



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2007 060 172 A1** 2009.06.25

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2007 060 172.9**

(22) Anmeldetag: **13.12.2007**

(43) Offenlegungstag: **25.06.2009**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/53** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61P 7/00** (2006.01)

**C12N 5/06** (2006.01)

**C12N 5/08** (2006.01)

(71) Anmelder:

**Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen, DE**

(72) Erfinder:

**Siegel, Stephan, Dr., 42105 Wuppertal, DE;**  
**Wilmen, Andreas, Dr., 50676 Köln, DE; Svenstrup,**  
**Niels, Dr., 42553 Velbert, DE; Gnoth, Mark Jean,**  
**Dr., 40822 Mettmann, DE; Heitmeier, Stefan, Dr.,**  
**42489 Wülfrath, DE; Rester, Ulrich, Dr., 42115**  
**Wuppertal, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Triazolotriazine und Triazolopyrazine und ihre Verwendung**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte Triazolotriazine und Triazolopyrazine und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von hämatologischen Erkrankungen, vorzugsweise von Leukopenien und Neutropenien.

## Beschreibung

**[0001]** Die Erfindung betrifft substituierte Triazolotriazine und Triazolopyrazine und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von hämatologischen Erkrankungen, vorzugsweise von Leukopenien und Neutropenien.

**[0002]** Glykogen Synthase Kinase 3 (GSK3) gehört zur Familie der Serine/Threonin-Kinasen. Spezifische Substrate sind unter anderem Zytoskelettproteine und Transkriptionsfaktoren. Zwei Isoformen, GSK3 $\alpha$  und GSK3 $\beta$ , wurden bisher identifiziert (Woodgett JR., Trends Biochem. Sci. (1991), 16(5), 177-81). Beide Isoformen sind in vornehmlich ruhenden, nicht proliferierenden Zellen konstitutiv aktiv.

**[0003]** GSK3 $\beta$  kommt eine zentrale Bedeutung innerhalb des Wnt/Wingless-Signaltransduktionsweges zu. Dieser stellt einer der wichtigsten, evolutionärkonservierten Signalsysteme dar. Wnt-Signale kontrollieren sehr frühe musterbildende Prozesse während der Embryogenese, sie induzieren Mesodermbildung und viele Organe, und sie steuern die Proliferation und Differenzierung von Stammzellen (Wodarz A., Nusse R., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. (1998), 14, 59-88; Kirstetter et al., Nat Immunol. (2006), 7(10), 1048-56). Der Wnt-Signalweg ist intrazellulär aufgegliedert, wodurch unterschiedlichste Prozesse gesteuert werden können. Innerhalb der Wnt-Kaskade ist die Glykogen Synthase Kinase 3 Bestandteil eines Multiproteinkomplexes, zu dem u. a. das Strukturmoleküle Axin, das Tumorsuppressor-Protein APC sowie der Transkriptionskofaktor  $\beta$ -Catenin gehören. ( $\beta$ -Catenin ist dabei das wichtigste Substrat der GSK3 $\beta$ . Die Konsequenz dieser GSK3 $\beta$ -vermittelten Phosphorylierung ist der proteasomale Abbau von  $\beta$ -Catenin. Inhibition der GSK3-Aktivität führt zu einer Akkumulation des  $\beta$ -Catenins in der Zelle mit einer sich anschließenden Translokation in den Zellkern. Dort fungiert  $\beta$ -Catenin als ein Kofaktor in Transkriptionskomplexe und damit für die Expression definierter Zielgene mit verantwortlich.

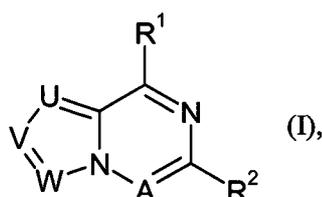
**[0004]** Strahlen- oder Chemotherapien gehören zu den Standardansätzen bei der Krebsbekämpfung. Beide Therapieformen sind im Bezug auf ihre Zielzellen unspezifisch, d. h. es werden nicht nur Tumors sondern auch nicht-transformierte, proliferierende Zellen getroffen. Zu diesen nicht-transformierten, proliferierenden Zellen gehören auch hämatopoetische Vorläuferzellen, die sich u. a. zu neutrophilen Granulozyten entwickeln. Eine signifikante Verringerung der Anzahl an Neutrophilen wird als Neutropenie bezeichnet. Eine durch Chemo- oder Strahlentherapie induzierte Neutropenie resultiert klinisch in einer erhöhten Infektanfälligkeit. Bei ausgeprägter Neutropenie erhöht sich die Morbidität und unter Umständen auch die Mortalität einer Therapie (O'Brien et al., British Journal of Cancer (2006), 95, 1632-1636).

**[0005]** Inhibition der GSK3-Aktivität führt zu einer gesteigerten Proliferations- und Differenzierungsrate hämatopoetischer Stammzellen und kann dementsprechend zur therapeutischen Intervention hinsichtlich einer therapieinduzierten Neutropenie genutzt werden.

**[0006]** WO 2006/044687 beschreibt unter anderem Triazolotriazine als Kinase Inhibitoren zur Behandlung von Krebs und Erkrankungen des zentralen Nervensystems. WO 2007/138072 beschreibt die Verwendung von 6-Alkyl-substituierten Triazolopyrazinen zur Behandlung von degenerativen und inflammatorischen Erkrankungen.

**[0007]** Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung neuer Verbindungen als GSK3 $\beta$ -Inhibitoren zur Behandlung von hämatologischen Erkrankungen, vorzugsweise von Neutropenie bei Menschen und Tieren.

**[0008]** Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



in welcher  
entweder  
U für N steht,  
V für CR<sup>12</sup> steht,

W für N steht,  
A für CR<sup>15</sup> steht,  
oder

U für N steht,  
V für N steht,  
W für CR<sup>16</sup> steht,  
A für N steht,  
wobei

R<sup>12</sup> für Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonylamino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclylcarbonyl, -CH<sub>2</sub>R<sup>13</sup> oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>14</sup> steht,

wobei Heterocyclylcarbonyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl,

und  
wobei Alkoxy, Alkylamino, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonylamino substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl und Phenyl,

worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino,

und  
worin Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl,

und  
wobei  
R<sup>13</sup> für Hydroxy, Amino, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

worin Alkoxy, Alkylamino, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Alkylcarbonylamino substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino,

und  
worin Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl,

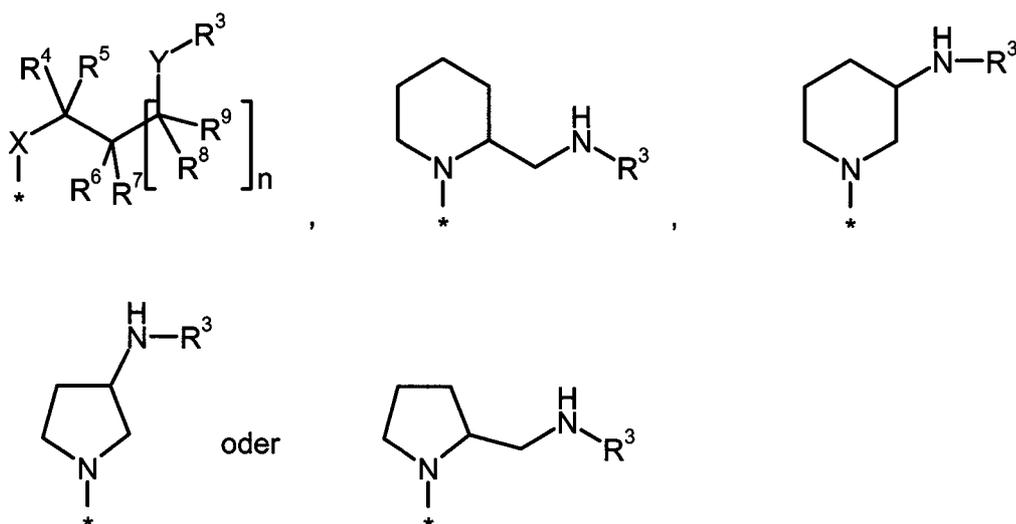
und  
wobei  
R<sup>14</sup> für Hydroxy, Amino, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

worin Alkoxy, Alkylamino, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Alkylcarbonylamino substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino,

und  
worin Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl,

R<sup>15</sup> für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Methoxy, Methylthio oder Cyclopropyl steht,  
R<sup>16</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>1</sup> für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

\* die Anknüpfstelle an den Heterocyclus bedeutet,

n für die Zahl 0 oder 1 steht,

X für NR<sup>10</sup>, S oder O steht,

worin

R<sup>10</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Cyclopropyl steht,

Y für NR<sup>11</sup> oder S steht,

worin

R<sup>11</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Cyclopropyl steht,

R<sup>3</sup> für 2-Pyridyl, Pyrimid-2-yl, 2-Aminopyrimid-4-yl, 2-(Mono-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino)pyrimid-4-yl, 2-(Mono-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Cycloalkylamino)pyrimid-4-yl, Pyridazin-3(2H)-on-6-yl, 1,3-Oxazol-2-yl, 1,3-Oxazol-4-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3-yl, 1,2,3-Oxadiazol-4-yl, 1,3-Thiazol-2-yl, 1,3-Thiazol-4-yl, 1H-1,2,4-Triazol-5-yl, 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on-5-yl oder 1,2-Pyrazol-5-yl steht,

wobei 2-Pyridyl, Pyrimid-2-yl, 1,3-Oxazol-2-yl, 1,3-Oxazol-4-yl, 1,3-Thiazol-2-yl und 1,3-Thiazol-4-yl substituiert sind mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Trifluormethylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Cycloalkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl und C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylcarbonyl,

worin Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Alkylaminocarbonyl und Cycloalkylcarbonyl substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl und C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

und

wobei 2-Aminopyrimid-4-yl, 2-(Mono-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino)pyrimid-4-yl, 2-(Mono-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Cycloalkylamino)pyrimid-4-yl, Pyridazin-3(2H)-on-6-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3-yl, 1,2,3-Oxadiazol-4-yl, 1H-1,2,4-Triazol-5-yl, 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on-5-yl und 1,2-Pyrazol-5-yl substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Trifluormethylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Cycloalkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl und C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylcarbonyl,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Cyclopropyl steht,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl steht,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Cyclopropyl steht,

R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl steht,

R<sup>8</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Cyclopropyl steht,

R<sup>9</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl steht,

R<sup>2</sup> für C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Hydroxymethyl, Amino, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy methyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminomethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminosulfonyl, Phenyl, Benzyl, 5- oder 6-gliedrigem Heterocycl, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclcarbonyl, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclmethyl und 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl,

worin Phenyl, Benzyloxy, Heterocyclyl, Heterocyclylcarbonyl, Heterocyclylmethyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino,

oder

zwei der Substituenten am Aryl zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan oder 1,4-Dioxan bilden,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

**[0009]** Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

**[0010]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

**[0011]** Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

**[0012]** Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

**[0013]** Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z. B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoessäure.

