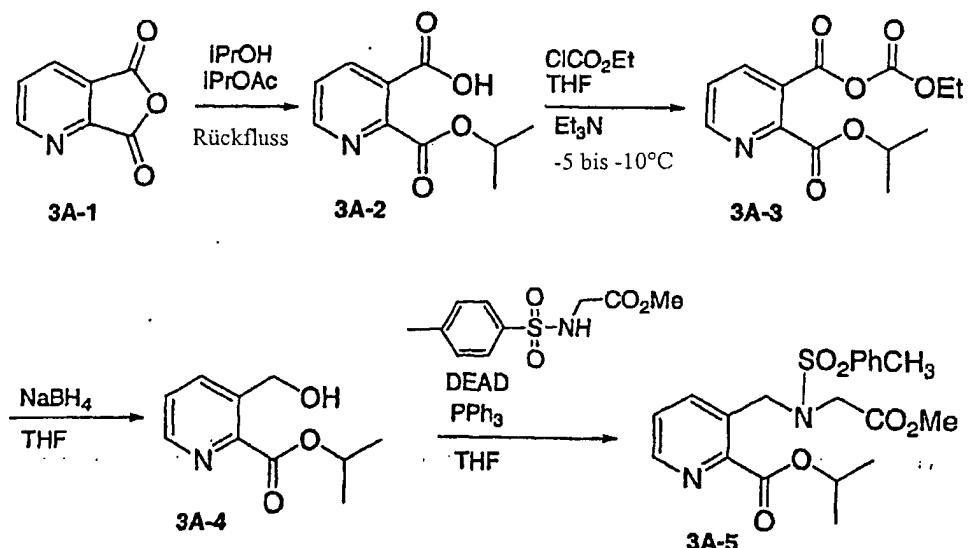


[0093] Schema 3 beschreibt eine alternative Synthese, bei der der Alkohol 2-4 die Mitsunobu-Reaktion mit dem Phenylsulfonamid von Glycinmethylester eingehen kann, um 3-1 zu ergeben. Das Sulfonamid 3-1 kann wiederum behandelt werden, um die Säure 2-8 zu ergeben, die mit einer Reihe von Aminen unter Verwendung von Standard-Reagenzien gekuppelt werden kann, um die Verbindungen der Erfindung 2-9 zu ergeben.

SCHEMA 3



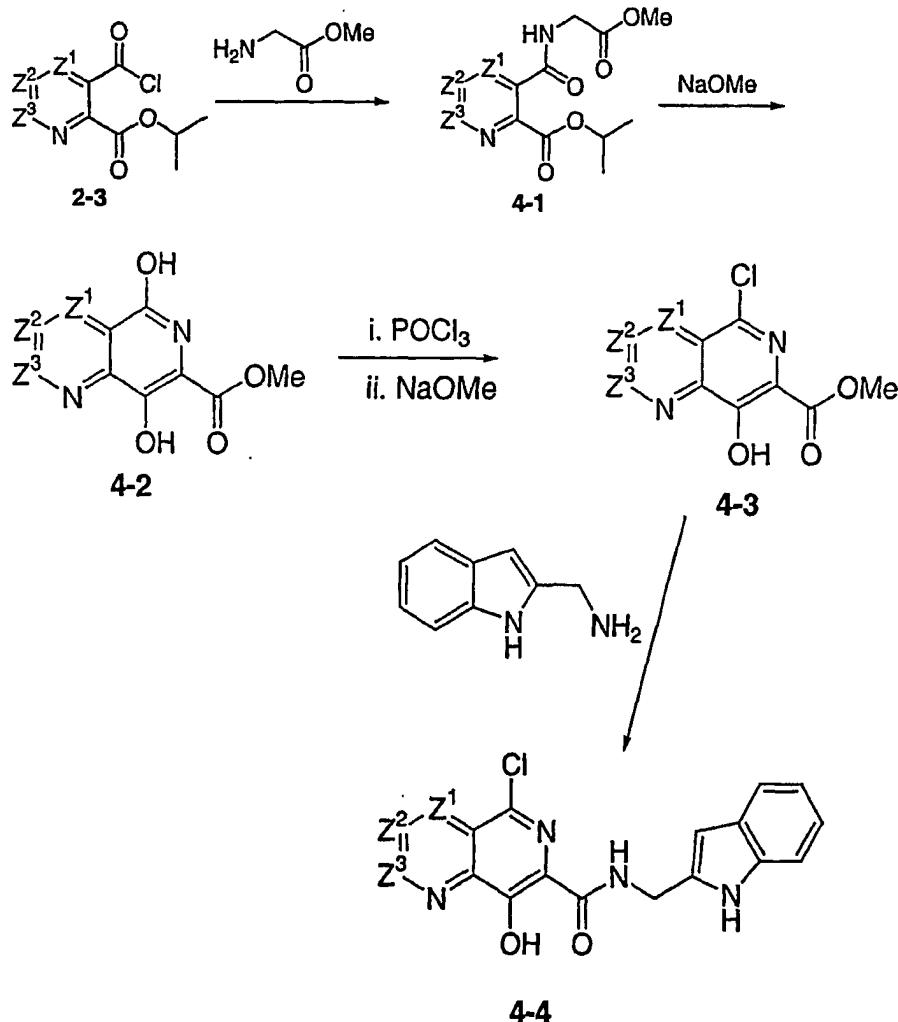
[0094] Schema 3A beschreibt (für einen Naphthyridin-Kern) eine Variante der in Schema 3 gezeigten Synthese, wobei die Säure 3A-2 mit Ethylchlorformiat umgesetzt wird, um das gemischte Anhydrid 3A-3 zu ergeben, das zum Alkohol 3A-4 reduziert wird.



[0095] Halogensubstituierte Verbindungen der vorliegenden Erfindung können wie in Schema 4 gezeigt her-

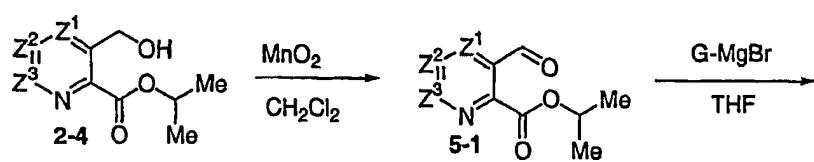
gestellt werden. Das Säurechlorid 2-3 kann mit Glycinmethylester umgesetzt werden, um das Amid 4-1 zu ergeben. Die Dieckmann-Cyclisierung des Esters 4-1 mit einer Natriumalkoxidbase in einem alkoholischen Lösungsmittel, wie z.B. Methanol, wird Phenol 4-2 ergeben, welches mit Phosphoroxychlorid umgesetzt werden kann, gefolgt von der Methanolyse des intermediären Phosphonatesters, um 4-3 zu ergeben. Die Esterbindung von 4-3 kann selektiv mit geeigneten Aminen (z.B. ist 1-(1H-Indol-2-yl)methanamin in Schema 4 gezeigt) umgesetzt werden, um das entsprechende halogenierte Derivat 4-4 zu ergeben.

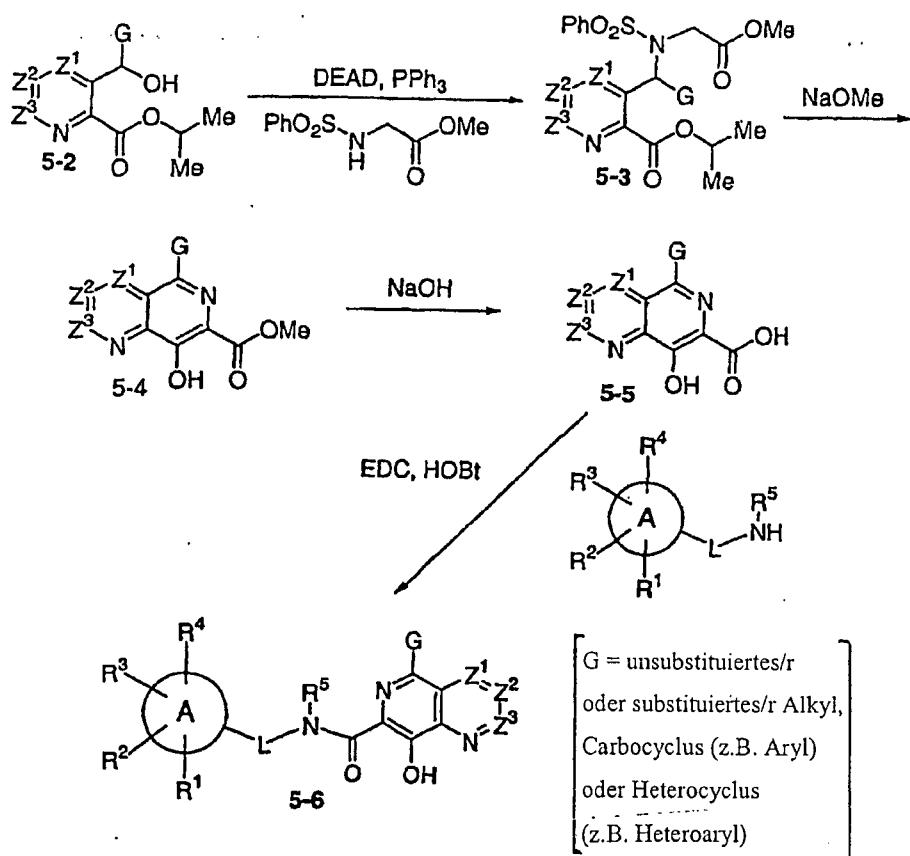
SCHEMA 4



[0096] Die Herstellung von Verbindungen, die zusätzliche Substituenten tragen, kann wie in Schema 5 gezeigt erzielt werden. Die Oxidation des Alkohols 2-4 mit Mangandioxid in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Methylenchlorid, wird den Aldehyd 5-1 ergeben. Die Addition von Grignard-Reagenzien (wie z.B. Phenylmagnesiumbromid) zum Aldehydrest 5-1 kann regioselektiv stattfinden, um den Alkohol 5-2 zu ergeben, der dann in die Verbindungen der Erfindung 5-6 umgewandelt werden kann.

SCHEMA 5

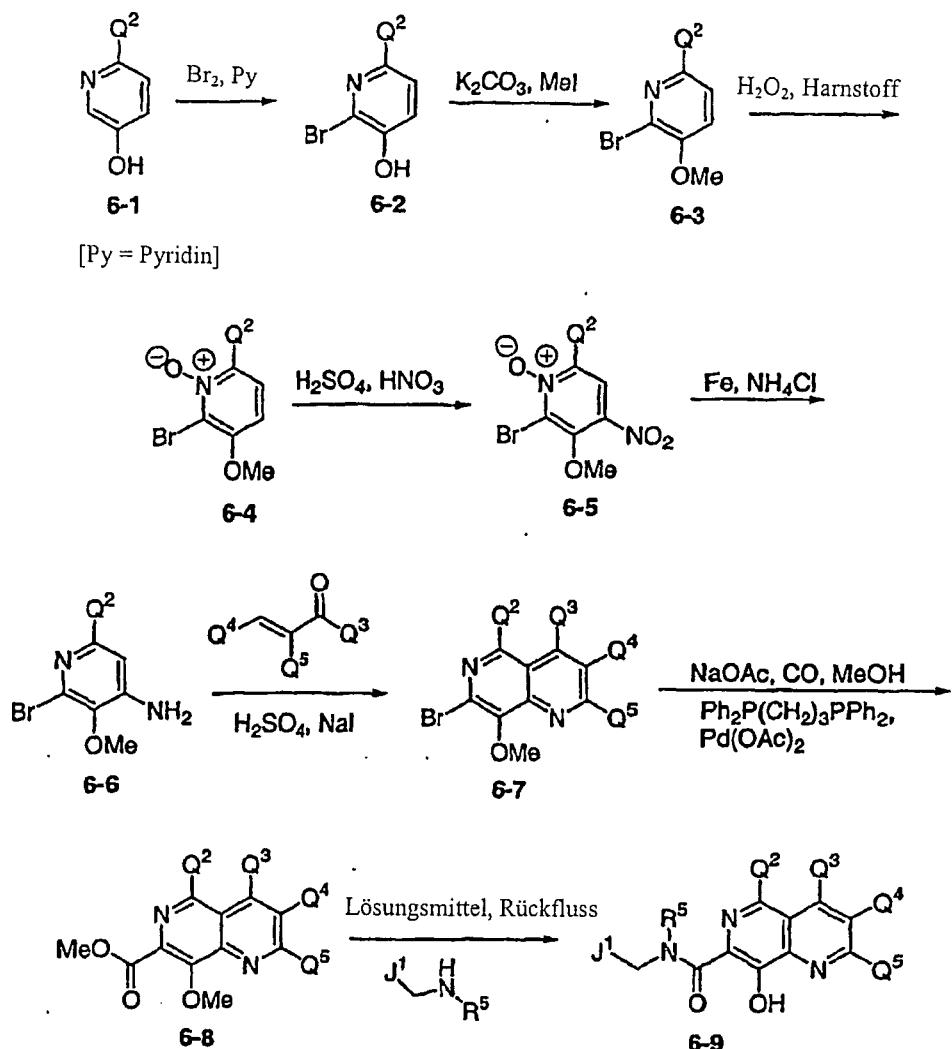




[0097] Ein weiterer Syntheseweg zur Herstellung von Verbindungen, die Gegenstand der Erfindung sind, ist in Schema 6 gezeigt. Dieses Verfahren ermöglicht den Zugang zu Naphthyridinderivaten, die in den 2-, 3-, 4- und 5-Positionen substituiert sind. Kurz gesagt kann ein 2-substituiertes 5-Hydroxypyridinderivat 6-1 mit Brom behandelt werden, damit es in der 6-Position eine Bromierung eingeht und 6-2 ergibt, welches in das Methoxyypyridin 6-3 umgewandelt und anschließend zum entsprechenden N-Oxid 6-4 oxidiert werden kann. Das N-Oxid kann nitriert werden, um 6-5 zu ergeben. Die Reduktion von 6-5 mit Eisen in Gegenwart von Ammoniumchlorid kann das Anilin 6-6 ergeben, welches mit einem alpha,beta-ungesättigten Aldehyd oder Keton in Gegenwart eines Säurekatalysators, wie z.B. Schwefelsäure, umgesetzt werden kann, um durch eine Ringbildung 6-7 zu ergeben. Das Bromid 6-7 kann durch eine Reihe von Carbonylierungs- und Amidierungsreaktionen in das Amid 6-9 umgewandelt werden.