**[0014]** Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z. B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z. B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyl-diisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin, N-Methylpiperidin und Cholin.

**[0015]** Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

**[0016]** Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff „Prodrugs“ umfasst Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

**[0017]** Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonylamino, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylamino und Alkylaminosulfonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl und tert-Butyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy und tert-Butoxy.

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, iso-Propylamino,

tert-Butylamino, N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-iso-Propyl-N-n-propylamino und N-tert-Butyl-N-methylamino. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Mono-Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem linearen oder verzweigten Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, iso-Propylamino und tert-Butylamino.

Mono-Cycloalkylamino steht für einen Cycloalkylaminorest mit einem Cycloalkyl-Substituenten und der weitere Substituent am Aminorest ist Wasserstoff, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropylamino und Cyclobutylamino.

Alkylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, iso-Propylcarbonyl, n-Butylcarbonyl und tert-Butylcarbonyl.

Alkoxy carbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, iso-Propoxycarbonyl, n-Butoxycarbonyl und tert-Butoxycarbonyl.

Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, iso-Propylaminocarbonyl, tert-Butylaminocarbonyl, N,N-Dimethylaminocarbonyl, N,N-Diethylaminocarbonyl, N-Ethyl-N-methylaminocarbonyl, N-Methyl-N-n-propylaminocarbonyl, N-iso-Propyl-N-n-propylaminocarbonyl und N-tert-Butyl-N-methylaminocarbonyl. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminocarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminocarbonylrest mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkylcarbonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonylamino, Ethylcarbonylamino, n-Propylcarbonylamino, iso-Propylcarbonylamino, n-Butylcarbonylamino und tert-Butylcarbonylamino.

Alkylsulfonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, iso-Propylsulfonyl, n-Butylsulfonyl und tert-Butylsulfonyl.

Alkylaminosulfonyl steht für einen Alkylaminosulfonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminosulfonyl, Ethylaminosulfonyl, n-Propylaminosulfonyl, iso-Propylaminosulfonyl, tert-Butylaminosulfonyl, N,N-Dimethylaminosulfonyl, N,N-Diethylaminosulfonyl, N-Ethyl-N-methylaminosulfonyl, N-Methyl-N-n-propylaminosulfonyl, N-iso-Propyl-N-n-propylaminosulfonyl und N-tert-Butyl-N-methylaminosulfonyl. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminosulfonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminosulfonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminosulfonylrest mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkylsulfonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino, n-Propylsulfonylamino, iso-Propylsulfonylamino, n-Butylsulfonylamino und tert-Butylsulfonylamino.

Cycloalkyl steht für eine monocyclische Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cycloalkyl seien genannt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Heterocyclyl steht für einen monocyclischen, heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, wobei ein Stickstoffatom auch ein N-Oxid bilden kann. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- oder 6-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, beispielhaft und vorzugsweise für Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydrothienyl, Pyranlyl, Piperidin-1-yl, Piperidin-2-yl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Thio-pyranlyl, Morpholin-1-yl, Morpholin-2-yl, Morpholin-3-yl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl.

Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, wobei ein Stickstoffatom auch ein N-Oxid bilden kann, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranlyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise für Fluor und Chlor.

**[0018]** In den Formeln der Gruppe, die für R<sup>1</sup> stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein \* steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH<sub>2</sub>-Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Atom, an das R<sup>1</sup> gebunden ist.

**[0019]** Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher entweder

U für N steht,

V für CR<sup>12</sup> steht,

W für N steht,

A für CR<sup>15</sup> steht,

oder

U für N steht,

V für N steht,

W für CR<sup>16</sup> steht,

A für N steht,

wobei

R<sup>12</sup> für Wasserstoff, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclcarbonyl, -CH<sub>2</sub>R<sup>13</sup> oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>14</sup> steht,

wobei Heterocyclcarbonyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl,

und

wobei Alkoxy, Alkylamino, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Alkylcarbonylamino substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino und 5- oder 6-gliedriges Heterocycl,

worin Heterocycl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl,

und

wobei

R<sup>13</sup> für Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino oder 5- oder 6-gliedriges Heterocycl steht,

worin Alkoxy, Alkylamino, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Alkylcarbonylamino substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino,

und

worin Heterocycl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl,

und

wobei

R<sup>14</sup> für Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino oder 5- oder 6-gliedriges Heterocycl steht,

worin Alkoxy, Alkylamino, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Alkylcarbonylamino substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino,

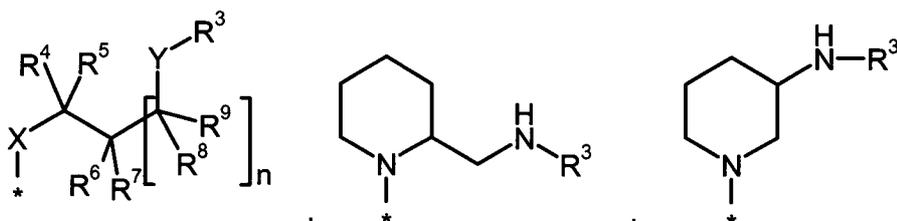
und

worin Heterocycl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl,

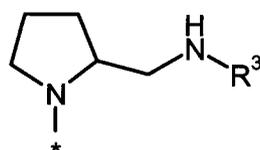
R<sup>15</sup> für Wasserstoff, Halogen, Cyano oder Trifluormethyl steht,

R<sup>16</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>1</sup> für eine Gruppe der Formel



oder



steht,

wobei

\* die Anknüpfstelle an den Heterocyclus bedeutet,

n für die Zahl 0 oder 1 steht,

X für NR<sup>10</sup>, S oder O steht,

worin

R<sup>10</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

Y für NR<sup>11</sup> oder S steht,

worin

R<sup>11</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>3</sup> für 2-Pyridyl, Pyrimid-2-yl, 2-Aminopyrimid-4-yl, 1,3-Oxazol-2-yl, 1,3-Oxazol-4-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3-yl, 1,2,3-Oxadiazol-4-yl, 1,3-Thiazol-2-yl oder 1,3-Thiazol-4-yl steht,

wobei 2-Pyridyl, Pyrimid-2-yl, 1,3-Oxazol-2-yl, 1,3-Oxazol-4-yl, 1,3-Thiazol-2-yl und 1,3-Thiazol-4-yl substituiert sind mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Trifluormethylcarbonyl Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, Cyclopropylcarbonyl, Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl,

und

wobei 2-Aminopyrimid-4-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3-yl und 1,2,3-Oxadiazol-4-yl substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Trifluormethylcarbonyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, Cyclopropylcarbonyl, Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>9</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>2</sup> für C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Indazolyl, Chinolinyl, Benzofuranyl oder Benzoxazolyl steht,

wobei Aryl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Indazolyl, Chinolinyl, Benzofuranyl und Benzoxazolyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Hydroxymethyl, Amino, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxymethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminomethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminosulfonyl, Phenyl, Benzyloxy, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclus, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclylcarbonyl, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclylmethyl und 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl,

worin Phenyl, Benzyloxy, Heterocyclyl, Heterocyclylcarbonyl, Heterocyclylmethyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

**[0020]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher entweder

U für N steht,

V für CR<sup>12</sup> steht,

W für N steht,

A für CR<sup>15</sup> steht,

oder

U für N steht,

V für N steht,

W für CR<sup>16</sup> steht,

A für N steht,

wobei

R<sup>12</sup> für Wasserstoff, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Methyl, Ethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino, Pyrrolidinylcarbonyl, Piperidinylcarbonyl, Piperazi-

nylcarbonyl, Mopholinylcarbonyl oder  $-\text{CH}_2\text{R}^{13}$  steht,

wobei Pyrrolidinylcarbonyl, Piperidinylcarbonyl, Piperazinylcarbonyl und Mopholinylcarbonyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Methyl und Ethyl,

und

wobei Alkylcarbonyl,  $\text{C}_2\text{-C}_4$ -Alkoxycarbonyl und  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylaminocarbonyl substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylamino, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl,

worin Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Methyl und Ethyl,

und

wobei

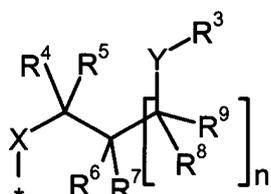
$\text{R}^{13}$  für Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylamino, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder Morpholinyl steht,

worin Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Methyl und Ethyl,

$\text{R}^{15}$  für Wasserstoff steht,

$\text{R}^{16}$  für Wasserstoff steht,

$\text{R}^1$  für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

\* die Anknüpfstelle an den Heterocyclus bedeutet,

n für die Zahl 0 steht,

X für  $\text{NR}^{10}$  steht,

worin

$\text{R}^{10}$  für Wasserstoff steht,

Y für  $\text{NR}^{11}$  steht,

worin

$\text{R}^{11}$  für Wasserstoff oder Methyl steht,

$\text{R}^3$  für 2-Pyridyl, Pyrimid-2-yl, 2-Aminopyrimid-4-yl, 1,3-Thiazol-2-yl oder 1,3-Thiazol-4-yl steht,

wobei 2-Pyridyl, Pyrimid-2-yl, 1,3-Thiazol-2-yl und 1,3-Thiazol-4-yl substituiert sind mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, Amin und Trifluormethyl,

und

wobei 2-Aminopyrimid-4-yl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, Amino und Trifluormethyl,