[0098] 2-Substituierte 5-Hydroxypyridinderivate der Formel 6-1 können durch Verfahren hergestellt werden, die bei Sorm et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 1949, 14: 331, 342; und Saksena et al., Tetrahedron Lett. 1993, 34: 3267–3270, beschrieben sind, oder durch Routine-Varianten davon.

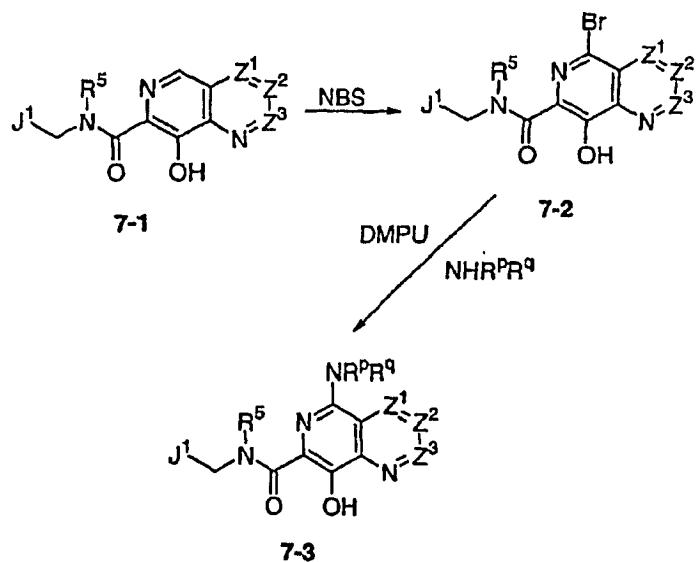
SCHEMA 6



[J¹ = (un)substituiertes Heteroaryl]

[0099] Verbindungen der Erfindung, die einen Aminosubstituenten in der 5-Position enthalten, können auf die in den Schemata 7 und 8 angegebene Weise hergestellt werden. Die Bromierung des Phenols 7-1 findet bei der Behandlung mit NBS in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Methylenchlorid, regioselektiv statt, um 7-2 zu ergeben. Die Reaktion dieses Bromids mit einem Amin bei erhöhten Temperaturen in Gegenwart eines polaren Lösungsmittels, wie z.B. DMPU, ergibt Verbindungen der Erfindung 7-3. Ähnlich wird die Umsetzung des Bromids 7-2 (Schema 8) mit einem Diamin, wie z.B. Ethylen diamin, in DMF als Lösungsmittel das formylierte Derivat 8-1 zusätzlich zu dem erwarteten Diaminoethanderivat ergeben.

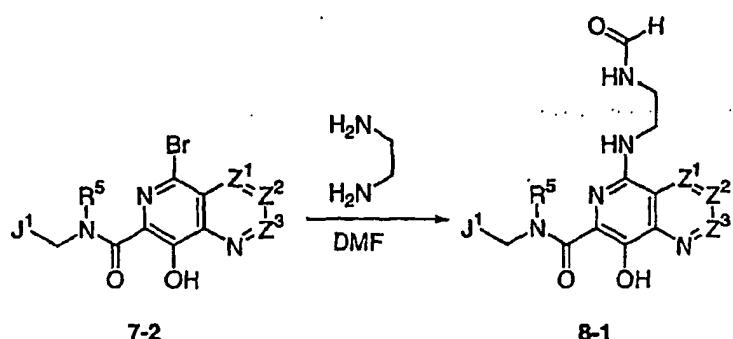
SCHEMA 7



J^1 = (un)substituiertes Heteroaryl

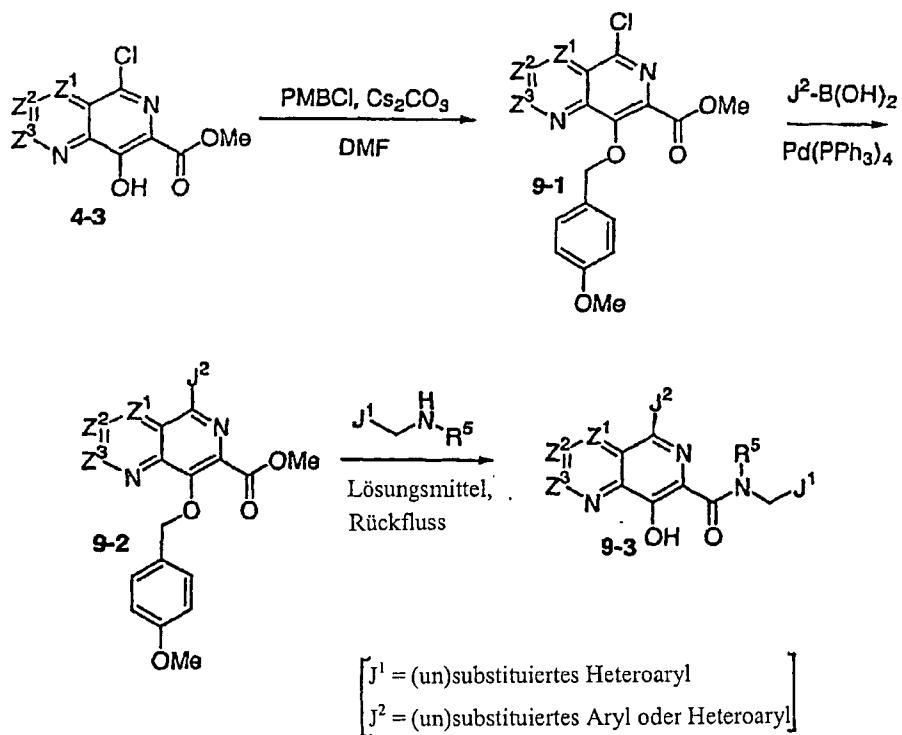
R^p, R^q = H; Alkyl; Alkyl, substituiert mit z.B. OH, Alkoxy, Carbocyclus oder Heterocyclus;
(un)substituierter Carbocyclus oder (un)substituierter Heterocyclus

SCHEMA 8



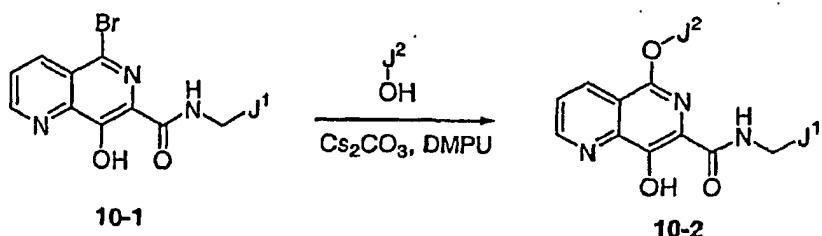
[0100] Die Herstellung von Aryl- und Heteroarylderivaten durch Palladium-Querkupplung des Chlorids 9-1 und der erforderlichen Boronsäuren ist in Schema 9 dargestellt.

SCHEMA 9

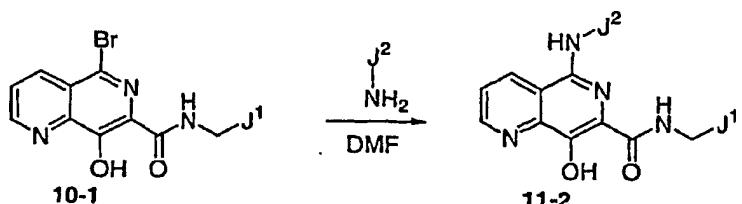


[0101] Die (Hetero)aryloxy-, (Hetero)arylamino- und (Heteroaryl)thioxyderivate 10-2, 11-2 bzw. 12-2 können wie in den Schemata 10 bis 12, welche das Verfahren für den Naphthyridin-Kern veranschaulichen, gezeigt hergestellt werden. Die entsprechenden Sulfonderivate 12-2 können durch Oxidation der Sulfide 12-1 mit entweder Ozon oder 3-Chlorperbenzoësäure wie in Schema 12 gezeigt erhalten werden.

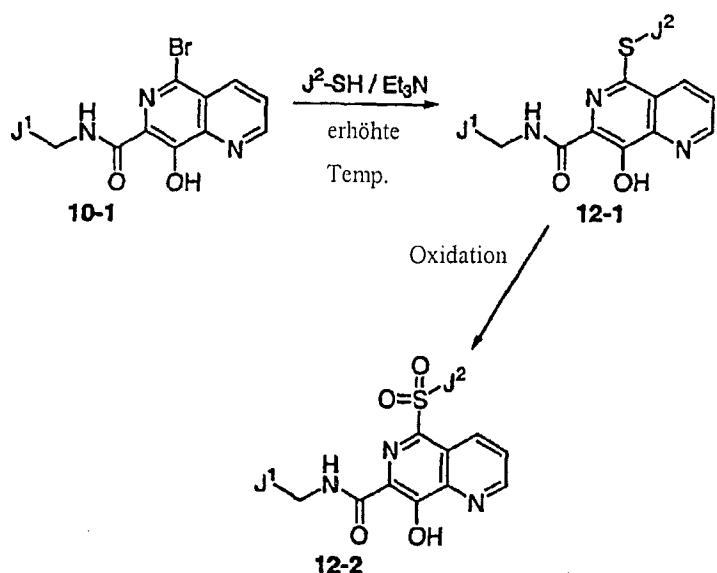
SCHEMA 10



SCHEMA 11

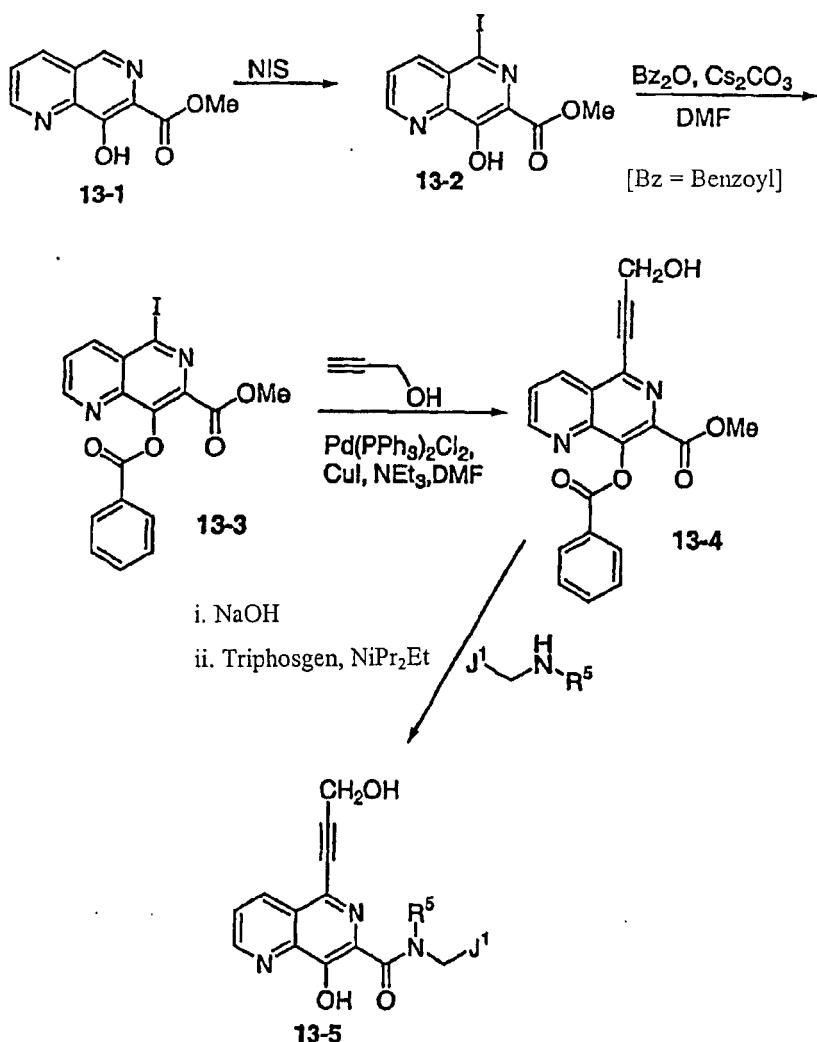


SCHEMA 12

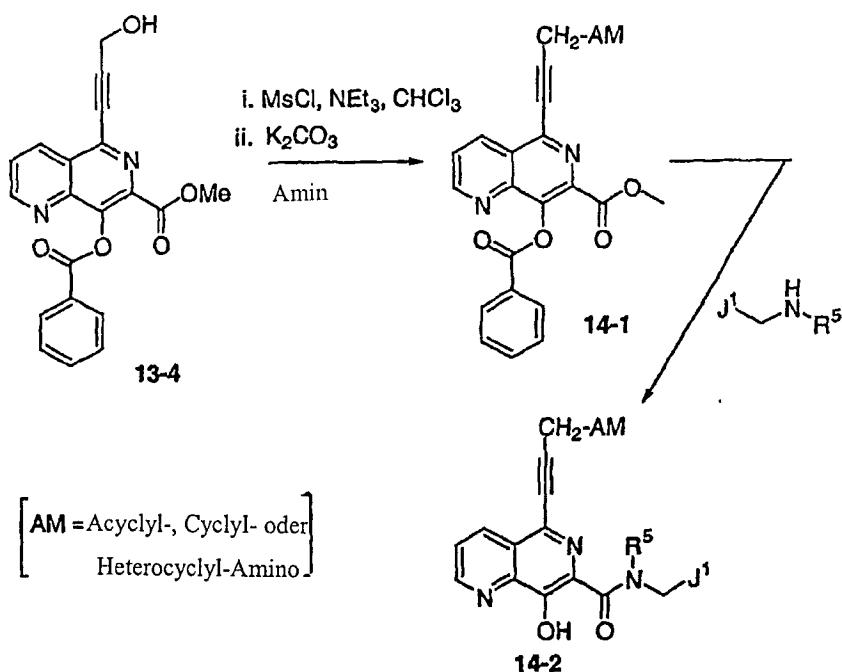


[0102] Die Herstellung von Verbindungen der Erfindung, die mit einem Acetylen substituiert sind, kann gemäß Schema 13 erfolgen, welches das Verfahren für den Naphthyridinkem veranschaulicht. Nach dem Schutz des Iodids 13-2 als dessen Benzoat 13-3 kann die acetylenische Gruppe (zum Beispiel Propinol) durch Einsatz eines geeigneten Palladiumkatalysators in Gegenwart von Kupferiodid angehängt werden. Die Aminolyse des Esters 13-4 wird das Amid 13-5 ergeben, mit einhergehender Entfernung der Schutzgruppe vom Benzoatester. Alternativ kann der Ester 13-4 in das entsprechende Amin und die Sulfonderivat umgewandelt werden, wie es in den Schemata 14 und 15 gezeigt ist. Schema 16 zeigt, dass die Herstellung des Nitrilderivats 16-2 durch eine palladiumkatalysierte Cyanierung des Iodids 14-4 erreicht werden kann.