$\text{R}^4$  für Wasserstoff steht,

$\text{R}^5$  für Wasserstoff oder Methyl steht,

$\text{R}^6$  für Wasserstoff steht,

$\text{R}^7$  für Wasserstoff oder Methyl steht,

$\text{R}^8$  für Wasserstoff steht,

$\text{R}^9$  für Wasserstoff oder Methyl steht,

$\text{R}^2$  für Phenyl, Thienyl, Pyrazolyl oder Pyridyl steht,

wobei Phenyl, Thienyl, Pyrazolyl und Pyridyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxycarbonyl,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylaminocarbonyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl und Morpholinylcarbonyl,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

**[0021]** Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher entweder

U für N steht,  
 V für CR<sup>12</sup> steht,  
 W für N steht,  
 A für CR<sup>15</sup> steht,  
 oder

U für N steht,  
 V für N steht,  
 W für CR<sup>16</sup> steht,  
 A für N steht,

wobei

R<sup>12</sup> für Wasserstoff, Hydroxycarbonyl, Methyl, Ethyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, Piperidinylcarbonyl oder Mopholinylcarbonyl steht,

wobei Piperidinylcarbonyl und Mopholinylcarbonyl substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Methyl und Ethyl,

und

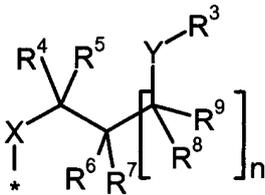
wobei C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Piperazinyl und Morpholyl,

worin Piperazinyl und Morpholyl substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Methyl und Ethyl,

R<sup>15</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>16</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>1</sup> für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

\* die Anknüpfstelle an den Heterocyclus bedeutet,

n für die Zahl steht,

X für X<sup>10</sup> steht,

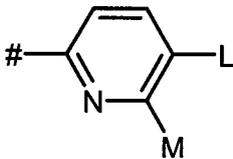
worin

R<sup>10</sup> für Wasserstoff steht, Y für X<sup>11</sup> steht,

worin

R<sup>11</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>3</sup> für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

# die Anknüpfstelle an Y bedeutet,

L für Cyano, Nitro oder Trifluormethyl steht,

M für Wasserstoff oder Amino steht,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>8</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>9</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>2</sup> für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Al-

kyl, Methoxy, Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl,  
und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

**[0022]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher U für N, V für CR<sup>12</sup>, W für N und A für CR<sup>15</sup> steht,

wobei

R<sup>12</sup> für Wasserstoff, Hydroxycarbonyl, Methyl, Ethyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, Piperidinylcarbonyl oder Mopholinylcarbonyl steht,

wobei Piperidinylcarbonyl und Mopholinylcarbonyl substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Methyl und Ethyl,

und

wobei C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Piperazinyl und Morpholyl,

worin Piperazinyl und Morpholyl substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Methyl und Ethyl,

und

R<sup>15</sup> für Wasserstoff steht.

**[0023]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher U für N, V für CR<sup>12</sup>, W für N und A für CR<sup>15</sup> steht, wobei R<sup>12</sup> und R<sup>15</sup> für Wasserstoff stehen.

**[0024]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher U für N, V für N, W für CR<sup>16</sup> und A für N steht, wobei R<sup>16</sup> für Wasserstoff steht.

**[0025]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>1</sup> für -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-R<sup>3</sup> steht, wobei R<sup>3</sup> für 5-Cyanopyrid-2-yl steht.

**[0026]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher n für die Zahl 0 steht.

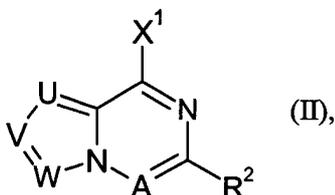
**[0027]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher X für NR<sup>10</sup> steht, wobei R<sup>10</sup> für Wasserstoff steht.

**[0028]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher Y für NR<sup>11</sup> steht, wobei R<sup>11</sup> für Wasserstoff steht.

**[0029]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>3</sup> für 5-Cyanopyrid-2-yl steht.

**[0030]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> für Wasserstoff stehen.

**[0031]** Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), oder ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze, wobei die Verbindungen der Formel



in welcher

A, U, V, W und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

und

X<sup>1</sup> für Halogen, bevorzugt Chlor oder Fluor, steht,

mit Verbindungen der Formel

R<sup>1</sup>-H

(III),

in welcher

R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

umgesetzt werden.

**[0032]** Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, gegebenenfalls in einer Mikrowelle, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis 200°C bei Normaldruck bis 3 bar.

**[0033]** Basen sind beispielsweise beispielsweise Alkalicarbonate, wie z. B. Natrium-, Kalium- oder Caesiumcarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine, z. B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin, oder andere Basen wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert.-butylat, bevorzugt ist Diisopropylethylamin oder Natriumhydrid.

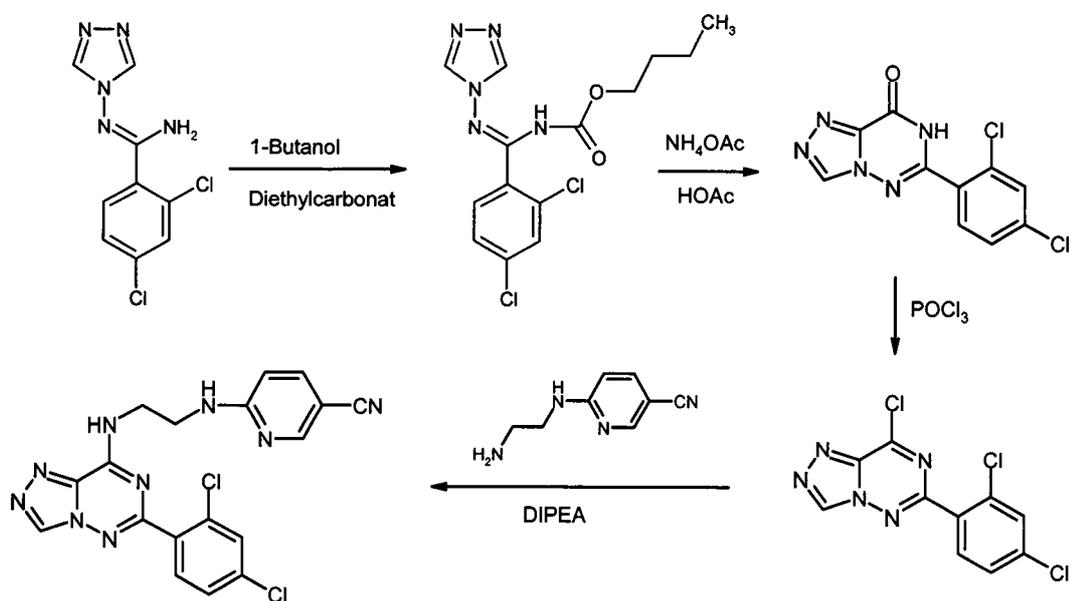
**[0034]** Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder Trichlormethan, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder andere Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon, oder Gemische dieser Lösungsmittel, bevorzugt ist Isopropanol oder Dimethylsulfoxid.

**[0035]** Die Verbindungen der Formel (I) sind bekannt, lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren oder können analog den im Beispielteil (Beispiel 3A bis 10A und Beispiel 18A bis 20A) beschriebenen Verfahren oder analog zu J. Org. Chem. (2005), 70 (18), 7331-7337 und WO 03/000693 hergestellt werden.

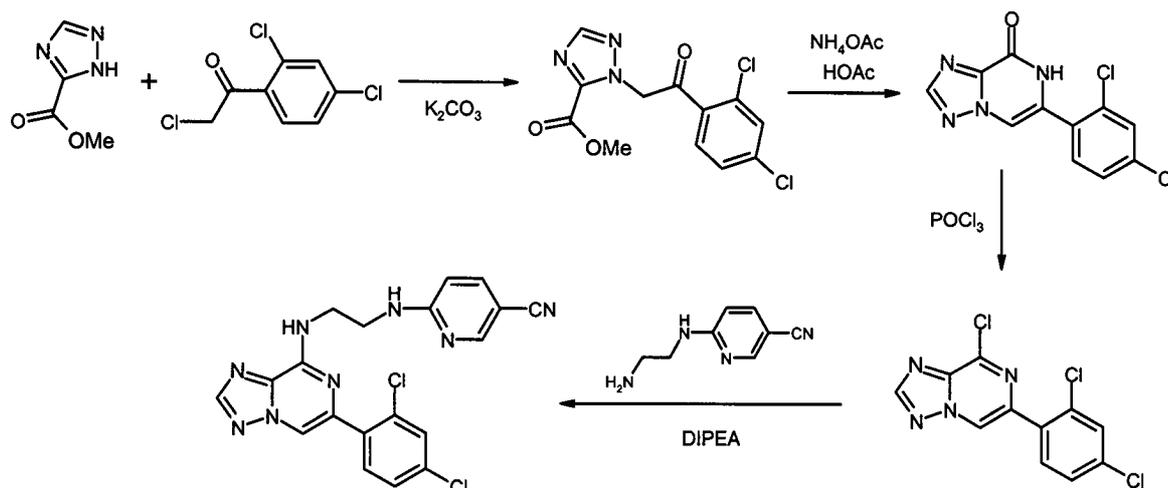
**[0036]** Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt, lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren oder können analog den im Beispielteil (Beispiel 1A bis 2A, Beispiel 11A bis 17A und Beispiel 21A bis 24A) beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

**[0037]** Die Herstellung der Ausgangsverbindungen und der Verbindungen der Formel (I) kann durch die folgenden Syntheschemata verdeutlicht werden.

Schema 1: Herstellung von Triazolo[3,4-f][1,2,4]triazinen



Schema 2: Herstellung von Triazolo[1,5-a]pyrazinen



**[0038]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum.

**[0039]** Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

**[0040]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise hämatologischen Erkrankungen, insbesondere von Leukopenien und Neutropenie.

**[0041]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich daher zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen wie z. B. Alzheimer, Parkinson, Schizophrenie, Degeneration, Dementia, Depressionen; Aggression, zerebrovaskulär Ischämie, Schlafstörungen, Huntington-Chorea, neurotraumatische Erkrankungen wie z. B. Schlaganfall; Typ 2 Diabetes Mellitus und assoziierte Erkrankungen wie z. B. das metabolische Syndrom oder Fettleibigkeit, Typ 1 Diabetes Mellitus, Diabetische Nephropathie, Diabetische Neuropathie, Diabetische Retinopathie, Glomerulonephritis, Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Glukose-Galaktose-Malabsorption, allgemeine endokrine Dysfunktionen wie z. B. Pankreatitis; hämatologische Erkrankungen, wie zum Beispiel erworbene und angeborene Neutropenie, medikamentös induzierte Neutropenie, parasitär induzierte Neutropenie, Chemotherapie-induzierte Neutropenie, Granulozytopenie, erworbene und angeborene Leukopenie, erworbene und angeborene Anämie, hämolytische Anämie, Sichelzellenanämie, erworbene und angeborenen Thrombozytopenie, Leukozytenfunktionsstörungen, Störungen der Blutgerinnung, ex vivo Vermehrung embryonaler und adulter Stammzellen, ex vivo Differenzierung embryonaler und adulter Stammzellen, Knochenmarks, Graft-versus-host-Reaktion; Krebs, wie zum Beispiel Glaukom, Mammakarzinom, Kolontumor, gastrointestinale Tumore, Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, Kaposisarkom, Lebertumor, Pankreastumor, Hauttumor, Knochenmarkstumor, Leukämien wie z. B. akute lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie, chronische myeloische Leukämie, chronische lymphatische Leukämie, Prostata-tumore, Lungenkrebs, Nierentumore; Asthma, progrediente, nicht vollständig reversible Obstruktion der Atemwege, Lungenentzündung, Lungenfunktionsstörungen; Entzündungserkrankungen wie z. B. Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis, Infektionen durch gram-negative und gram-positive Bakterien, virale Infektionen, Pilzinfektionen wie z. B. durch *Candida albicans*, HIV- und HIV-assoziierte Infektionen, Hepatitis der Typen A, B und C, parasitäre Infektionen; Haarausfall, verminderte Beweglichkeit von Spermien, Wundheilung; Osteoporose, Knochenmarkserkrankungen, Knochen- und Gelenkerkrankungen; Herzkreislauferkrankungen wie z. B. Herzfehler, Herzinsuffizienz, Herzfibrose, Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt, Medikamenten- oder Substanzinduzierte Kardiotoxizität, Atherosklerose, Bluthochdruck.

**[0042]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich besonders zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen wie z. B. Alzheimer und Schizophrenie, von Typ 2 Diabetes Mellitus und assoziierten Erkrankungen, von Krebs, von Leukopenien und/oder von Neutropenien.

**[0043]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können darüber hinaus auch zur effizienten ex vivo Vermehrung von adulten hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark, aus peripherem Blut oder Nabelschnurblut eingesetzt werden.

**[0044]** Diese so expandierten Zellen können dann zur Verkürzung der durch myeloablative Therapien induzierten Zytopenien oder im Rahmen von therapeutischen Transplantationsverfahren oder bei hämatologischen Systemerkrankungen, wie z. B. Leukämien, oder mit nach der Expansion gentechnisch veränderter Zellen für Gentherapien verwendet werden.

**[0045]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

**[0046]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

**[0047]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung.

**[0048]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe.

**[0049]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur ex vivo Vermehrung von adulten hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark, aus peripherem Blut oder Nabelschnurblut, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine wirksame Menge der erfindungsgemäßen Verbindung zugegeben wird.

**[0050]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z. B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

**[0051]** Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

**[0052]** Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z. B. Tabletten (nicht überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

**[0053]** Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z. B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z. B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u. a. Injektion- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

**[0054]** Bevorzugt ist die orale Applikation.

**[0055]** Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z. B. Inhalationsarzneiformen (u. a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

**[0056]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u. a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z. B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z. B. Antio-

xidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z. B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

**[0057]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren inerten nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

**[0058]** Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 500 mg je 24 Stunden zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 500 mg je 24 Stunden.

**[0059]** Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

**[0060]** Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10% w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

#### A) Beispiele

#### Abkürzungen:

abs.	absolut
Boc	tert-Butoxycarbonyl
CDCl <sub>3</sub>	Deuteriochloroform
d	Tag
DIEA	N,N-Diisopropylethylamin
DMAP	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
EDC	N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid × HCl
eq.	Äquivalent
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
ges.	gesättigt
h	Stunde
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol × H <sub>2</sub> O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
min.	Minuten
MS	Massenspektrometrie
MW	Molekulargewicht [g/mol]
NMR	Kernresonanzspektroskopie
OAc	Acetat
OEt	Ethoxy
p. a.	zur Analyse
PyBOP	1-Benzotriazolyl-oxo-tripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
R <sub>f</sub>	Retentionsindex (bei DC)
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
TBTU	(Benzotriazol-1-yl)bisdimethylaminomethylumfluoroborat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

## LC-MS Methoden:

Methode 1: Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2.5  $\mu$  MAX-RP 100 A Mercury 20 mm  $\times$  4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A  $\rightarrow$  0.1 min 90% A  $\rightarrow$  3.0 min 5% A  $\rightarrow$  4.0 min 5% A  $\rightarrow$  4.1 min 90% A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208–400 nm.

Methode 2: Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm  $\times$  4.6 mm; Eluent A: Wasser + 500  $\mu$ l 50%ige Ameisensäure/l; Eluent B: Acetonitril + 500  $\mu$ l 50%ige Ameisensäure/l; Gradient: 0.0 min 10% B  $\rightarrow$  7.0 min 95% B  $\rightarrow$  9.0 min 95% B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min  $\rightarrow$  7.0 min 2.0 ml/min  $\rightarrow$  9.0 min 2.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm

Methode 3: Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Gemini 3  $\mu$  30 mm  $\times$  3.00 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A  $\rightarrow$  2.5 min 30% A  $\rightarrow$  3.0 min 5% A  $\rightarrow$  4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4: Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3  $\mu$  20 mm  $\times$  4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A  $\rightarrow$  0.2 min 100% A  $\rightarrow$  2.9 min 30% A  $\rightarrow$  3.1 min 10% A  $\rightarrow$  5.5 min 10% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5: Gerätetyp MS: Waters ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm  $\times$  3 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A  $\rightarrow$  2 min 65% A  $\rightarrow$  4.5 min 5% A  $\rightarrow$  6 min 5% A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 40°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6: Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2.5  $\mu$  MAX-RP 100 A Mercury 20 mm  $\times$  4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A  $\rightarrow$  0.1 min 90% A  $\rightarrow$  3.0 min 5% A  $\rightarrow$  4.0 min 5% A  $\rightarrow$  4.01 min 90% A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 7: Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm  $\times$  3 mm. Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A  $\rightarrow$  2 min 65% A  $\rightarrow$  4.5 min 5% A  $\rightarrow$  6 min 5% A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 40°C; UV-Detektion: 208–400 nm.

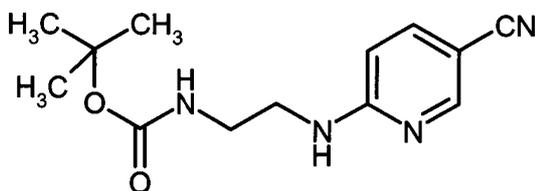
Methode 8: Instrument: Micromass QuattroPremier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9  $\mu$  50 mm  $\times$  1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A  $\rightarrow$  0.1 min 100% A  $\rightarrow$  1.5 min 10% A  $\rightarrow$  2.2 min 10% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.33 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 9: Instrument: Micromass Quattro Micro MS mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3  $\mu$  20 mm  $\times$  4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A  $\rightarrow$  3.0 min 10%  $\rightarrow$  4.0 min 10% A  $\rightarrow$  4.01 min 100% A  $\rightarrow$  5.00 min 100% A; Fluss: 0.0 min/3.0 min/4.0 min/4.01 min 2.5 ml/min, 5.00 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

## Ausgangsverbindungen

## Beispiel 1A

## tert-Butyl-{2-[(5-cyanopyridin-2-yl)amino]ethyl}carbammat

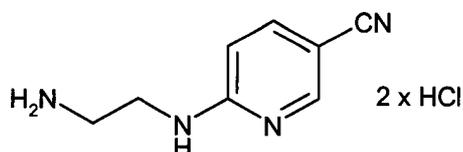


**[0061]** 5.5 g (39.7 mmol) 6-Chlornicotinsäurenitril werden in 70 ml DMSO gelöst, und mit 10.2 g (63.5 mmol) N-Boc-Ethylendiamin und 11 g (79.4 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Es wird 12 h bei 90°C nachgerührt. Der Rückstand wird in einem Gemisch von Wasser und Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel 60 chromatographiert (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 bis 2:1). Es werden 7.9 g (77% d. Th.) des Produktes als Feststoff erhalten. LCMS (Methode 6):  $R_t = 1.46$  min. ( $m/z = 263$  (M+H)<sup>+</sup>)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8.37$  (d, 1H), 7.66 (d, 1H) 7.6 (s, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.53 (d, 1H), 3.32 (q, 2H), 3.09 (q, 2H), 1.37 (s, 9H).