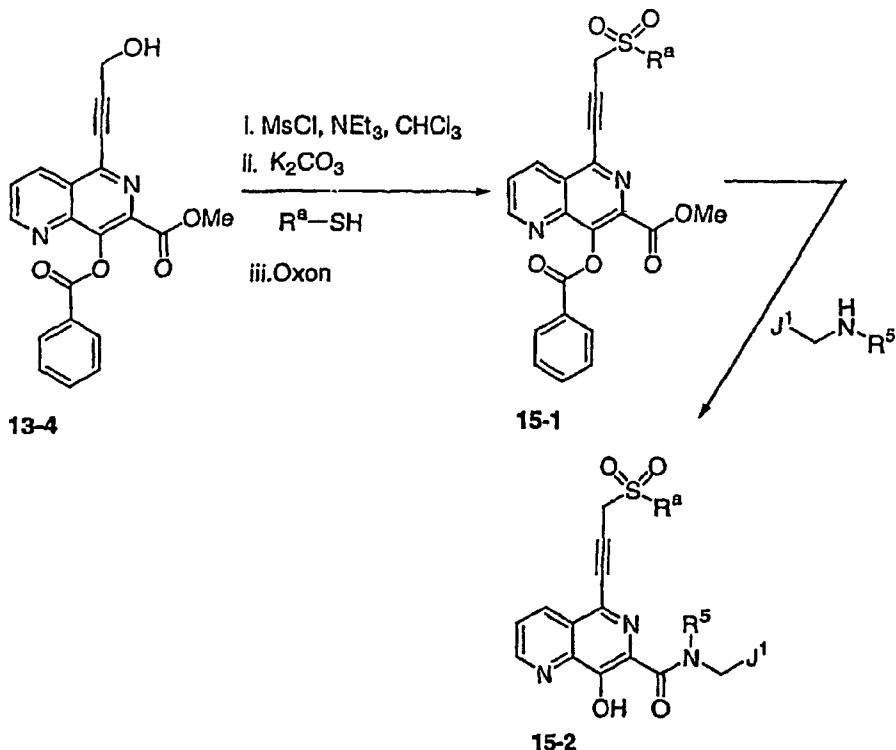
SCHEMA 13



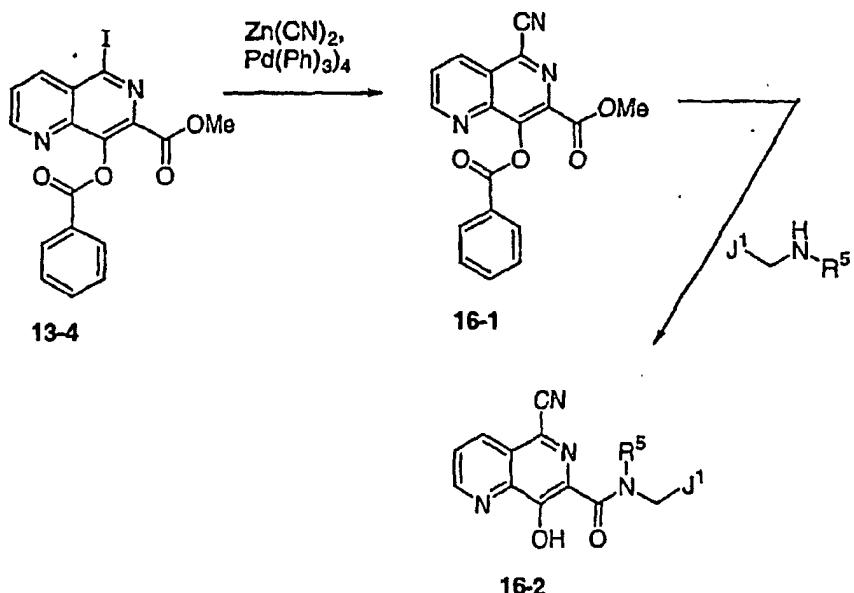
SCHEMA 14



SCHEMA 15



SCHEMA 16



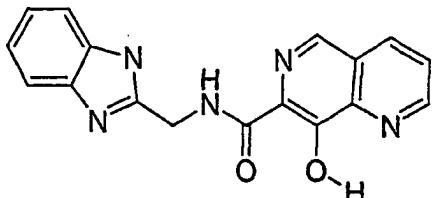
[0103] Bei den in den obigen Schemata gezeigten Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung können funktionelle Gruppen in verschiedenen Resten und Substituenten unter den eingesetzten Reaktionsbedingungen und/oder in Gegenwart der eingesetzten Reagenzien empfindlich oder reaktiv sein. Eine solche Empfindlichkeit/Reaktivität kann den Fortschritt der erwünschten Reaktion stören, wobei die Ausbeute an dem erwünschten Produkt verringert oder möglicherweise sogar dessen Bildung verhindert werden kann. Demgemäß kann es notwendig oder wünschenswert sein, empfindliche oder reaktive Gruppen an irgendwelchen der betroffenen Moleküle zu schützen. Der Schutz kann mittels herkömmlicher Schutzgruppen erfolgen, wie z.B. derjenigen, die in Protective Groups in Organic Chemistry, Hrsg. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973, und in T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, beschrieben sind. Die Schutzgruppen können an einer zweckmäßigen nachfolgenden Stufe durch Anwendung von im Fachgebiet bekannten Verfahren entfernt werden. Alternativ kann die Störgruppe nach dem betreffenden Reaktionsschritt in das Molekül eingebracht werden. Wenn zum Beispiel einer oder mehrere der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ in Verbindung 1-1 die Kupplungsreaktion zwischen den Verbindungen 1-1 und

1-2 von Schema 1 stören können, kann der Substituent in einem Schritt nach der Kupplung in das Molekül eingebbracht werden, um Verbindung I zu ergeben.

[0104] Die folgenden Beispiele dienen lediglich der Veranschaulichung der Erfindung und ihrer Durchführung. Die Beispiele sollen nicht als Einschränkungen der Erfindung aufgefasst werden.

BEISPIEL 1

2-({[(8-Hydroxy-1,6-naphthyridin-7-yl)carbonyl]amino}methyl)-1H-benzimidazol



Schritt 1: Herstellung von 3-{{[Methoxycarbonylmethyl(toluol-4-sulfonyl)amino]methyl}pyridin-2-carbonsäureisopropylester

[0105] Isopropyl-3-(hydroxymethyl)pyridin-2-carboxylat (hergestellt gemäß P. Ornstein et al., J. Med. Chem. 1989, 32, 827) (200 g, 1,02 mol), Methyl-N-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]glycinat (249 g, 1,02 mol) und Triphenylphosphin (403 g, 1,5 mol) wurden in trockenem THF (3000 ml) gelöst und unter N₂ auf 0°C abgekühlt. Das Diethylazodicarboxylat (DEAD) (267,6 g, 1,5 mol) wurde in trockenem THF (250 ml) gelöst und in einen 500-ml-Zugabetrichter gegeben. Das DEAD wurde tropfenweise innerhalb von 1 Stunde zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt, und man ließ die Reaktion langsam auf RT erwärmen. Nach 2 Stunden wurde die Reaktion durch HPLC (obige Bedingungen) geprüft, und es verblieb etwas Glycinat. Weitere Ausgangsreagenzien wurden zugegeben, und man ließ die Reaktion bei RT rühren. Nach 30 Minuten wurde die Reaktion erneut überprüft, und es wurde eine sehr kleine verbliebene Menge des Glycinats festgestellt. Die Reaktion wurde zu einem rötlich orangefarbenen Öl eingeengt und dieses im nächsten Schritt verwendet.

Schritt 2: Herstellung von Methyl-8-hydroxy-1,6-naphthyridin-7-carboxylat 3-{{[Methoxycarbonylmethyl(toluol-4-sulfonyl)amino]methyl}pyridin-2-carbonsäureisopropylester

[0106] (1,02 mol) wurde in trockenem Methanol (4000 ml) gelöst und unter Stickstoff auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurde durch einen Zugabetrichter Natriummethoxid (137,8 g, 2,5 mol) langsam zugegeben, um eine Exotherme zu vermeiden. Die Reaktion wurde bei 0°C gerührt und nach 1,5 Stunden durch HPLC geprüft und als beendet befunden. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, um ein rötlich orangefarbenes Öl zu ergeben, das zwischen Wasser (1 l) und Ethylacetat (1 l) aufgetrennt wurde. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung rückextrahiert. Der pH-Wert der wässrigen Schicht wurde auf 7 eingestellt und die Schicht bei diesem pH-Wert gehalten, während mit Methylchlorid extrahiert wurde. Die organische Schicht wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingeengt, um einen gelbbraunen Feststoff zu ergeben. Der Feststoff wurde in heißem Ethylacetat gelöst und die Lösung heiß filtriert, um jegliches unlösliches Material durch Filtration zu entfernen. Das Produkt fiel beim Abkühlen aus. Der Niederschlag wurde anschließend filtriert und im Vakuumofen getrocknet. Das Filtrat wurde umkristallisiert, indem es eingeengt der resultierende Feststoff in einer minimalen Menge Methylchlorid wieder gelöst wurde. Ausreichend Ethylacetat wurde zugegeben, um die Lösung leicht trüb werden zu lassen, wonach die Lösung zum Sieden erhitzt wurde, um das Volumen zu verringern, man ließ sie abkühlen, und die resultierenden Kristalle wurden abfiltriert und in einem Vakuumofen getrocknet.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 11,794 (5H, s), 9,2 (1H, dd, J = 1,7 und 6,1 Hz), 8,8 (1H, s), 8,3 (1H, dd, J = 1,5 und 9,7 Hz), 7,7 (1H, dd, J = 4,2 und 12,4 Hz), 4,1 (3H, s) ppm.

Exakte ES-MS-Masse berechnet für C₁₀H₈N₂O₃ 204,1869 (MH⁺), gefunden 205,1.

Schritt 3: Herstellung von 8-Hydroxyl-1,6-naphthyridin-7-carbonsäure

[0107] Zu einer Aufschämmung von Methyl-8-hydroxy-1,6-naphthyridin-7-carboxylat von Beispiel 1, Schritt 2, (1,50 g, 7,35 mmol) in Methanol (45 ml) wurde Lithiumhydroxid (22,0 ml einer 1M wässrig. Lösung, 22,0 mmol) zugegeben und die Reaktion 7 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Salzsäure (22,0 ml einer 1M wässrig. Lösung, 22,0 mmol) zugegeben und die Reaktion 16 Stunden gerührt. Die Mischung wurde auf ein Volumen von 50 ml eingeengt und mit verdünntem NaHCO₃ (pH = 7) neu-

tralisiert. Der resultierende Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung zu ergeben.

FAB-MS berechn. für $C_9H_6N_2O_3$ 191 (MH^+), gefunden 191.

1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 9,20 (1H, m), 8,72 (1H, s), 8,58 (1H, m), 7,80 (1H, dd, J = 8,3 und 4,2 Hz) ppm.

Schritt 4: Herstellung von 2-({[(8-Hydroxy-1,6-naphthyridin-7-yl)carbonyl]amino}methyl)-1H-benzimidazol-1-iumtrifluoracetat

[0108] Triphosgen (0,556 g, 1,87 mmol) wurde innerhalb von 20 Minuten zu einer Lösung der Säule von Schritt 1 (0,89 g, 4,68 mmol) und Diisopropylethylamin (3,26 ml, 18,7 mmol) in DMF (22 ml) bei 0°C zugegeben. Die dunkle Lösung ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und 1 weitere Stunde röhren. 2-(Ammoniummethyl)-1H-benzimidazol-1-iumdichlorid-Hydrat (25,0 mg, 1,05 mmol) wurde mit einer Portion der obigen Lösung (0,58 ml, 0,07 mmol) behandelt und die resultierende Mischung 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit TFA (0,025 ml) behandelt und durch präparative HPLC (halbpräparatives Gilson-HPLC-System und eine YMC-Combiprep-Pro-Säule (50 × 20 mm ID, C18, S-5 um, 120A) (erhältlich von Waters) mit 5–95% Acetonitril/Wasser (0,1% TFA) als Elutionsmittel bei 15 ml/Minute) gereinigt, um nach der Gefriertrocknung das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung zu ergeben.

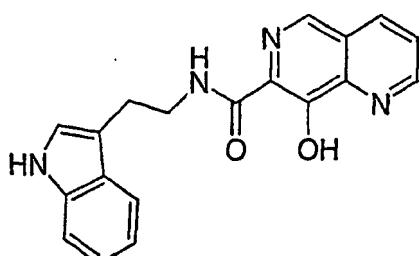
1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 10,03 (1H, m), 9,21 (1H, d, J = 4,2 Hz), 9,00 (1H, s), 8,66 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 8,3 und 4,2 Hz), 7,80–7,65 (2H, m), 7,60–7,40 (2H, m), 5,05 (2H, d, J = 4,9 Hz) ppm.

FAB-MS berechn. für $C_{17}H_{13}N_5O_2$ 320 (MH^+), gefunden 320.

Exakte FAB-HRMS-Masse berechn. für $C_{17}H_{13}N_5O_2$ 320,1142 (MH^+), gefunden 320,1145.

BEISPIEL 2

8-Hydroxy-N-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-1,6-naphthyridin-7-carboxamid



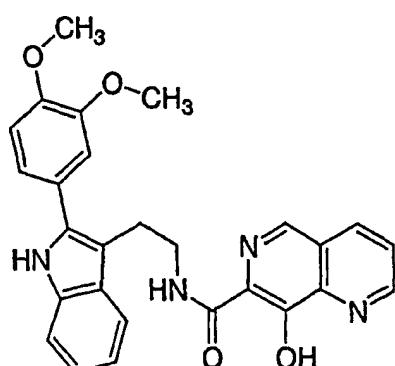
[0109] Die Titelverbindung wurde durch Anwendung des in Beispiel 1, Schritt 4, beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei 2-(Ammoniummethyl)-1H-benzimidazol-1-iumdichlorid-Hydrat durch 2-(1H-Indol-3-yl)ethanamin ersetzt wurde.

1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 10,85 (1H, s), 9,40 (1H, m), 9,16 (1H, dd, J = 4,3 und 1,6 Hz), 8,90 (1H, s), 8,61 (1H, dd, J = 8,2 und 1,6 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 8,2 und 4,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,23 (1H, s), 7,07 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,00 (1H, t, J = 6,5 Hz), 3,66 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,7 Hz) ppm.

FAB-MS berechn. für $C_{19}H_{16}N_4O_2$ 333 (MH^+), gefunden 333.

BEISPIEL 3

N-{2-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}-8-hydroxy-1,6-naphthyridin-7-carboxamid



[0110] Die Titelverbindung wurde durch Anwendung des in Beispiel 1, Schritt 4, beschriebenen Verfahrens

hergestellt, wobei 2-(Ammoniummethyl)-1H-benzimidazol-1-iumdichlorid-Hydrat durch 3-(2-Aminoeethyl)-2-(3,4-dimethoxyphenylindol) ersetzt wurde.

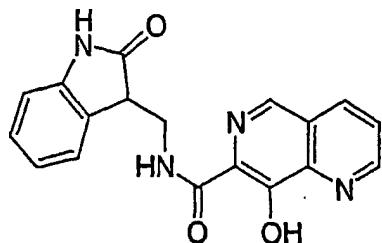
¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 11,1 (1H, s), 9,55 (1H, m), 9,17 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,89 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,2 und 4,2 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,36 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,22 (1H, s), 7,10 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,10–7,00 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,70–3,40 (2H, m), 3,18 (2H, t, J = 7,9 Hz) ppm.

FAB-MS, berechn. für C₂₇H₂₄N₄O₄ 469 (MH⁺) gefunden 469.

Exakte FAB-HRMS-Masse berechn. für C₂₇H₂₄N₄O₄ 469,1870317 (MH⁺), gefunden 469,1871720.

BEISPIEL 4

8-Hydroxy-N-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)methyl]-1,6-naphthyridin-7-carboxamid



[0111] Die Titelverbindung wurde durch Anwendung des in Beispiel 1, Schritt 4, beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei 2-(Ammoniummethyl)-1H-benzimidazol-1-iumdichlorid-Hydrat durch 3-(Aminomethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on ersetzt wurde.

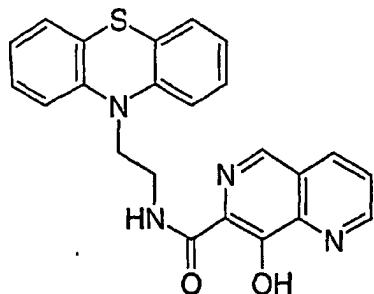
¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 10,4 (1H, s), 9,54 (1H, m), 9,18 (1H, d, J = 4,3 Hz), 8,92 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,3 und 4,3 Hz), 7,22 (2H, t, J = 7,4 Hz), 6,96 (2H, t, J = 7,4 Hz), 5,48 (1H, m), 3,03 (1H, dd, J = 16,0 und 10,3 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 16,0 und 6,0 Hz) ppm.

FAB-MS berechn. für C₁₈H₁₄N₄O₃ 335 (MH⁺), gefunden 335.

Exakte FAB-HRMS-Masse berechn. für C₁₈H₁₄N₄O₃ 335,1139 (MH⁺), gefunden 335,1143.

BEISPIEL 5

8-Hydroxy-N-[2-(10H-phenothiazin-10-yl)ethyl]-1,6-naphthyridin-7-carboxamid



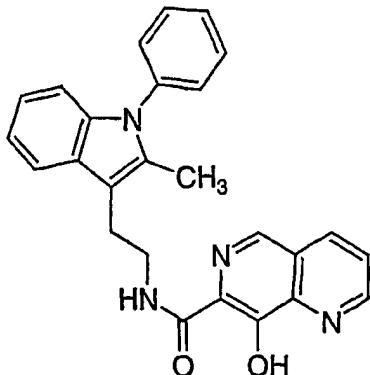
[0112] Die Titelverbindung wurde durch Anwendung des in Beispiel 1, Schritt 4, beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei 2-(Ammoniummethyl)-1H-benzimidazol-1-iumdichlorid-Hydrat durch 2-(10H-Phenothiazin-10-yl)ethanamin ersetzt wurde.

¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 9,55 (1H, t, J = 6,2 Hz), 9,18 (1H, dd, J = 4,2 und 1,6 Hz), 8,93 (1H, s), 8,62 (1H, dd, J = 8,4 und 1,6 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,4 und 4,2 Hz), 7,65–7,40 (4H, m), 7,15 (2H, m), 6,96 (2H, m), 4,09 (2H, m), 3,74 (2H, m) ppm. FAB-MS berechn. für C₂₃H₁₈N₄O₂S 415 (MH⁺), gefunden 415.

Exakte FAB-HRMS-Masse berechn. für C₂₃H₁₈N₄O₂S 415,1223 (MH⁺), gefunden 415,1224.

BEISPIEL 6

8-Hydroxy-N-[2-(2-methyl-1-phenyl-1H-indol-3-yl)ethyl]-1,6-naphthyridin-7-carboxamid



[0113] Die Titelverbindung wurde durch Anwendung des in Beispiel 1, Schritt 4, beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei 2-(Ammoniummethyl)-1H-benzimidazol-1-iumdichlorid-Hydrat durch 2-(2-Methyl-1-phenyl-1H-indol-3-yl)ethanamin ersetzt wurde.

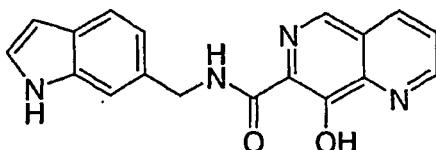
¹H-NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 9,47 (1H, t, J = 6,01 Hz), 9,17 (1H, dd, J = 4,2 und 1,6 Hz), 8,92 (1H, s), 8,62 (1H, dd, J = 8,4 und 1,6 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,4 und 4,2 Hz), 7,67 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,59 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,41 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,20–6,95 (3H, m), 3,80–3,20 (2H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,24 (3H, s) ppm.

FAB-MS berechn. für $C_{26}H_{22}N_4O_2$ 423 (MH^+) gefunden 423.

Exakte FAB-HRMS-Masse berechn. für $C_{26}H_{22}N_4O_2$ 423,1804 (MH^+), gefunden 423,1804.

BEISPIEL 7

8-Hydroxy-N-(1H-indol-6-ylmethyl)-1,6-naphthyridin-7-carboxamid



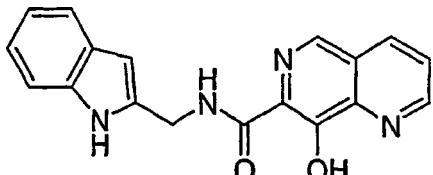
[0114] Die Titelverbindung wurde durch Anwendung des in Beispiel 1, Schritt 4, beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei 2-(Ammoniummethyl)-1H-benzimidazol-1-iumdichlorid-Hydrat durch 1-(1H-Indol-6-yl)ethanamin ersetzt wurde.

¹H-NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 11,02 (1H, s), 9,79 (1H, m), 9,17 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,91 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 8,3 und 4,2 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,42 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,38 (1H, s), 4,64 (2H, d, J = 6,3 Hz) ppm.

FAB-MS berechn. für $C_{18}H_{14}N_4O_2$ 319 (MH^+), gefunden 319.

BEISPIEL 8

8-Hydroxy-N-(1H-indol-2-ylmethyl)-1,6-naphthyridin-7-carboxamid



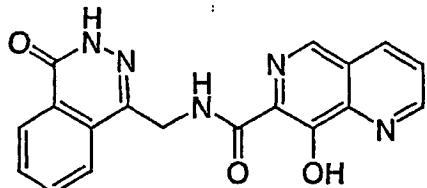
[0115] Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt 4, beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei 2-(Ammoniummethyl)-1H-benzimidazol-1-iumdichlorid-Hydrat durch 1-(1H-Indol-2-yl)ethanamin ersetzt wurde.

¹H-NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 11,0 (1H, s), 9,73 (1H, m), 9,17 (1H, m), 8,94 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,2 und 4,2 Hz), 7,46 (1H, d, 7,9 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,04 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,95

(1H, t, $J = 7,4$ Hz), 6,33 (1H, s), 4,73 (2H, d, $J = 6,2$ Hz) ppm.
FAB-MS berechn. für $C_{18}H_{14}N_4O_2$ 319 (MH^+), gefunden 319.

BEISPIEL 9

8-Hydroxy-N-[(4-oxo-3,4-dihydropthalazin-1-yl)methyl]-1,6-naphthyridin-7-carboxamid

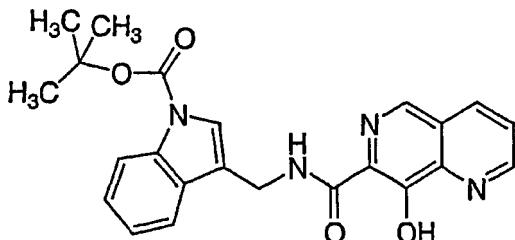


[0116] Die Titelverbindung wurde durch Anwendung des in Beispiel 1, Schritt 4, beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei 2-(Ammoniummethyl)-1H-benzimidazol-1-iumdichlorid-Hydrat durch 4-(Aminomethyl)phthalazin-1(2H)-on ersetzt wurde.

1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 9,68 (1H, m), 9,18 (1H, dd, $J = 1,5$ und 4,2 Hz), 8,94 (1H, s), 8,62 (1H, dd, $J = 8,2$ und 1,5 Hz), 8,30 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,99 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,84 (1H, dd, $J = 7,2$ und 4,0 Hz), 4,95 (2H, m) ppm. FAB-MS berechn. für $C_{18}H_{13}N_5O_3$ 319 (MH^+), gefunden 348.

BEISPIEL 10

tert.-Butyl-3-({[(8-hydroxy-1,6-naphthyridin-7-yl)carbonyl]amino}methyl)-1H-indol-1-carboxylat

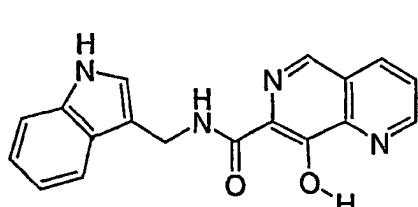


[0117] Die Titelverbindung wurde durch Verwendung des in Beispiel 1, Schritt 4, beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei 2-(Ammoniummethyl)-1H-benzimidazol-1-iumdichlorid-Hydrat durch tert.-Butyl-3-(aminomethyl)-1H-indol-1-carboxylat ersetzt wurde.

1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 9,70 (1H, m), 9,16 (1H, dd, $J = 1,7$ und 4,3 Hz), 8,90 (1H, s), 8,60 (1H, dd, $J = 8,2$ und 1,7 Hz), 8,05 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 7,82 (1H, dd, $J = 4,2$ und 8,3 Hz), 7,66 (1H, s), 7,33 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,20 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 4,69 (2H, m) ppm.
FAB-MS berechn. für $C_{23}H_{22}N_4O_4$ 319 (MH^+), gefunden 419.

BEISPIEL 11

8-Hydroxy-N-(1H-indol-3-ylmethyl)-1,6-naphthyridin-7-carboxamid

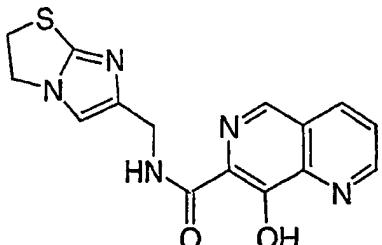


[0118] Eine Lösung von tert.-Butyl-3-({[(8-hydroxy-1,6-naphthyridin-7-yl)carbonyl]amino}methyl)-1H-indol-1-carboxylat von Beispiel 10 (12,0 mg, 0,0029 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (TFA) (1 ml) behandelt und die resultierende Mischung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Das resultierende Material wurde in DMSO (1 ml) gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gealtert. Diese Lösung wurde durch präparative HPLC gereinigt (halbpräparatives Gilson-HPLC-System und eine YMC-Combiprep-Pro-Säule (50 × 20 mm ID, C18, S-5 um, 120A) mit 5–95% Acetonitril/Wasser (0,1% TFA) als Elutionsmittel bei 15 ml/Minute), um nach der Gefriertrocknung die Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 10,98 (1H, s), 9,49 (1H, m), 9,15 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,85 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 8,3 und 4,2 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 7,7 Hz), 7,40–7,30 (2H, m), 7,08 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,00 (1H, t, J = 7,0 Hz), 4,71 (2H, d, J = 6,0 Hz) ppm.
FAB-MS berechnet für C₁₈H₁₄N₄O₂ 319 (MH⁺), gefunden 319.