## Beispiel 2A

## 6-[(2-Aminoethyl)amino]nicotinnitril Dihydrochlorid



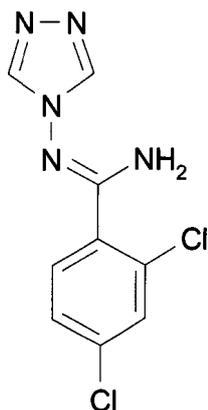
**[0062]** 7.9 g (30 mmol) tert-Butyl-{2-[(5-cyanopyridin-2-yl)amino]ethyl}carbammat (Beispiel 1A) werden in 100 ml 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst und 30 min nachgerührt. Man engt das Reaktionsgemisch um die Hälfte ein und gibt den gleichen Teil an Diethylether zu. Das Reaktionsgemisch wird 20 min nachgerührt und das Produkt abfiltriert und mit Diethylether nachgewaschen. Es werden 7 g (94% d. Th.) des Produktes als Feststoff erhalten.

LCMS (Methode 4):  $R_t = 0.51$  min. ( $m/z = 162$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ))

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8.44$  (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 3.58 (t, 2H), 2.98 (q, 2H).

## Beispiel 3A

## 2,4-Dichlor-N'-4H-1,2,4-triazol-4-ylbenzocarboximidamid



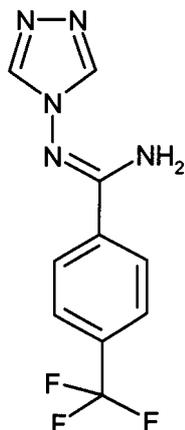
**[0063]** 1.37 g (0.059 mol) Natrium werden in 50 ml Ethanol gelöst und mit 5 g (0.059 mol) 4-Amino-4H-1,2,4-triazol, sowie 10.23 g (0.059 mol) 2,6-Dichlorbenzonitril versetzt. Es wird 5 h unter Rückfluß nachgerührt. Nach dem Abkühlen wird der anfallende Feststoff abfiltriert und das Filtrat einrotiert. Der Feststoff wird in 120 ml Wasser 15 min unter Rückfluß gerührt. Der Feststoff wird heiß abgesaugt und getrocknet. Die Mutterlauge wird verworfen. Das einrotierte Filtrat wird in 150 ml Wasser aufgenommen im Ultraschallbad suspendiert und 15 min unter Rückfluß nachgerührt. Der Feststoff wird heiß abgesaugt und getrocknet. Die Mutterlauge wird verworfen. Beide Feststoffe werden vereinigt und es werden 12.99 g (74% d. Th.) des Produktes erhalten.

LCMS (Methode 3):  $R_t = 1.34$  min. ( $m/z = 256$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8.44$  (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.55 (d, 1H).

## Beispiel 4A

## N'-4H-1,2,4-Triazol-4-yl-4-(trifluormethyl)benzolcarboximidamid



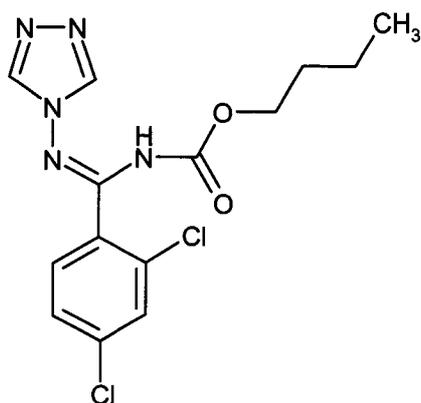
**[0064]** Die Verbindung wird analog zu Beispiel 3A hergestellt. Als Edukt wird 4-(Trifluormethyl)benzonnitril anstatt 2,6-Dichlorbenzonnitril verwendet.

LCMS (Methode 3):  $R_t = 1.55$  min. ( $m/z = 256$  (M+H)<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8.5$  (s, 2H), 8.11 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.56 (br, s, 2H).

## Beispiel 5A

## Butyl-[(Z)-(2,4-dichlorphenyl)(4H-1,2,4-triazol-4-ylimino)methyl]carbammat

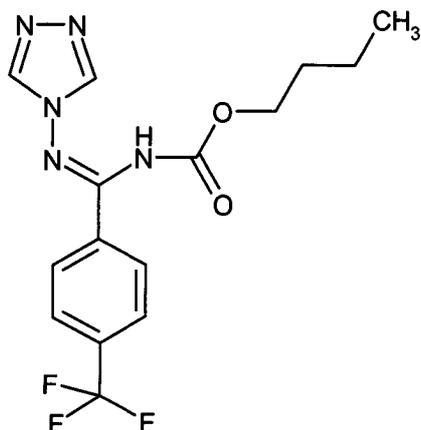


**[0065]** 808 mg (35.1 mmol) Natrium werden in 50 ml 1-Butanol gelöst und mit 6 g (23.4 mmol) 2,4-Dichlor-N'-4H-1,2,4-triazol-4-ylbenzolcarboximidamid (Beispiel 3A), sowie 6.2 ml (51.5 mmol) Diethylcarbonat versetzt. Es wird 2 h unter Rückfluß nachgerührt. Nach Abkühlung wird Essigsäureethylester und Wasser zugegeben, und mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert 5 eingestellt. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man chromatographiert das Reaktionsgemisch an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 100:1 → 50:1). Es werden 4.8 g (56% d. Th.) des Produktes als Feststoff erhalten.

LCMS (Methode 8):  $R_t = 1.08$  min. ( $m/z = 356$  (M+H)<sup>+</sup>).

## Beispiel 6A

Butyl-[(Z)-(4H-1,2,4-triazol-4-ylimino)[4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]carbammat



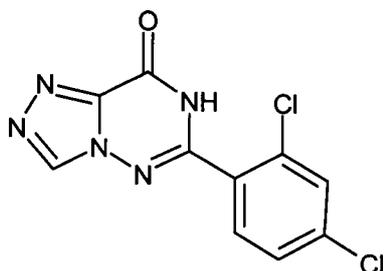
**[0066]** Die Verbindung wird analog zu Beispiel 5A aus N'-4H-1,2,4-Triazol-4-yl-4-(trifluormethyl)benzolcarboximidamid (Beispiel 4A) hergestellt.

LCMS (Methode 6):  $R_t = 1.73$  min. ( $m/z = 356$  (M+H)<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10.75$  (s, 1H), 8.8 (s, 2H), 7.91 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 3.97 (t, 2H), 1.45 (q, 2H), 1.2 (m, 2H), 0.83 (t, 3H).

## Beispiel 7A

6-(2,4-Dichlorphenyl)[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazin-8(7H)-on



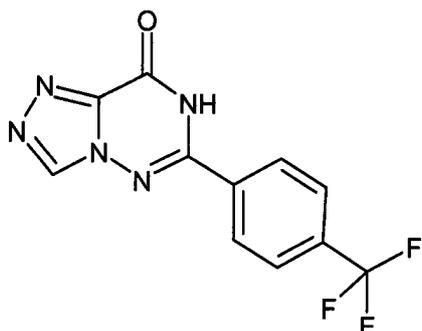
**[0067]** 4.7 g (13.4 mmol) Butyl-[(Z)-(2,4-dichlorphenyl)(4H-1,2,4-triazol-4-ylimino)methyl]carbammat (Beispiel 5A) werden in 25 ml Phenol 5 h unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt. Man chromatographiert das Reaktionsgemisch an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 100% → 50:1). Es werden 3.1 g (78% d. Th.) des Produktes als Feststoff erhalten.

LCMS (Methode 3):  $R_t = 1.62$  min. ( $m/z = 282$  (M+H)<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 13.0$  (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 7.99 (ss, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H).

## Beispiel 8A

6-[4-(Trifluormethyl)phenyl][1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazin-8(7H)-on



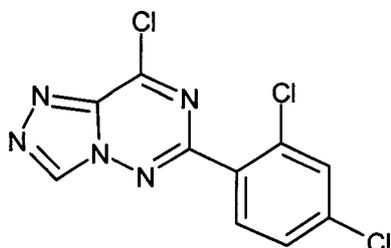
**[0068]** Die Verbindung wird analog zu Beispiel 7A aus Butyl-{(Z)-(4H-1,2,4-triazol-4-ylimino)[4-(trifluormethyl)phenyl]methyl}carbamate (Beispiel 6A) hergestellt.

LCMS (Methode 9):  $R_t = 0.87$  min. ( $m/z = 282$  (M+H)<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 13.05$  (br, s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.97 (d, 2H).

#### Beispiel 9A

##### 8-Chlor-6-(2,4-dichlorphenyl)[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazin



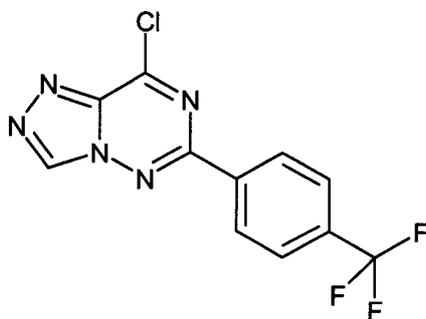
**[0069]** 4.7 g (13.4 mmol) 6-(2,4-Dichlorphenyl)[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazin-8(7H)-on (Beispiel 7A) werden in 20 ml Phosphorylchlorid vorgelegt und mit 4.8 g (21.7 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid versetzt. Es wird 2 h bei 120°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 150 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und so lange mit festem Natriumhydrogencarbonat versetzt, bis der pH-Wert 7 erreicht wird. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Es werden 1.3 g (75% d. Th.) des Produktes als Feststoff erhalten.

LCMS (Methode 3):  $R_t = 2.23$  min. ( $m/z = 300$  (M+H)<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9.51$  (s, 1H), 7.9 (ss, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H).

#### Beispiel 10A

##### 8-Chlor-6-[4-(trifluormethyl)phenyl][1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazin



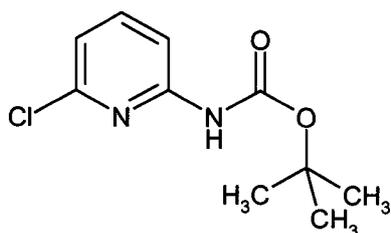
**[0070]** Die Verbindung wird analog zu Beispiel 9A aus 6-[4-(Trifluormethyl)phenyl][1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazin-8(7H)-on (Beispiel 8A) hergestellt.