BEISPIEL 12

6-({[(8-Hydroxy-1,6-naphthyridin-7-yl)carbonyl]amino}methyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol



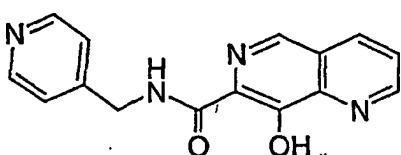
[0119] Die Titelverbindung wurde als das Imidazothiazol-4-iumtrifluoracetatsalz durch Anwendung des in Beispiel 1, Schritt 4, beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei 2-(Ammoniummethyl)-1H-benzimidazol-1-ium-dichlorid-Hydrat durch 1-(2,3-Dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-6-yl)methanamin ersetzt wurde.

¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 9,67 (1H, t, J = 6,9 Hz), 9,17 (1H, dd, J = 4,2 und 1,6 Hz), 8,92 (1H, s), 8,62 (1H, dd, J = 8,2 und 1,6 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 8,2 und 4,2 Hz), 7,47 (1H, s), 4,50 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,32 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,02 (2H, t, J = 7,5 Hz) ppm.
FAB-MS berechn. für C₁₅H₁₃N₅O₂S 328 (MH⁺), gefunden 328.

Exakte FAB-HRMS-Masse berechn. für C₁₅H₁₃N₅O₂S 328,0863 (MH⁺), gefunden 328,085.

BEISPIEL 13

8-Hydroxy-N-(4-pyridinylmethyl)[1,6]naphthyridin-7-carboxamid



[0120] Zu einer Lösung von Methyl-8-hydroxy-1,6-naphthyridin-7-carboxylat von Beispiel 1, Schritt 2, (0,05 g, 0,245 mmol) in trockenem Toluol (3 ml) wurde 1-Pyridin-4-ylmethanamin (0,029 g, 0,270 mmol) zugegeben und die Mischung 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf ein kleineres Volumen eingeengt und weitere 4 Stunden refluxiert. Das Lösungsmittel wurde unter verminderterem Druck entfernt und der Rückstand erneut in DMF gelöst und filtriert und die Lösung durch präparative HPLC (halbpräparatives Gilson-HPLC-System und eine YMC-Combiprep-Pro-Säule (50 × 20 mm ID, C18, S-5 um, 120A) mit 5–95% Acetonitril/Wasser (0,1% TFA) als Elutionsmittel bei 15 ml/Minute) gereinigt, um nach der Gefriertrocknung die Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 10,07 (1H, m), 9,18 (1H, m), 8,97 (1H, d, J = 1,47 Hz), 8,75 (2H, dd, J = 5,0 Hz), 8,64 (1H, dd, J = 8,3 Hz), 7,86 (1H, m), 7,77 (2H, d, J = 5,1 Hz), 4,76 (2H, d, J = 4,6 Hz) ppm.
FAB-MS berechn. für C₁₅H₁₂N₄O₂ 281 (MHO, gefunden 281).

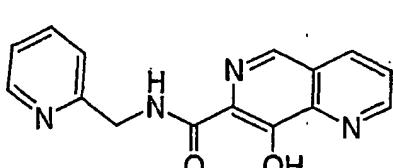
Exakte FAB-HRMS-Masse berechn. für C₁₅H₁₂N₄O₂ 281,1033 (MH⁺), gefunden 281,1032.

Anal. Berechn. für C₁₅H₁₂N₄O₂. 1,25 TFA. 1,00 H₂O: C, 47,68; H, 3,49; N, 12,71.

Gefunden: C, 47,68; H, 3,70; N, 12,03.

BEISPIEL 14

8-Hydroxy-N-(2-pyridinylmethyl)[1,6]naphthyridin-7-carboxamid



[0121] Zu einer Lösung von Methyl-8-hydroxy-1,6-naphthyridin-7-carboxylat von Beispiel 1, Schritt 2, (0,05 g, 0,0245 mmol) in trockenem Toluol (3 ml) wurde 1-Pyridin-2-ylmethanamin (0,029 g, 0,270 mmol) zugegeben und die Mischung 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf ein kleineres Volumen eingeengt und weitere 4 Stunden refluxiert. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand erneut in DMF gelöst und filtriert, und die Lösung wurde durch préparative HPLC (halbpräparatives Gilson-HPLC-System und eine YMC-Combiprep-Pro-Säule (50 × 20 mm ID, C18, S-5 um, 120A) mit 5–95% Acetonitril/Wasser (0,1% TFA) als Elutionsmittel bei 15 ml/Minute) gereinigt, um nach der Gefriertrocknung die Titelverbindung zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ 9,88 (1H, m), 9,18 (1H, m), 8,96 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,63 (2H, m), 7,96 (1H, dd, J = 7,6 Hz), 7,86 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 5,3 Hz), 4,76 (2H, d, J = 4,6 Hz) ppm. FAB-MS berechn. für $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ 281 (MH^+), gefunden 281.

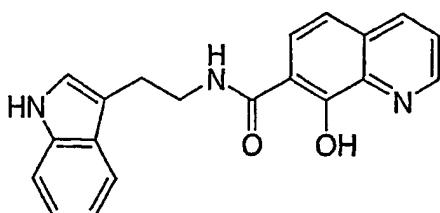
Exakte FAB-HRMS-Masse berechn. für $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ 281,1033 (MH^+), gefunden 281,1040.

Anal. Berechn. für $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. 1,45 TFA. 0,1 H_2O : C, 48,05; H, 3,08; N, 12,52.

Gefunden: C, 48,04; H, 3,29; N, 12,17.

BEISPIEL 15

N-[2-(1H-Indol-3-yl)ethyl]-8-hydroxychinolin-7-carboxamid



[0122] Eine Mischung aus 8-Hydroxychinolin-7-carbonsäure (0,23 g, 1,25 mmol), 2-(1H-Indol-3-yl)ethylamin (0,20 g, 1,25 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (0,18 g, 1,37 mmol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (0,26 g, 1,37 mmol) und Triethylamin (0,7 ml, 4,99 mmol) in DMF (12 ml) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in DMSO gelöst und der HPLC-Reinigung an einer stationären C-18-Phase mit mobiler Wasser/Acetonitril/TFA-Phase als Elutionsmittel gereinigt. Durch Sammeln und Gefriertrocknen von geeigneten Fraktionen wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H), 9,08 (br. s, 1H), 8,92 (br. s, 1H), 8,42 (br. d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,70 (br. m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 3,67 (q, 2H), 3,02 (t, 2H).

BEISPIEL 16

Oralzusammensetzung

[0123] Als eine spezielle Ausführungsform einer Oralzusammensetzung einer Verbindung dieser Erfindung werden 50 mg der Verbindung von Beispiel 1 mit ausreichend feinteiliger Lactose formuliert, um eine Gesamtmenge von 580 bis 590 mg zu ergeben, die in eine Hartgelatinekapsel der Größe O gefüllt wird.

BEISPIEL 17

HIV-Integrase-Assay: Durch rekombinante Integrase katalysierter Strangtransfer

[0124] Assays für die Strangtransferaktivität von Integrase wurden gemäß Wolfe, A.L. et al., J. Virol. 1996, 70: 1424–1432, für rekombinante Integrase durchgeführt, außer dass: (i) die Assays vorher zusammengesetzte Integrase-Strangtransfer-Komplexe verwendeten; (ii) die Strangtransferreaktion in Gegenwart von Inhibitor in 2,5 mM MgCl_2 unter Verwendung von 0,5 bis 5 nM eines mit 3'-FITC markierten Ziel-DNA-Substrats durchgeführt wurde (SEQU.-ID. NR.: 1 und SEQU. ID. NR.: 2).

5' TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT fitc 3'

3' fitc ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA 5';

und (iii) die Strangtransferprodukte mittels eines alkaliphosphatasekonjugierten Anti-FITC-Antikörpers und eines chemoluminszierenden Alkaliphosphatasesubstrats erfasst wurden. Repräsentative Verbindungen, die in dem Integraseassay getestet wurden, wiesen IC_{50} -Werte von weniger als etwa 100 Mikromolar auf.

[0125] Eine weitere Beschreibung der Durchführung des Assays unter Verwendung von vorher zusammengesetzten Komplexen findet sich bei Hazuda et al., J. Virol 1997, 71: 7005–7011; Hazuda et al., Drug Design and Discovery 1997, 15: 17–24; und Hazuda et al., Science 2000, 287: 646–650.

BEISPIEL 18

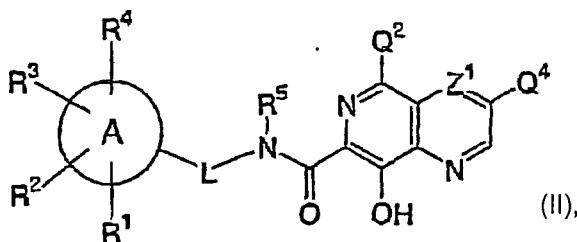
Assay zur Inhibierung der HIV-Replikation

[0126] Assays zur Inhibierung von akuter HIV-Infektion von T-Lymphzellen wurden gemäß Vacca, J.P. et al., (1994), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 4096, durchgeführt. Repräsentative Verbindungen, die bei dem vorliegenden Assay getestet wurden, wiesen IC_{95} -Werte von weniger als etwa 20 Mikromolar auf.

[0127] Während die obige Beschreibung die Prinzipien der vorliegenden Erfindung lehrt und für Veranschaulichungszwecke Beispiele angegeben sind, umfasst die Praxis der Erfindung alle üblichen Variationen, Adaptationen und/oder Modifizierungen, die in den Umfang der folgenden Ansprüche fallen.

Patentansprüche

1. Eine Verbindung der Formel (II):



wobei

A ist

(i) ein 4- bis 7-gliedriger gesättigter oder ungesättigter monocyclischer Heterocyclus, der 1 bis 4 Stickstoffatome, null bis 2 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff und Schwefel, und als Rest Kohlenstoffatome enthält, wobei wenigstens eines der Ringatome Kohlenstoff ist,

(ii) ein 7- bis 11-gliedriger kondensierter bicyclischer Heterocyclus, wobei jeder Ring davon gesättigt oder ungesättigt ist, wobei der kondensierte bicyclische Heterocyclus 1 bis 6 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und als Rest Kohlenstoffatome enthält, wobei wenigstens zwei der Ringatome Kohlenstoff sind, oder

(iii) ein 11- bis 15-gliedriger kondensierter tricyclischer Heterocyclus, wobei jeder Ring davon gesättigt oder ungesättigt ist, wobei der kondensierte tricyclische Heterocyclus 1 bis 6 Stickstoffatome, null bis 3 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff und Schwefel, und als Rest Kohlenstoffatome enthält, wobei wenigstens drei der Ringatome Kohlenstoff sind,

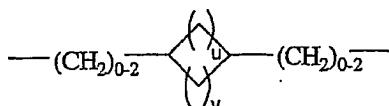
L ist

(i) eine Einfachbindung,

(ii) $-(CH_2)_{1-3}-$, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $-OH$, $-C_{1-4}-Alkyl$, $-O-C_{1-4}-Alkyl$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2-Phenyl$, Phenyl, Benzyl, $-(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH(OH)-Phenyl$ und $-CH(NH_2)-Phenyl$,

(iii) $-(CH_2)_{0-1}-CH=CH-(CH_2)-$, das gegebenenfalls substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, $-OH$, $-C_{1-4}-Alkyl$ und $-O-C_{1-4}-Alkyl$, oder

(iv)



wobei u und v jeweils ganze Zahlen mit einem Wert von 0 bis 4 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe aus $u + v$ 1, 2, 3 oder 4 ist,

$Z^1 N$ oder $C-Q^3$ ist,

Q^2 ist

(1) $-H$,

(2) $-C_{1-4}-Alkyl$,

- (3) $-C_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$,
- (4) $-O-C_{1-4}\text{-Alkyl}$,
- (5) $-O-C_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$,
- (6) Halogen,
- (7) $-\text{CN}$,
- (8) $-C_{1-4}\text{-Alkyl-OR}^a$,
- (9) $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$,
- (10) $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CO}_2\text{R}^a$
- (11) $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^a$,
- (12) $-\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (13) $-C_{1-4}\text{-Alkyl-N}(\text{R}^a)_2$,
- (14) $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (15) $-\text{SO}_2\text{R}^a$,
- (16) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^a$,
- (17) $-C_{2-3}\text{-Alkynyl}$,
- (18) $-C\equiv\text{C-CH}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (19) $-C\equiv\text{C-CH}_2\text{OR}^a$,
- (20) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{-C}_{1-4}\text{-Alkyl-SR}^a$,
- (21) $-\text{N}(\text{R}^2)\text{-C}_{1-4}\text{-Alkyl-OR}^a$,
- (22) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{-C}_{1-4}\text{-Alkyl-N}(\text{R}^a)_2$,
- (23) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{-C}_{1-4}\text{-Alkyl-N}(\text{R}^a)\text{-C}(\text{R}^a)=\text{O}$,
- (24) $-\text{R}^k$,
- (25) $-C_{1-4}\text{-Alkyl}$, substituiert mit R^k ,
- (26) $-C_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$, substituiert mit R^k ,
- (27) $-C_{2-5}\text{-Alkenyl-R}^k$,
- (28) $-C_{2-5}\text{-Alkynyl-R}^k$,
- (29) $-\text{O-R}^k$,
- (30) $-\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl-R}^k$,
- (31) $-\text{S}(\text{O})_n\text{-R}^k$,
- (32) $-\text{N}(\text{R}^c)\text{-R}^k$,
- (33) $-\text{N}(\text{R}^c)\text{-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$, substituiert mit einer oder zwei R^k -Gruppen,
- (34) $-\text{N}(\text{R}^c)\text{-C}_{1-4}\text{-Alkyl-OR}^k$,
- (35) $-\text{C}(=\text{O})\text{N-C}_{1-4}\text{-Alkyl-R}^k$,
- (36) $-C\equiv\text{C-CH}_2\text{SR}^a$ oder
- (37) $-C\equiv\text{C-CH}_2\text{SO}_2\text{R}^a$,

Q^3 ist

- (1) $-\text{H}$,
- (2) $-C_{1-4}\text{-Alkyl}$,
- (3) $-C_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$,
- (4) $-O-C_{1-4}\text{-Alkyl}$,
- (5) $-O-C_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$,
- (6) Halogen, ausgewählt aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ und $-\text{Br}$,
- (7) $-\text{CN}$,
- (8) $-C_{1-4}\text{-Alkyl-OR}^a$ oder
- (9) $-C_{1-4}\text{-Alkyl}$, substituiert mit R^k ,

Q^4 ist:

- (1) $-\text{H}$,
- (2) $-C_{1-4}\text{-Alkyl}$,
- (3) $-C_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$,
- (4) $-O-C_{1-4}\text{-Alkyl}$,
- (5) $-O-C_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$,
- (6) Halogen, ausgewählt aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ und $-\text{Br}$,
- (7) $-\text{CN}$,
- (8) $-C_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^a$,
- (9) $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ oder
- (10) $-C_{1-6}\text{-Alkyl-N}(\text{R}^a)_2$,

R^1 und R^2 jeweils unabhängig sind:

- (1) $-\text{H}$,
- (2) $-C_{1-4}\text{-Alkyl}$,
- (3) $-C_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$,

- (4) -O-C₁₋₄-Alkyl,
- (5) -O-C₁₋₄-Fluoralkyl,
- (6) -OH,
- (7) Halogen,
- (8) -CN,
- (9) -C₁₋₄-Alkyl-OR^a,
- (10) -(CH₂)₀₋₂C(=O)R^a,
- (11) -(CH₂)₀₋₂CO₂R^a,
- (12) -(CH₂)₀₋₂SR^a,
- (13) -N(R^a)₂,
- (14) -C₁₋₄-Alkyl-N(R^a)₂,
- (15) -(CH₂)₀₋₂C(=O)N(R^a)₂,
- (16) -C₁₋₄-Alkyl-N(R^a)-C(R^a)=O,
- (17) -SO₂R^a,
- (18) -N(R^a)SO₂R^a,
- (19) -O-C₁₋₄-Alkyl-OR^a,
- (20) -O-C₁₋₄-Alkyl-SR^a,
- (21) -O-C₁₋₄-Alkyl-NH-CO₂R^a,
- (22) -O-C₂₋₄-Alkyl-N(R₃)₂,
- (23) -N(R^a)-C₁₋₄-Alkyl-SR^a,
- (24) -N(R^a)-C₁₋₄-Alkyl-OR^a,
- (25) -N(R^a)-C₁₋₄-Alkyl-N(R^a)₂,
- (26) -N(R^a)-C₁₋₄-Alkyl-N(R^a)-C(R^a)=O,
- (27) -R^k,
- (28) -C₁₋₄-Alkyl, substituiert mit 1 oder 2 R^k-Gruppen,
- (29) -C₁₋₄-Fluoralkyl, substituiert mit 1 oder 2 R^k-Gruppen,
- (30) -O-R^k,
- (31) -O-C₁₋₄-Alkyl-R^k,
- (32) -S(O)_n-R^k,
- (33) -S(O)_n-C₁₋₄Alkyl-R^k,
- (34) -O-C₁₋₄-Alkyl-OR^k,
- (35) -O-C₁₋₄-Alkyl-O-C₁₋₄-alkyl-R^k,
- (36) -O-C₁₋₄-Alkyl-SR^k oder
- (37) -C₀₋₄-Alkyl-N(R^b)(R^k),

R³ und R⁴ jeweils unabhängig sind:

- (1) -H,
- (2) Halogen,
- (3) -CN,
- (4) -OH,
- (5) C₁₋₄-Alkyl,
- (6) C₁₋₄-Fluoralkyl,
- (7) -O-C₁₋₄-Alkyl,
- (8) -O-C₁₋₄-Fluoralkyl,
- (9) -C₁₋₄-Alkyl-OR^a,
- (10) -O-C₁₋₄-Alkyl-OR^a,
- (11) -O-C₁₋₄-Alkyl-SR^a,
- (12) -O-C₁₋₄-Alkyl-NH-CO₂R^a oder
- (13) -O-C₂₋₄-Alkyl-N(R^a)₂,

R⁵ ist

- (1) -H,
- (2) -C₁₋₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, -O-C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Fluoralkyl, -N(R^a)₂ und -CO₂R^a,
- (3) Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Fluoralkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Fluoralkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl, -CN und -OH, oder
- (4) -C₁₋₄-Alkyl, substituiert mit Phenyl,

jedes R^a unabhängig -H oder -C₁₋₄-Alkyl ist,

jedes R^b unabhängig ist:

- (1) -H,
- (2) -C₁₋₄-Alkyl,
- (3) -C₁₋₄-Fluoralkyl,

- (4) $-R^k$,
- (5) $-C_{1-4}-$ Alkyl- R^k ,
- (6) $S(O)_nR^k$ oder
- (7) $-C(=O)-R^k$,

jedes R^c unabhängig ist:

- (1) -H,
- (2) $-C_{1-4}-$ Alkyl,
- (3) $-C_{1-4}-$ Alkyl, substituiert mit $-N(R^a)_2$, oder

(4) $-C_{1-4}-$ Alkylphenyl, wobei das Phenyl gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C_{1-4} Alkyl, C_{1-4} -Fluoralkyl, $-O-C_{1-4}-$ Alkyl, $-O-C_{1-4}$ -Fluoralkyl, $-S-C_{1-4}-$ Alkyl, -CN und -OH,

jedes R^k unabhängig ist:

(1) Aryl, ausgewählt aus Phenyl und Naphthyl, wobei Aryl unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen,
- (b) $C_{1-6}-$ Alkyl,
- (c) $C_{1-6}-$ Fluoralkyl,
- (d) $-O-C_{1-6}-$ Alkyl,
- (e) $-O-C_{1-6}-$ Fluoralkyl,
- (f) Phenyl,
- (g) $-S-C_{1-6}-$ Alkyl,
- (h) -CN,
- (i) -OH,

(j) Phenoxy, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (i) Halogen,
- (ii) $C_{1-6}-$ Alkyl,
- (iii) $C_{1-6}-$ Fluoralkyl und
- (iv) -OH,
- (k) $-N(R^a)_2$,
- (l) $-C_{1-6}-$ Alkyl- $N(R^a)_2$,
- (m) $-R^t$,
- (p) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$ und
- (q) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,

(2) $-C_{3-7}-$ Cycloalkyl, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen,
- (b) $C_{1-6}-$ Alkyl,
- (c) $-O-C_{1-6}-$ Alkyl,
- (d) $C_{1-6}-$ Fluoralkyl,
- (e) $-O-C_{1-6}-$ Fluoralkyl,
- (f) -CN,
- (h) Phenyl und
- (j) -OH,

(3) $-C_{3-7}-$ Cycloalkyl, kondensiert mit einem Phenylring, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen,
- (b) $C_{1-6}-$ Alkyl,
- (c) $-O-C_{1-6}-$ Alkyl,
- (d) $C_{1-6}-$ Fluoralkyl,
- (e) $-O-C_{1-6}-$ Fluoralkyl,
- (f) -CN und
- (g) -OH,

(4) ein 5- oder 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, der 1 bis 4 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei der heteroaromatische Ring am Stickstoff oder Kohlenstoff unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen,
- (b) $C_{1-6}-$ Alkyl,
- (c) $C_{1-6}-$ Fluoralkyl,
- (d) $-O-C_{1-6}-$ Alkyl,
- (e) $-O-C_{1-6}-$ Fluoralkyl,
- (f) Phenyl,

(g) -S-C₁₋₆-Alkyl,

(h) -CN,

(i) -OH,

(j) Phenoxy, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(i) Halogen,

(ii) C₁₋₆-Alkyl,(iii) C₁₋₆-Fluoralkyl und

(iv) -OH,

(k) -N(R^a)₂,(l) -C₁₋₆-Alkyl-N(R^a)₂,(m) -R^t,

(n) Oxo,

(o) -(CH₂)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂ und(p) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^a,

(5) ein 5- oder 6-gliedriger gesättigter heterocyclischer Ring, der 1 oder 2 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei der heterocyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(a) Halogen,

(b) C₁₋₆-Alkyl,(c) -O-C₁₋₆-Alkyl,(d) C₁₋₆-Fluoralkyl,(e) -O-C₁₋₆-Fluoralkyl,

(f) -CN,

(g) Oxo,

(h) Phenyl,

(i) Benzyl,

(j) Phenylethyl,

(k) -OH,

(l) -(CH₂)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂,(m) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^a,(n) -N(R^a)-C(=O)R^a,(o) -N(R^a)-C(=O)OR^a,(p) -(CH₂)₁₋₃N(R^a)-C(=O)R^a,(q) -N(R^a)₂,(r) -(CH₂)₁₋₃N(R^a)₂,(s) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^t,(l) -R^t,(u) -N(R^a)R^t und(v) -(CH₂)₁₋₃R^t, oder

(6) ein 8- bis 10-gliedriger heterobicyclischer Ring, der 1 bis 4 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei der heterobicyclische Ring gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(a) Halogen,

(b) C₁₋₆-Alkyl,(c) -O-C₁₋₆-Alkyl,(d) C₁₋₆-Fluoralkyl,(e) -O-C₁₋₆-Fluoralkyl,

(f) -CN,

(g) =O und

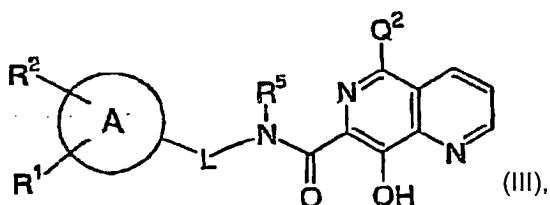
(h) -OH,

R^t Naphthyl oder ein 5- oder 6-gliedriger heteromonocyclischer Ring ist, der 1 bis 4 Stickstoffatome enthält, wobei der heteromonocyclische Ring gesättigt oder ungesättigt ist, und wobei das Naphthyl oder der heteromonocyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Oxo, C₁₋₄-Alkyl und -O-C₁₋₄-Alkyl, und

n eine ganze Zahl gleich 0, 1 oder 2 ist,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

2. Die Verbindung gemäß Anspruch 1, die eine Verbindung der Formel (III) ist:



wobei

L ist

- (i) eine Einfachbindung oder
- (ii) $-(CH_2)_{1-3}-$, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $-OH$, Methyl, Ethyl, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2$ Phenyl, Phenyl, Benzyl, $-(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH(OH)-$ Phenyl und $-CH(NH_2)-$ Phenyl,
- Q² ist
 - (1) $-H$,
 - (2) Methyl,
 - (3) Ethyl,
 - (4) CF_3 ,
 - (5) Methoxy,
 - (6) Eethoxy,
 - (7) $-OCF_3$,
 - (8) Halogen, ausgewählt aus $-F$, $-Cl$ und $-Br$,
 - (9) $-CN$,
 - (10) $-CH_2OH$,
 - (11) $-CH_2OCH_3$,
 - (12) $-(CH_2)_{0-2}CO_2CH_3$,
 - (13) SR^a ,
 - (14) $-N(R^a)_2$,
 - (15) $-SO_2R^a$,
 - (16) $-C\equiv C-CH_2OR^a$,
 - (17) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-3}SR^a$,
 - (18) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-3}OR^a$,
 - (19) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,
 - (20) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-3}N(R^a)-C(R^a)=O$,
 - (21) $-R^k$,
 - (22) $-(CH_2)_{1-4}R^k$
 - (23) $-C\equiv C-CH_2R^k$,
 - (24) $-O-R^k$,
 - (25) $-S-R^k$,
 - (26) $-SO_2-R^k$,
 - (27) $-N(R^c)-R^k$,
 - (28) $-N(R^c)-(CH_2)_{1-4}H$, substituiert mit einer oder zwei R^k -Gruppen,
 - (29) $-N(R^c)-(CH_2)_{1-4}OR^k$,
 - (30) $-C(=O)N-(CH_2)_{1-4}R^k$,
 - (31) $-C\equiv C-CH_2SR^a$ oder
 - (32) $-C\equiv C-CH_2SO_2R^a$,

R¹ und R² jeweils unabhängig sind:

- (1) $-H$,
- (2) Methyl,
- (3) Ethyl,
- (4) CF_3 ,
- (5) Methoxy,
- (6) Eethoxy,
- (7) $-OCF_3$,
- (8) Halogen, ausgewählt aus $-F$, $-Cl$ und $-Br$,
- (9) $-CN$,
- (10) $-CH_2OR^a$,
- (11) $-CO_2R^a$,
- (12) SR^a ,
- (13) $-N(R^a)_2$,

- (14) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,
- (15) $-SO_2R^a$,
- (16) $-(CH_2)_{1-2}N(R^a)-C(R^a)=O$,
- (17) $-R^k$,
- (18) $-(CH_2)_{1-3}H$, substituiert mit 1 oder 2 R^k -Gruppen,
- (19) $-O-R^k$ oder
- (20) $-O-(CH_2)_{1-3}R^k$

R^5 ist

- (1) $-H$,
- (2) Methyl,
- (3) $-(CH_2)_{1-2}N(R^a)_2$,
- (4) $-(CH_2)_{1-2}CO_2CH_3$ oder
- (5) $-(CH_2)_{1-2}CO_2CH_2CH_3$,
- (6) Phenyl oder
- (7) Benzyl,

jedes R^a unabhängig $-H$ oder $-C_{1-4}$ -Alkyl ist,

jedes R^c unabhängig $-H$, $-C_{1-4}$ -Alkyl oder $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$ ist,

jedes R^k unabhängig ist:

(1) Phenyl, unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen, ausgewählt aus $-F$, $-Cl$ und $-Br$,
- (b) Methyl,
- (c) $-CF_3$,
- (d) Methoxy,
- (e) $-OCF_3$,
- (f) Phenyl,
- (g) $-S-CH_3$,
- (h) $-CN$,
- (i) $-OH$,

(j) Phenoxy, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (i) Halogen, ausgewählt aus $-F$, $-Cl$ und $-Br$,
- (ii) Methyl,
- (iii) $-CF_3$ und
- (iv) $-OH$,
- (k) $-N(R^a)_2$,
- (l) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,
- (m) $-R^t$,
- (p) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$ und
- (q) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$