LCMS (Methode 3):  $R_t = 2.3$  min. ( $m/z = 300$  (M+H)<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9.52$  (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.97 (d, 1H).

#### Beispiel 11A

##### tert-Butyl-(6-chlorpyridin-2-yl)carbamate



**[0071]** 23.4 g (181.8 mmol) 2-Chlor-5-aminopyridin werden unter Argon mit 150 ml THF versetzt und auf 0°C

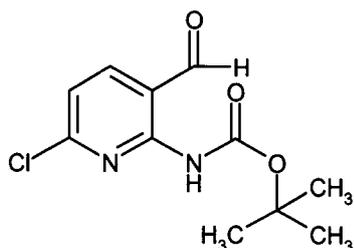
gekühlt. Es werden 73.3 g (400 mmol) Bis-(trimethylsilyl)-natriumamid und 43.65 g (200 mmol) Di-tert-butylidencarbonat, gelöst in 150 ml THF, zugetropft. Nach 15 min wird das Kühlbad entfernt und weitere 15 min bei RT nachgerührt. Das THF wird abrotiert und der Rückstand mit Essigsäureethylester und 0.5 N Salzsäure versetzt und extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man chromatographiert das Reaktionsgemisch an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 100% → 100:3). Es werden 36.54 g (88% d. Th.) des Produktes als Feststoff erhalten.

LCMS (Methode 3):  $R_t = 2.41$  min. ( $m/z = 175$  (M+H)<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10.11$  (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 1.47 (s, 9H).

#### Beispiel 12A

##### tert-Butyl-(6-chlor-3-formylpyridin-2-yl)carbamat



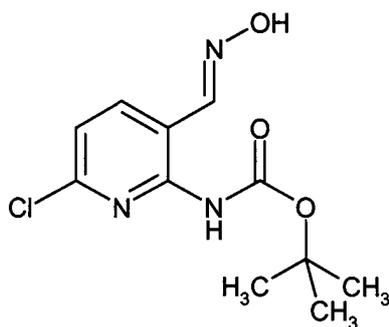
**[0072]** Die Reaktionsapparatur wird ausgeheizt, und die Reaktion erfolgt unter Argon und wird gerührt. 15 g (65.6 mmol) tert-Butyl-(6-chlorpyridin-2-yl)carbamate (Beispiel 11A) und 19 g (164 mmol) 1,2-Bis(dimethylamino)ethan werden in 270 ml THF vorgelegt und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Es werden 102.5 ml (164 mmol) Butyllithium (1.6 N) zugetropft. Nach Beendigung des Zutropfens wird die Reaktion langsam auf  $-10^\circ\text{C}$  erwärmt und bei  $-10^\circ\text{C}$  für 2 h gehalten. Dann wieder auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt, und es werden 10 ml (131 mmol) DMF dazugegeben. Die Reaktion wird langsam auf RT erwärmt und das Reaktionsgemisch wird auf 1 l Essigsäureethylester und 350 ml 1 N Salzsäure gegeben, 15 min nachgerührt und die organische Phase wird abgetrennt. Es wird mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether versetzt und der Feststoff wird abgesaugt und nachgetrocknet. Es werden 12.3 g (73% d. Th.) des Produktes als Feststoff erhalten.

LCMS (Methode 3):  $R_t = 2.19$  min. ( $m/z = 255$  (M+H)<sup>-</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10.37$  (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 1.46 (s, 9H).

#### Beispiel 13A

##### tert-Butyl-{6-chlor-3-[(hydroxyimino)methyl]pyridin-2-yl}carbamate



**[0073]** 15.45 g (60.2 mmol) tert-Butyl-(6-chlor-3-formylpyridin-2-yl)carbamate (Beispiel 12A) wird in 750 ml Ethanol vorgelegt und mit einer Lösung aus 225 ml Wasser und 9.38 g (120.4 mmol) Natriumacetat versetzt und 5 min gerührt. Eine Lösung aus 225 ml Wasser und 8.36 g (114.4 mmol) Hydroxylamin Hydrochlorid wird zugegeben und 4 h bei RT gerührt. Bei  $20^\circ\text{C}$  wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei  $20^\circ\text{C}$  am Rotationsverdampfer eingeeengt. Es werden 15.5 g (80% d. Th.) des Produktes als Feststoff erhalten.

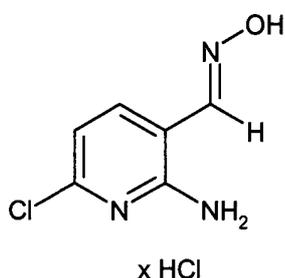
LCMS (Methode 3):  $R_t = 2.08$  min. ( $m/z = 270$  (M+H)<sup>-</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 11.71$  (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 1.49 (s,

9H).

## Beispiel 14A

## 2-Amin-6-chlorpyridin-3-carbaldehydoxim Hydrochlorid



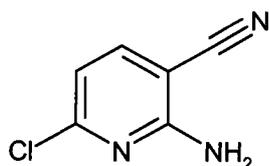
**[0074]** 15.5 g (57 mmol) tert-Butyl-{6-chlor-3-[(hydroxyimino)methyl]pyridin-2-yl}carbamate (Beispiel 13A) werden in 285 ml 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst und 30 min nachgerührt. Man engt das Reaktionsgemisch um die Hälfte ein und gibt den gleichen Teil an Diethylether zu. Das Reaktionsgemisch wird 20 min nachgerührt und das Produkt abfiltriert und mit Diethylether nachgewaschen. Es werden 11 g (94% d. Th.) des Produktes als Feststoff erhalten.

LCMS (Methode 6):  $R_t = 1.09$  min. ( $m/z = 172$  (M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8.27$  (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.65 (d, 1H).

## Beispiel 15A

## 2-Amino-6-chlorpyridin-3-carbonitril



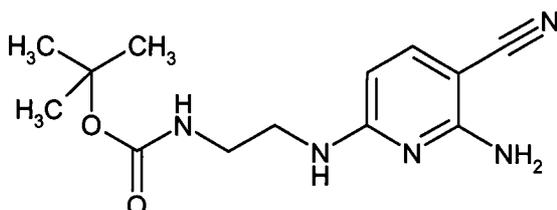
**[0075]** 11.15 g (53.6 mmol) 2-Amin-6-chlorpyridin-3-carbaldehydoxim Hydrochlorid (Beispiel 14A) werden in Dioxan vorgelegt, mit 13 ml (161 mmol) Pyridin versetzt und auf 0°C abgekühlt. Es werden 8.3 ml (58.95 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben, man erwärmt die Reaktion auf RT und rührt anschließend 2 h bei 60°C. Das Reaktionsgemisch wird in einem Gemisch von Essigsäureethylester und Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan:Diethylether 3:1 suspendiert, und der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Es werden 5.56 g (66% d. Th.) des Produktes als Feststoff erhalten.

LCMS (Methode 6):  $R_t = 1.0$  min. ( $m/z = 154$  (M+H)<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7.91$  (d, 1H), 7.38 (s, 2H), 6.69 (d, 1H).

## Beispiel 16A

## tert-Butyl-{2-[(6-amino-5-cyanopyridin-2-yl)amino]ethyl}carbamate



**[0076]** 2 g (13 mmol) 2-Amino-6-chlorpyridin-3-carbonitril (Beispiel 15A) werden in 15 ml DMSO vorgelegt und mit 2.71 g (16.93 mmol) N-Boc-Ethylenamin und 3.4 ml (19.54 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 h bei 115°C in dem Mikrowellenreaktor bestrahlt. Das Reaktionsgemisch wird in einem Gemisch von Essigsäureethylester und Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird mit gesät-

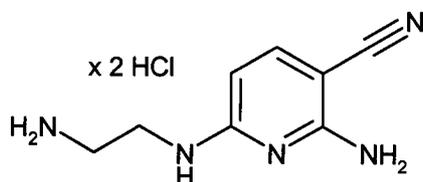
tigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Es werden 23.38 g (88% d. Th.) des Produktes als Feststoff erhalten.

LCMS (Methode 3):  $R_t = 1.7$  min. ( $m/z = 278$  (M+H)<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7.3$  (s, 1H), 7.0 (br, s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.78 (d, 1H), 3.25 (q, 2H), 3.06 (q, 2H), 1.36 (s, 9H).

## Beispiel 17A

## 2-Amino-6-[(2-aminoethyl)amino]pyridin-3-carbonitril Dihydrochlorid



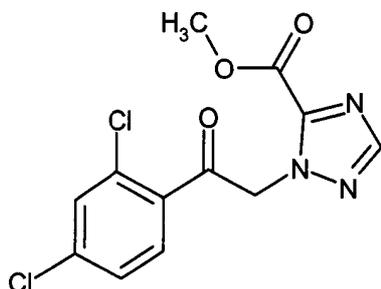
**[0077]** 6.76 g (24.38 mmol) tert-Butyl-{2-[(6-amino-5-cyanopyridin-2-yl)amino]ethyl}carbamate (Beispiel 16A) werden in 122 ml 4 N Chlorwasserstofflösung in Dioxan gelöst und 30 min nachgerührt. Man engt das Reaktionsgemisch um die Hälfte ein und gibt den gleichen Teil an Diethylether zu. Das Reaktionsgemisch wird 20 min nachgerührt und das Produkt abfiltriert und mit Diethylether nachgewaschen. Es werden 5.43 g (89% d. Th.) des Produktes als Feststoff erhalten.

LCMS (Methode 6):  $R_t = 0.92$  min. ( $m/z = 177$  (M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8.1$  (s, 2H), 7.5 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.0 (q, 2H).

## Beispiel 18A

## Methyl-1-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-oxoethyl]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxylat



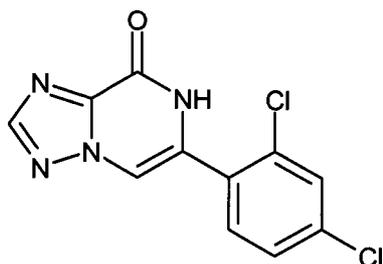
**[0078]** 4.3 g (33.8 mmol) Methyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylat werden in 58 ml Aceton vorgelegt und mit 7.9 g (35.4 mmol) 2'-Chlor-2,4-dichloracetophenon und 5.3 g (38.9 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Bei RT wird 20 h nachgerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch bei 20°C am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei 20°C am Rotationsverdampfer eingengt. Man chromatographiert das Reaktionsgemisch an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Ethanol 100:1). Es werden 1.47 g (10% d. Th.) des Produktes als Feststoff erhalten.

LCMS (Methode 8):  $R_t = 1.08$  min. ( $m/z = 314$  (M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8.27$  (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.85 (ss, 1H), 7.68 (dd, 1H), 6.12 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

## Beispiel 19A

## 6-(2,4-Dichlorphenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on



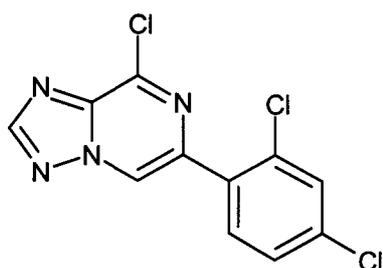
**[0079]** 1.44 g (3.5 mmol) Methyl-1-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-oxoethyl]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxylat (Beispiel 18A) und 2.7 g (35 mmol) Ammoniumacetat werden in Eisessig 24 h unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und in Eiswasser gegeben. Mit Natriumhydrogencarbonat wird der pH-Wert auf 4 eingestellt und der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Es werden 460 mg (47% d. Th.) des Produktes als Feststoff erhalten.

LCMS (Methode 6):  $R_t = 1.32$  min. ( $m/z = 281$  (M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 12.23$  (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (ss, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H).

## Beispiel 20A

## 8-Chlor-6-(2,4-dichlorphenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin



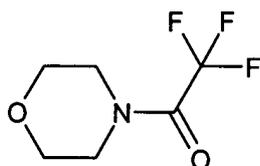
**[0080]** 460 mg (1.6 mmol) 6-(2,4-Dichlorphenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (Beispiel 19A) werden in 18 ml Phosphorylchlorid vorgelegt und mit 1.1 g (4.9 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid versetzt. Es wird 2 h bei 120°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 150 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und so lange mit festem Natriumhydrogencarbonat versetzt bis der pH-Wert 7 erreicht wird. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Es werden 360 mg (73% d. Th.) des Produktes als Feststoff erhalten.

LCMS (Methode 6):  $R_t = 1.97$  min. ( $m/z = 299$  (M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8.5$  (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.85 (ss, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H).

## Beispiel 21A

## 4-(Trifluoracetyl)morpholin



**[0081]** 15 g (172 mmol) Morpholin werden in 750 ml Dichlormethan vorgelegt, und es werden bei 0°C 29 ml (206 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid und 119 ml (688 mmol) N,N-Diisopropylethylamin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf RT erwärmt und 3 h bei RT nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und nacheinander mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 1 N Salzsäure und wieder mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Es werden 28

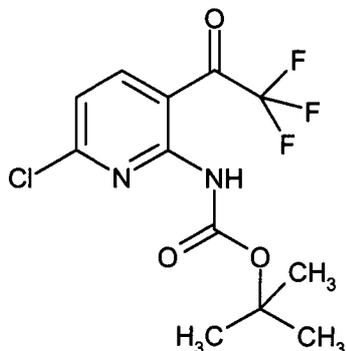
g (88% d. Th.) des Produktes als Öl erhalten.

LCMS (Methode 9):  $R_t = 1.22$  min. ( $m/z = 184$  (M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3.65$  (m, 2H), 3.56 (m, 2H).

## Beispiel 22A

## tert-Butyl-[6-chlor-3-(trifluoracetyl)pyridin-2-yl]carbamat

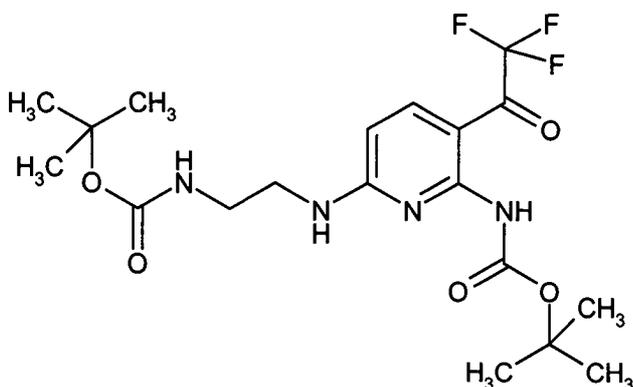


**[0082]** 8 g (35 mmol) tert-Butyl-(6-chlorpyridin-2-yl)carbamate (Beispiel 11A) werden in 100 ml THF vorgelegt und auf  $-50^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Es werden 55 ml (87 mmol) Butyllithium (1.6 N) zugetropft. Nach Beendigung des Zutropfens wird die Reaktion langsam auf  $-10^{\circ}\text{C}$  erwärmt und bei  $0^{\circ}\text{C}$  für 2 h gerührt. Anschließend wird wieder auf  $-40^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, und es werden 12.8 g (70 mmol) 4-(Trifluoracetyl)morpholin (Beispiel 21A), gelöst in 4 ml THF, zugegeben. Die Reaktionslösung wird 1 h bei  $-40^{\circ}\text{C}$  nachgerührt, danach bei  $-40^{\circ}\text{C}$  auf 1 l Essigsäureethylester und 350 ml Ammoniumchloridlösung gegossen und extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man chromatographiert das Reaktionsgemisch an Kieselgel (Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1). Es werden 9 g (79% d. Th.) des Produktes als Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10.96$  (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 1.43 (s, 9H).

## Beispiel 23A

## tert-Butyl-[6-({2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl}amino)-3-(trifluoracetyl)pyridin-2-yl]carbamate

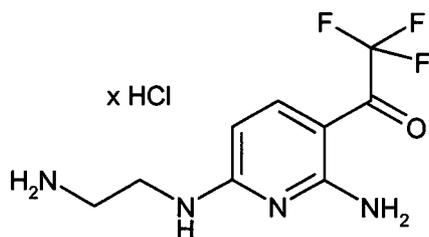


**[0083]** 5 g (15.4 mmol) tert-Butyl-[6-chlor-3-(trifluoracetyl)pyridin-2-yl]carbamate (Beispiel 22A) werden in 37.5 ml DMSO vorgelegt und mit 3.2 g (20 mmol) N-Boc-Ethylendiamin und 4 ml (23 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 0.5 h bei  $90^{\circ}\text{C}$  in dem Mikrowellenreaktor bestrahlt. Das Reaktionsgemisch wird in einem Gemisch von Essigsäureethylester und Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man chromatographiert das Reaktionsgemisch an Kieselgel (Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1  $\rightarrow$  1:1). Es werden 2.5 g (34% d. Th.) des Produktes als Feststoff erhalten. LCMS (Methode 6):  $R_t = 2.44$  min. ( $m/z = 449$  (M+H)<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10.75$  (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.28 (d, 1H), 3.48 (br, s, 2H), 3.17 (br, s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.30 (s, 9H).

## Beispiel 24A

1-{2-Amin-6-[(2-aminoethyl)amino]pyridin-3-yl}-2,2,2-trifluoethanon Hydrochlorid

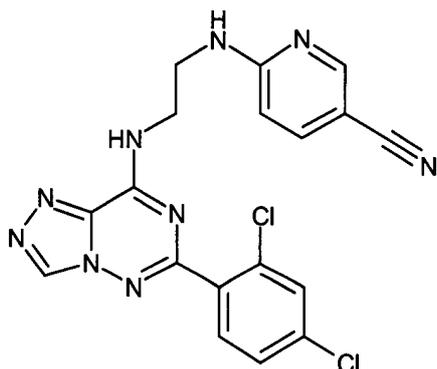


**[0084]** 2.5 g (5.57 mmol) tert-Butyl-[6-({2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl}amino)-3-(trifluoroacetyl)pyridin-2-yl]carbamat (Beispiel 23A) in 15 ml 4 N Chlorwasserstofflösung in Dioxan gelöst und 20 h nachgerührt. Man engt das Reaktionsgemisch um die Hälfte ein und gibt den gleichen Teil an Diethylether zu. Das Reaktionsgemisch wird 20 min nachgerührt und das Produkt abfiltriert und mit Diethylether nachgewaschen. Es werden 1.4 g (89% d. Th.) des Produktes als Feststoff erhalten.  
LCMS (Methode 6):  $R_t = 0.73$  min. ( $m/z = 249$  (M+H)<sup>+</sup>).

## Ausführungsbeispiele

## Beispiel 1

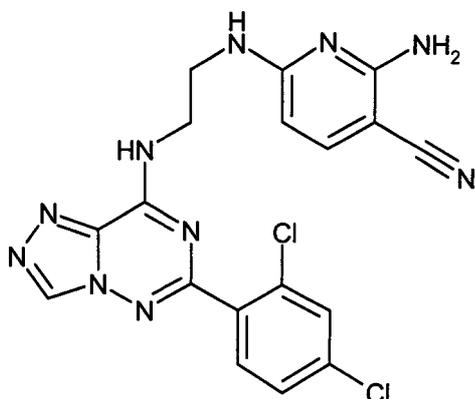
6-[(2-{[6-(2,4-Dichlorphenyl)[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazin-8-yl]amino}ethyl)amino]pyridin-3-carbonitril



**[0085]** 100 mg (0.33 mmol) 8-Chlor-6-(2,4-dichlorphenyl)[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazin (Beispiel 7A), 70 mg (0.43 mmol) 6-[(2-Aminoethyl)amino]pyridin-3-carbonitril Dihydrochlorid (Beispiel 2A) und 0.08 ml (0.5 mmol) N,N-Diisopropylethylamin werden in 2 ml DMSO vorgelegt. Es wird bei 80°C 16 h nachgerührt. Man gibt zu dem Reaktionsgemisch Essigsäureethylester und 10%ige Zitronensäure und extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man erhält nach Reinigung mittels präparativer HPLC 16 mg (12% d. Th.) des Produktes als Feststoff.  
LCMS (Methode 3):  $R_t = 1.16$  min. ( $m/z = 426$  (M+H)<sup>+</sup>)  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9.76$  (t, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.34 (ss, 1H), 7.74 (br, s 1H), 7.62 (d, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 6.52-6.41 (br, s, 1H), 3.76 (q, 2H), 3.62 (q, 2H).