(2) $-C_{3-6}$ -Cycloalkyl, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus

- (a) Halogen, ausgewählt aus $-F$, $-Cl$ und $-Br$,
- (b) Methyl,
- (c) $-CF_3$,
- (d) Methoxy,
- (e) $-OCF_3$,
- (f) $-CN$,
- (h) Phenyl und
- (j) $-OH$,

(3) ein 5- oder 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, ausgewählt aus Thienyl, Pyridyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furanyl und Pyridazinyl, wobei der heteroaromatische Ring am Stickstoff oder Kohlenstoff unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen, ausgewählt aus $-F$, $-Cl$ und $-Br$,
- (b) Methyl,
- (c) $-CF_3$,
- (d) Methoxy,
- (e) $-OCF_3$,
- (f) Phenyl,
- (g) $-S-C_{1-6}$ -Alkyl,
- (h) $-CN$,
- (i) $-OH$,

(j) Phenoxy, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(i) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,

(ii) Methyl,

(iii) $-CF_3$ und

(iv) -OH,

(k) $-N(R^a)_2$,

(l) $-C_{1-6}-Alkyl-N(R^a)_2$,

(m) $-R^t$,

(n) Oxo,

(o) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$ und

(p) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,

(4) ein 5- oder 6-gliedriger gesättigter heterocyclischer Ring, ausgewählt aus Piperidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl, Isothiazolidinyl, Oxazolidinyl, Isoxazolidinyl, Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrofuran- und Pyrazolidinyl, wobei der heterocyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(a) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,

(b) Methyl,

(c) $-CF_3$,

(d) Methoxy,

(e) $-OCF_3$,

(f) -CN,

(g) =O,

(h) Phenyl,

(i) Benzyl,

(j) Phenylethyl,

(k) -OH,

(l) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$,

(m) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,

(n) $N(R^a)-C(=O)R^a$,

(o) $N(R^a)-C(=O)OR^a$,

(p) $(CH_2)_{1-3}N(R^a)-C(=O)R^a$,

(q) $N(R^a)_2$,

(r) $(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,

(s) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^t$,

(t) $-R^t$,

(u) $-N(R^a)R^t$ und

(v) $-(CH_2)_{1-3}R^t$, und

(5) ein 8- bis 10-gliedriger heterobicyclischer Ring, ausgewählt aus Indolyl, Benzotriazolyl, Benzoimidazolyl, Imidazo[4,5-b]pyridinyl, Dihydroimidazo[4,5-b]pyridinyl, Pyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Dihydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Pyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Octahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Isoindolyl, Indazolyl, Indolinyl, Isoindolinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxaliny, Chinazolinyl, Cinnolinyl, Chromanyl und Isochromanyl, wobei der bicyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(a) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,

(b) Methyl,

(c) $-CF_3$,

(d) Methoxy,

(e) $-OCF_3$,

(f) -CN,

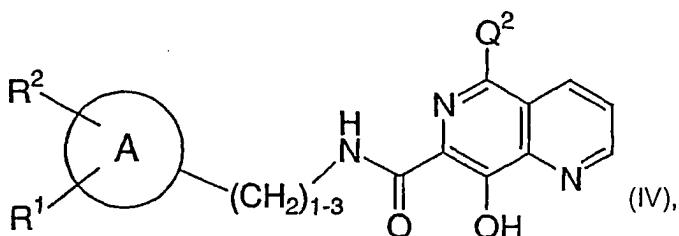
(g) =O und

(h) -OH,

R^t ausgewählt ist aus Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Imidazolinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Pyridazinyl, wobei jedes davon unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus -F, -Cl, -Br, Oxo, Methyl und Methoxy,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

3. Die Verbindung gemäß Anspruch 2, die eine Verbindung der Formel (IV) ist:



wobei

A ist

- (i) ein monocyclischer Heterocyclus, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazidinyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Imidazolinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiazolidinyl, Isothiazolidinyl und Morpholinyl,
- (ii) ein kondensierter bicyclischer Heterocyclus, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Indolyl, Isoindolyl, Phthalazinyl, Purinyl, Chinoxaliny, Chinazolinyl, Cinnolinyl, 1,6-Naphthyridinyl, 1,8-Naphthyridinyl, Benzimidazolyl, Chinoliny, Isochinolinyl, Indazolyl, Dihydroindolyl, Dihydroisoindolyl, Tetrahydrochinolyl, Tetrahydroisochinolyl, Imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 2,3-Dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, Benzazepinyl, Dihydrobenzazepinyl, Benzodiazepinyl, Dihydrobenzodiazepinyl, Tetrahydrobenzodiazepinyl und Benzothiazolyl, oder
- (iii) ein kondensierter tricyclischer Heterocyclus, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Phenothiazinyl, Carbazolyl, beta-Carbolinyl, Tetrahydro-beta-carbolinyl, Acridinyl, Phenazinyl und Phenoxazinyl,

jedes R^k unabhängig ist:

(1) Phenyl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
- (b) Methyl,
- (c) -CF₃,
- (d) Methoxy,
- (e) -OCF₃,
- (f) Phenyl,
- (g) -S-CH₃,
- (h) -CN,
- (i) -OH,
- (j) Phenoxy,
- (k) -N(R^a)₂,
- (l) -(CH₂)₁₋₃N(R^a)₂,
- (m) -R^t,
- (p) -(CH₂)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂ und
- (q) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^a,
- (2) -O₃₋₆-Cycloalkyl,

(3) ein 5- oder 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, ausgewählt aus Thienyl, Pyridyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Triazolyl und Tetrazolyl, wobei der heteroaromatische Ring am Stickstoff oder Kohlenstoff unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(a) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,

- (b) Methyl,
- (c) -CF₃,
- (d) Methoxy,
- (e) -OCF₃,
- (f) -S-C₁₋₆-Alkyl,
- (g) -CN,
- (h) -OH,
- (i) -N(R^a)₂,
- (j) -C₁₋₆-Alkyl-N(R^a)₂,
- (k) -R^t,
- (l) Oxo,
- (m) -(CH₂)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂ und
- (n) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^a,

(4) ein 5- oder 6-gliedriger gesättigter heterocyclischer Ring, ausgewählt aus Piperidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl, Isothiazolidinyl, Oxazolidinyl, Isooxazolidinyl, Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl und Piperazinyl, wobei der heterocyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
- (b) Methyl,
- (c) -CF₃,
- (d) Methoxy,
- (e) -OCF₃,
- (f) -CN,
- (g) =O,
- (h) Phenyl,
- (i) Benzyl,
- (j) Phenylethyl,
- (k) -OH,
- (l) -(CH₂)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂,
- (m) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^a,
- (n) N(R^a)-C(=O)R^a,
- (o) N(R^a)-C(=O)OR^a,
- (p) (CH₂)₁₋₃N(R^a)-C(=O)R^a,
- (q) N(R^a)₂,
- (r) (CH₂)₁₋₃N(R^a)₂,
- (s) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^t,
- (t) -R^t,
- (u) -N(R^a)R^t und
- (v) -(CH₂)₁₋₃R^t, und

(5) ein 8- bis 10-gliedriger heterobicyclischer Ring, ausgewählt aus Indolyl, Imidazo[4,5-b]pyridinyl, Dihydroimidazo[4,5-b]pyridinyl, Pyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Dihydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Pyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Octahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Isoindolyl, Indazolyl, Indoliny, Isoindolinyl, Chinoliny, Isochinolinyl, Chinoxalinyl und Chinazolinyl, wobei der bicyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
- (b) Methyl,
- (c) -CF₃,
- (d) Methoxy,
- (e) -OCF₃,
- (f) -CN,
- (g) =O und
- (h) -OH, und

R^t ausgewählt ist aus Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Imidazolinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Pyridazinyl, wobei jedes davon unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus -F, -Cl, -Br, Oxo, Methyl und Methoxy,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

4. Die Verbindung gemäß Anspruch 3, wobei

A ist

- (i) ein monocyclischer Heterocyclus, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiazolidinyl und Morpholinyl,
- (ii) ein kondensierter bicyclischer Heterocyclus, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Indolyl, Isoindolyl, Phthalazinyl, Benzimidazolyl, Chinoliny, Isochinolinyl, Dihydroindolyl, Dihydroisoindolyl, Tetrahydrochinolyl, Tetrahydroisochinolyl, Imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 2,3-Dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, Benzazepinyl, Dihydrobenzazepinyl, Benzodiazepinyl, Dihydrobenzodiazepinyl, Benzothiazolyl und Tetrahydrobenzodiazepinyl, oder
- (iii) ein kondensierter tricyclischer Heterocyclus, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Phenothiazinyl, beta-Carbolinyl und Tetrahydro-beta-carbolinyl, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

5. Die Verbindung gemäß Anspruch 4, wobei A ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Indolyl, Phenothiazinyl, Benzimidazolyl, Phthalazinyl und Dihydroimidazothiazolyl, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

6. Die Verbindung gemäß Anspruch 4, wobei A Indolyl ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz da-

von.

7. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, die eine Verbindung ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus

2-({[(8-Hydroxy-1,6-naphthyridin-7-yl)carbonyl]amino}methyl)-1H-benzimidazol,
 8-Hydroxy-N-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-1,6-naphthyridin-7-carboxamid,
 N-{2-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}-8-hydroxy-1,6-naphthyridin-7-carboxamid,
 8-Hydroxy-N-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)methyl]-1,6-naphthyridin-7-carboxamid,
 8-Hydroxy-N-[2-(10H-phenothiazin-10-yl)ethyl]-1,6-naphthyridin-7-carboxamid,
 8-Hydroxy-N-[2-(2-methyl-1-phenyl-1H-indol-3-yl)ethyl]-1,6-naphthyridin-7-carboxamid,
 8-Hydroxy-N-(1H-indol-6-ylmethyl)-1,6-naphthyridin-7-carboxamid,
 8-Hydroxy-N-(1H-indol-2-ylmethyl)-1,6-naphthyridin-7-carboxamid,
 8-Hydroxy-N-[(4-oxo-3,4-dihydropthalazin-1-yl)methyl]-1,6-naphthyridin-7-carboxamid,
 tert.-Butyl-3-({[(8-hydroxy-1,6-naphthyridin-7-yl)carbonyl]amino}methyl)-1H-indol-1-carboxylat,
 8-Hydroxy-N-(1H-indol-3-ylmethyl)-1,6-naphthyridin-7-carboxamid,
 6-({[(8-Hydroxy-1,6-naphthyridin-7-yl)carbonyl]amino}methyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol,
 8-Hydroxy-N-(4-pyridinylmethyl)[1,6]naphthyridin-7-carboxamid,
 8-Hydroxy-N-(2-pyridinylmethyl)[1,6]naphthyridin-7-carboxamid,
 und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

8. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

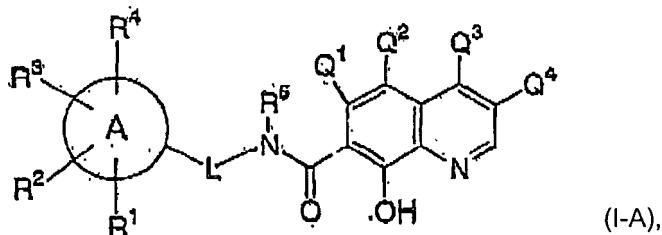
9. Eine Verbindung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen Körpers.

10. Verwendung einer Verbindung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur HIV-Inhibierung, zur Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion oder zur Behandlung oder Verzögerung des Ausbruchs von AIDS.

11. Eine zur Inhibierung von HIV-Integrase, zur Behandlung oder Prävention einer HIV-Infektion oder zur Prävention, Behandlung oder Verzögerung des Ausbruchs von AIDS geeignete Kombination, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon und eine therapeutisch wirksame Menge eines Mittels zur Behandlung von HIV-Infektion/AIDS, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus HIV/AIDS-Antivirusmitteln, Immunmodulatoren und Antiinfektiva, ist.

12. Die Kombination gemäß Anspruch 11, wobei das Mittel zur Behandlung von HIV-Infektion/AIDS ein Antivirusmittel ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus HIV-Protease-Inhibitoren, Nukleosid-HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und Nukleosid-HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren.