## Beispiel 2

2-Amino-6-[(2-[[6-(2,4-dichlorphenyl)[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazin-8-yl]amino]ethyl)amino]pyridin-3-carbonitril



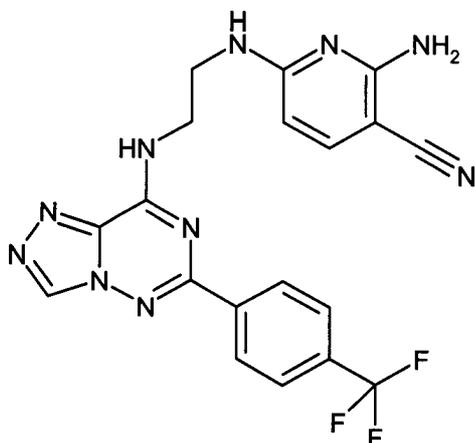
**[0086]** 300 mg (0.99 mmol) 8-Chlor-6-(2,4-dichlorphenyl)[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazin (Beispiel 7A), 274.65 mg (1.09 mmol) 2-Amino-6-[(2-aminoethyl)amino]pyridin-3-carbonitril Dihydrochlorid (Beispiel 17A) und 1.4 ml (8 mmol) N,N-Diisopropylethylamin werden in 5 ml DMSO vorgelegt. Es wird bei 80°C 16 h nachgerührt. Man gibt zu dem Reaktionsgemisch Essigsäureethylester und 10%ige Zitronensäure und extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Reaktionsgemisch wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 120 mg (27% d. Th.) des Produktes als Feststoff.

LCMS (Methode 3):  $R_t = 2.24$  min. ( $m/z = 440$  (M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9.8$  (t, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.73 (ss, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.37 (br, s, 1H), 5.81 (br, s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.65 (s, 2H).

## Beispiel 3

6-[4-(Trifluormethyl)phenyl][1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazin-8(7H)-on



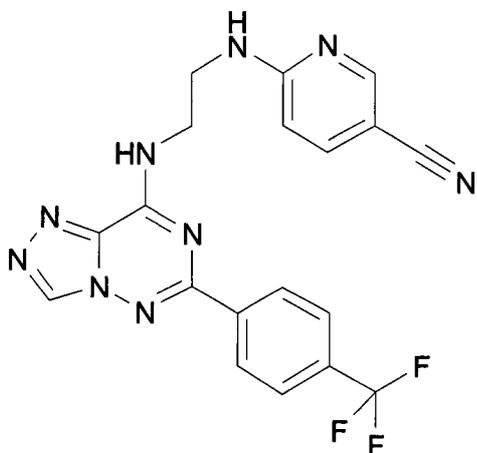
**[0087]** 65 mg (0.22 mmol) 8-Chlor-6-[4-(trifluormethyl)phenyl][1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazin (Beispiel 10A), 60 mg (0.24 mmol) 2-Amino-6-[(2-aminoethyl)amino]pyridin-3-carbonitril Dihydrochlorid (Beispiel 17A) und 0.3 ml (1.75 mmol) N,N-Diisopropylethylamin werden in 2 ml DMSO vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wird für 30 min bei 140°C in einem Mikrowellenreaktor bestrahlt. Es wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 17 mg (18% d. Th.) des Produktes als Feststoff.

LCMS (Methode 3):  $R_t = 2.33$  min. ( $m/z = 441$  (M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9.77$  (t, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.27 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.63 (br, s, 1H), 7.24 (br, s, 1H), 5.73 (br, s, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.63 (d, 2H).

## Beispiel 4

6-[[2-({6-[4-(Trifluormethyl)phenyl][1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazin-8-yl]amino)ethyl]amino]pyridin-3-carbonitril



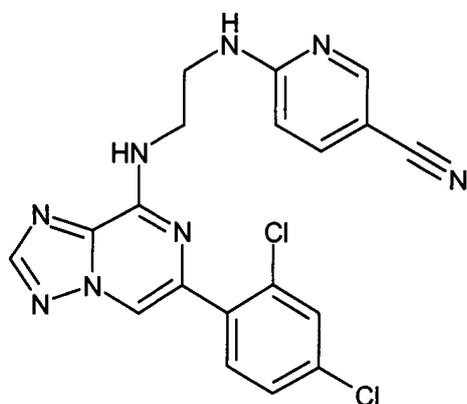
**[0088]** 60 mg (0.2 mmol) 8-Chlor-6-[4-(trifluormethyl)phenyl][1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazin (Beispiel 10A), 39 mg (0.24 mmol) 6-[(2-Aminoethyl)amino]pyridin-3-carbonitril Dihydrochlorid (Beispiel 2A) und 0.1 ml (0.6 mmol) N,N-Diisopropylethylamin werden in 2 ml DMSO vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wird für 30 min bei 140°C in einem Mikrowellenreaktor bestrahlt. Man erhält nach Reinigung mittels präparativer HPLC 40 mg (47% d. Th.) des Produktes als Feststoff.

LCMS (Methode 3):  $R_t = 2.33$  min. ( $m/z = 426$  (M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9.71$  (t, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.21 (d, 2H), 7.81 (d, 3H), 7.50 (br, s, 1H), 6.41 (br, s, 1H), 3.92 (q, 2H), 3.68 (q, 2H).

## Beispiel 5

6-[[2-({6-(2,4-Dichlorphenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-8-yl]amino)ethyl]amino]pyridin-3-carbonitril



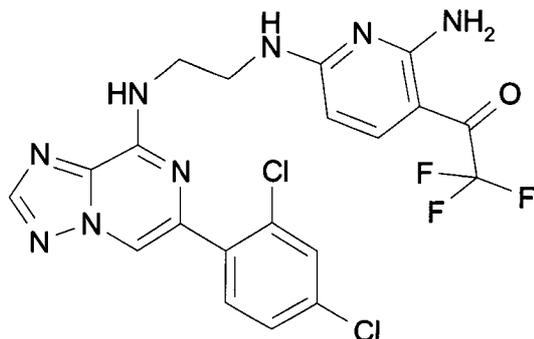
**[0089]** 45 mg (0.15 mmol) 8-Chlor-6-(2,4-dichlorphenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin (Beispiel 20A), 35 mg (0.18 mmol) 6-[(2-Aminoethyl)amino]pyridin-3-carbonitril Dihydrochlorid (Beispiel 2A) und 0.2 ml (1.2 mmol) N,N-Diisopropylethylamin werden in 0.8 ml DMSO vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wird für 30 min bei 140°C in einem Mikrowellenreaktor bestrahlt. Man erhält nach Reinigung mittels präparativer HPLC 30 mg (47% d. Th.) des Produktes als Feststoff.

LCMS (Methode 6):  $R_t = 2.05$  min. ( $m/z = 425$  (M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8.56$  (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (ss, 1H), 8.22 (br, s, 1H), 7.74 (ss, 1H), 7.71 (br, s, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 6.50 (br, s, 1H), 3.72-3.56 (m, 4H).

## Beispiel 6

1-{2-Amin-6-[(2-[[6-(2,4-dichlorphenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-8-yl]amino]ethyl)amino]pyridin-3-yl}-2,2,2-trifluorethanon



**[0090]** 160 mg (0.53 mmol) 8-Chlor-6-(2,4-dichlorphenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin (Beispiel 20A), 182 mg (0.64 mmol) 1-{2-Amin-6-[(2-aminoethyl)amino]pyridin-3-yl}-2,2,2-trifluorethanon Hydrochlorid (Beispiel 24A) und 0.74 ml (4.2 mmol) N,N-Diisopropylethylamin werden in 3 ml DMSO vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wird für 30 min bei 140°C in einem Mikrowellenreaktor bestrahlt. Man erhält nach Reinigung mittels präparativer HPLC 186 mg (68% d. Th.) des Produktes als Feststoff.

LCMS (Methode 6):  $R_t = 2.39$  min. ( $m/z = 511$  (M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8.58$  (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (br, s, 1H), 8.13 (br, s, 1H), 7.71 (ss, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (t, 2H), 5.9 (d, 1H), 3.71 (t, 2H), 3.66 (t, 1H).

## B) Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

**[0091]** Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von hämatologischen Erkrankungen kann in folgenden Assaysystemen gezeigt werden:

## In vitro Assay

**[0092]** Die inhibitorische Aktivität von Wirksubstanzen wird in einem biochemischen Assay bestimmt. Die dazu benötigten Bestandteile werden in einer schwarzen 384-Loch-Mikrotiterplatte mit transparentem Boden (Firma Greiner, Katalognummer 781092) gemischt. Benötigt werden dabei pro Loch der 384-Loch-Mikrotiterplatte 5 nM GSK3 $\beta$  (Firma Upstate, Katalognummer xy), 40  $\mu$ M GSK3 $\beta$ -Substrat GSM (Sequenz H-RRRPAS-VPPSPSLSRHS-(pS)-HQRR, Firma Upstate, Katalognummer 2-533), 30  $\mu$ M Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid NADH (Roche Diagnostics, Katalognummer 10107735), 50  $\mu$ M Adenosin-triphosphat ATP (Firma Sigma, Katalognummer A7966), und 2 mM Phosphoenolpyruvat (