13. Verwendung einer Verbindung der Formel (I-A):



wobei A ein Heterocyclus ist,

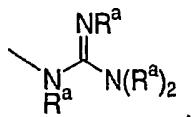
A durch R¹, R², R³ und R⁴ substituiert ist,

L ein Linker ist, der ein Ringatom von A mit dem Stickstoff des -N(R⁵)-Restes verknüpft, wobei L ist

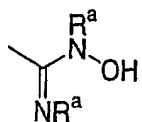
- (i) eine Einfachbindung,
- (ii) -(C₁₋₆-Alkyl)-,
- (iii) -(C₂₋₆-Alkenyl)-,
- (iv) -(C₀₋₆-Alkyl)-(C₃₋₆-cycloalkyl)-(C₀₋₆-alkyl)- oder

(v) $-(C_{0-6}\text{-Alkyl})\text{-M-}(C_{0-6}\text{-alkyl})$ -, wobei M $\text{-N}(R^a)\text{-}$, -OC(=O) - oder -C(=O)O- ist, wobei das Alkenyl in (iii) und die Alkyle in (ii), (iv) und (v) unabhängig und gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2 oder 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, -OH , $\text{-C}_{1-6}\text{ Alkyl}$, $\text{-O-C}_{1-6}\text{ Alkyl}$, $\text{-CO}_2\text{R}^a$, $\text{-CO}_2\text{(CH}_2\text{)}_{1-2}\text{R}^k$, $\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^a$, -R^k , $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-2}\text{R}^k$, $\text{-CH(OR}^a\text{)-R}^k$ und $\text{-CH(N(R}^a\text{)}_2\text{-R}^k$, Q^1 , Q^2 , Q^3 und Q^4 jeweils unabhängig sind

- (1) -H ,
- (2) $\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$,
- (3) $\text{-C}_{1-6}\text{-Halogenalkyl}$,
- (4) $\text{-O-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$,
- (5) $\text{-O-C}_{1-6}\text{-Halogenalkyl}$,
- (6) Halogen,
- (7) -CN ,
- (8) $\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^a$,
- (9) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-C(=O)R}^a$,
- (10) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-CO}_2\text{R}^a$,
- (11) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-SR}^a$,
- (12) $\text{-N(R}^a\text{)}_2$,
- (13) $\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)}_2$,
- (14) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-C(=O)N(R}_3\text{)}_2$,
- (15) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-G-C}_{1-6}\text{-alkyl-C(=O)N(R}^a\text{)}_2$, wobei G O, S, $\text{N}(R^a)$ oder $\text{N}(SO_2R^a)$ ist,
- (16) $\text{-N(R}^a\text{)-C(R}^a\text{)=O}$,
- (17) $\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)-C(R}^a\text{)=O}$,
- (18) $\text{-C(=O)-N(R}^a\text{)-C}_{1-6}\text{-Alkyl-[C(=O)]}_{0-1}\text{-N(R}^a\text{)}_2$,
- (19) $\text{-C(=O)-N(R}^a\text{)-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, substituiert mit 1 oder 2 -OR^a ,
- (20) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-SO}_2\text{R}^a$,
- (21) $\text{-C}_{0-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)SO}_2\text{R}^a$,
- (22) $\text{-C}_{2-6}\text{-Alkenyl}$,
- (23) $\text{-C}_{2-6}\text{-Alkenyl-C(=O)-N(R}^a\text{)}_2$,
- (24) -C2-5-Alkinyl ,
- (25) $\text{-C}_{2-5}\text{ Alkinyl-CH}_2\text{N(R}^a\text{)}_2$,
- (26) $\text{-C}_{2-5}\text{ Alkinyl-CH}_2\text{OR}^a$,
- (27) $\text{-C}_{2-5}\text{ Alkinyl-CH}_2\text{S(O)}_n\text{-R}^a$ oder
- (28)



(29)



- (30) $\text{-C(=NR}^a\text{)-N(R}^a\text{)}_2$,
- (31) $\text{-N(R}^a\text{)-C}_{1-6}\text{-Alkyl-S(O)}_n\text{R}^a$,
- (32) $\text{-N(R}^a\text{)-C}_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^a$,
- (33) $\text{-N(R}^a\text{)-C}_{1-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)}_2$,
- (34) $\text{-N(R}^a\text{)-C}_{1-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)-C(R}^a\text{)=O}$,
- (35) $\text{-N(R}^a\text{)-C}_{0-6}\text{-Alkyl-[C(=O)]}_{1-2}\text{-N(R}^a\text{)}_2$,
- (36) $\text{-N(R}^a\text{)-C}_{1-6}\text{-Alkyl-CO}_2\text{R}^a$,
- (37) $\text{-N(R}^a\text{)C(=O)N(R}^a\text{)-C}_{1-6}\text{-Alkyl-C(=O)N(R}^a\text{)}_2$,
- (38) $\text{-N(R}^a\text{)C(=O)-C}_{1-6}\text{-Alkyl-N(R}^a\text{)}_2$,
- (39) $\text{-N(R}^a\text{)-SO}_2\text{-N(R}^a\text{)}_2$,
- (40) -R^k ,
- (41) $\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, substituiert mit R^k ,
- (42) $\text{-C}_{1-6}\text{-Halogenalkyl}$, substituiert mit R^k ,
- (43) $\text{-C}_{2-5}\text{-Alkenyl-R}^k$,

- (44) $-C_{2-5}\text{-Alkinyl-}R^k$,
- (45) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-}O\text{-}R^k$,
- (46) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-}O\text{-}C_{1-6}\text{-alkyl-}R^k$,
- (47) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-}S(O)_n\text{-}R^k$,
- (48) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-}S(O)_n\text{-}C_{1-6}\text{-alkyl-}R^k$,
- (49) $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl-}OR^k$,
- (50) $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl-}O\text{-}C_{1-6}\text{-alkyl-}R^k$,
- (51) $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl-}S(O)_nR^k$,
- (52) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-}N(R^c)\text{-}R^k$,
- (53) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-}N(R^c)\text{-}C_{1-6}\text{-alkyl}$, substituiert mit einer oder zwei R^k -Gruppen,
- (54) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-}N(R^c)\text{-}C_{1-6}\text{-alkyl-}OR^k$,
- (55) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-}C(=O)\text{-}R^k$,
- (56) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-}C(=O)N(R^a)\text{-}R^k$,
- (57) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-}N(R^a)C(=O)\text{-}R^k$,
- (58) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-}C(=O)N(R^a)\text{-}C_{1-6}\text{-alkyl-}R^k$ oder
- (59) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-}N(R^a)\text{-}C_{0-6}\text{-alkyl-}S(O)_nR^k$,

R^1 und R^2 jeweils unabhängig sind:

- (1) -H,
- (2) $-C_{1-6}\text{-Alkyl}$,
- (3) $-C_{1-6}\text{-Halogenalkyl}$,
- (4) $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl}$,
- (5) $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Halogenalkyl}$,
- (6) -OH,
- (7) Halogen,
- (8) $-NO_2$,
- (9) -CN,
- (10) $-C_{1-6}\text{ Alkyl-}OR^a$,
- (11) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-}C(=O)R^a$,
- (12) $-C_{0-6}\text{ Alkyl-}CO_2R^a$,
- (13) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-}SR^a$,
- (14) $-N(R^a)_2$,
- (15) $-C_{1-6}\text{-Alkyl-}N(R^a)_2$,
- (16) $-C_{1-6}\text{-Alkyl-}C(=O)N(R^a)_2$,
- (17) $-C_{1-6}\text{-Alkyl-}N(R^a)\text{-}C(R^a)=O$,
- (18) $-SO_2R^a$,
- (19) $-N(R^a)SO_2R^a$,
- (20) $-C_{2-5}\text{-Alkenyl}$,
- (21) $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl-}OR^a$,
- (22) $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl-}SR^a$,
- (23) $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl-}NH\text{-}CO_2R^a$,
- (24) $-O\text{-}C_{2-6}\text{ Alkyl-}N(R^a)_2$,
- (25) $-N(R^a)\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl-}SR^a$,
- (26) $-N(R^a)\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl-}OR^a$,
- (27) $-N(R^a)\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl-}N(R^a)_2$,
- (28) $-N(R^a)\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl-}N(R^a)\text{-}C(R^a)=O$,
- (29) $-R^k$,
- (30) $-C_{1-6}\text{ Alkyl}$, substituiert mit 1 oder 2 R^k -Gruppen,
- (31) $-C_{1-6}\text{-Halogenalkyl}$, substituiert mit 1 oder 2 R^k -Gruppen,
- (32) $-C_{2-5}\text{-Alkenyl-}R^k$,
- (33) $-C_{2-5}\text{-Alkinyl-}R^k$,
- (34) $-O\text{-}R^k$,
- (35) $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl-}R^k$,
- (36) $S(O)_n\text{-}R^k$,
- (37) $-S(O)_n\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl-}R^k$,
- (38) $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl-}OR^k$,
- (39) $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl-}O\text{-}C_{1-6}\text{-alkyl-}R^k$,
- (40) $-O\text{-}C_{1-6}\text{ Alkyl-}S(O)_nR^k$,
- (41) $-C_{1-6}\text{-Alkyl(}OR^b\text{)(}R^k\text{)}$,
- (42) $-C_{1-6}\text{ Alkyl(}OR^b\text{)(-}C_{1-6}\text{-alkyl-}R^k\text{)}$,
- (43) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-}N(R^b)(R^k)$,

(44) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-N}(R^b)(-C_{1-6}\text{-alkyl-}R^k)$,

(45) $-C_{1-6}\text{-Alkyl-S(O)}_n\text{-}R^k$,

(46) $-C_{1-6}\text{-Alkyl-S(O)}_n\text{-}C_{1-6}\text{-alkyl-}R^k$,

(47) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-C(O)-}R^k$ oder

(48) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-C(O)-}C_{1-6}\text{-alkyl-}R^k$,

R^3 und R^4 jeweils unabhängig sind

(1) -H,

(2) Halogen,

(3) -CN,

(4) -NO₂,

(5) -OH,

(6) $C_{1-6}\text{-Alkyl}$,

(7) $C_{1-6}\text{-Halogenalkyl}$,

(8) $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl}$,

(9) $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Halogenalkyl}$,

(10) $-C_{1-6}\text{-Alkyl-}OR^a$,

(11) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-C(=O)}R^a$,

(12) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-CO}_2R^a$,

(13) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-SR}^a$,

(14) $-N(R^a)_2$,

(15) $-C_{1-6}\text{-Alkyl-N}(R^a)_2$,

(16) $-C_{0-6}\text{-Alkyl-C(=O)}N(R^a)_2$,

(17) $-SO_2R^a$,

(18) $-N(R^a)SO_2R^a$,

(19) $-C_{2-5}\text{-Alkenyl}$,

(20) $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl-}OR^a$,

(21) $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl-SR}^a$,

(22) $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl-NH-CO}_2R^a$,

(23) $-O\text{-}C_{2-6}\text{-Alkyl-N}(R^a)_2$ oder

(24) Oxo,

R^5 ist

(1) -H,

(2) $-C_{1-6}\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl}$, $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Halogenalkyl}$, $-N(R^a)_2$ und $-CO_2R^a$,

(3) Aryl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, $C_{1-6}\text{-Alkyl}$, $C_{1-6}\text{-Halogenalkyl}$, $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl}$, $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Halogenalkyl}$, $-S\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl}$, -CN und -OH, oder

(4) $-C_{1-6}\text{-Alkyl}$, substituiert mit R^k ,

jedes R^a unabhängig -H, $-C_{1-6}\text{-Alkyl}$ oder $-C_{1-6}\text{-Halogenalkyl}$ ist,

jedes R^b unabhängig ist:

(1) -H,

(2) $-C_{1-4}\text{-Alkyl}$,

(3) $-C_{1-4}\text{-Halogenalkyl}$,

(4) $-R^k$,

(5) $-C_{2-3}\text{-Alkenyl}$,

(6) $-C_{1-4}\text{-Alkyl-}R^k$,

(7) $-C_{2-3}\text{-Alkenyl-}R^k$,

(8) $-S(O)_n\text{-}R^k$ oder

(9) $-C(O)\text{-}R^k$,

jedes R^c unabhängig ist

(1) -H,

(2) $-C_{1-6}\text{-Alkyl}$,

(3) $-C_{1-6}\text{-Alkyl}$, substituiert mit $-N(R^a)_2$, oder

(4) $-C_{1-4}\text{-Alkylaryl}$, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, $C_{1-6}\text{-Alkyl}$, $C_{1-6}\text{-Halogenalkyl}$, $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl}$, $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Halogenalkyl}$, $-S\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl}$, -CN und -OH, jedes R^k unabhängig Carbocyclus oder Heterocyclus ist, wobei der Carbocyclus und der Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert sind mit 1 bis 5 Substituenten, von denen jeder unabhängig ausgewählt ist aus

(a) Halogen,

(b) $-C_{1-6}\text{-Alkyl}$,

(c) $-C_{1-6}\text{-Halogenalkyl}$,

(d) $-O\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl}$,

- (e) $-O-C_{1-6}-$ Halogenalkyl,
- (f) $-S-C_{1-6}-$ Alkyl,
- (g) -CN,
- (h) -OH,
- (i) Oxo,
- (j) $-C_{0-6}-$ Alkyl- $C(=O)N(R^a)_2$,
- (k) $-C_{0-6}-$ Alkyl- $C(=O)R^a$,
- (l) $-N(R^a)-C(=O)R^a$,
- (m) $-N(R^a)-CO_2R^a$,
- (n) $-C_{1-6}-$ Alkyl- $N(R^a)-C(=O)R^a$,
- (o) $-N(R^a)_2$,
- (p) $-C_{1-6}-$ Alkyl- $N(R^a)_2$,
- (q) $-C_{1-6}-$ Alkyl- OR^a ,
- (r) $-C_{0-6}-$ Alkyl- CO_2R^a ,
- (s) $-C_{0-6}-$ Alkyl- $O-C_{1-6}-$ alkyl- OR^a ,
- (t) $-SO_2R^a$,
- (u) $-SO_2N(R^a)_2$,
- (v) $-C_{0-6}-$ Alkyl- $CO_2-C_{2-5}-$ alkenyl,
- (w) Aryl,
- (x) Aryloxy-,
- (y) $-C_{1-4}-$ Alkyl, substituiert mit Aryl,
- (z) Heteromonocyclus,

(aa) $-C_{1-4}-$ Alkyl, substituiert mit einem Heteromonocyclus,

(bb) Heteromonocyclcarbonyl- $C_{0-6}-$ alkyl- und

(cc) N-Heteromonocycl-N- $C_{1-6}-$ alkylamino-,

wobei die Arylgruppe in (w) Aryl, (x) Aryloxy und (y) $-C_{1-4}-$ Alkyl, substituiert mit Aryl, gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, $C_{1-6}-$ Alkyl, $-O-C_{1-6}-$ Alkyl, $C_{1-6}-$ Alkyl, substituiert mit $N(R^a)_2$, $C_{1-6}-$ Halogenalkyl und OH, und

wobei die Heteromonocyclgruppe in (z) Heteromonocyclus, (aa) $-C_{1-4}-$ Alkyl, substituiert mit Heteromonocyclus, (bb) Heteromonocyclcarbonyl- $C_{0-6}-$ alkyl und (cc) N-Heteromonocycl-N- $C_{1-6}-$ alkylamino- gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, $C_{1-6}-$ Alkyl, $-O-C_{1-6}-$ Alkyl, $C_{1-6}-$ Halogenalkyl, Oxo und -OH, und

jedes n unabhängig eine ganze Zahl gleich 0, 1 oder 2 ist,

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung von HIV, zur Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion oder zur Behandlung oder Verzögerung des Ausbruchs von AIDS.

14. Die Verwendung gemäß Anspruch 13, wobei die Verbindung $N-[2-(1H-Indol-3-yl)ethyl]-8-hydroxychinolin-7-carboxamid$ oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen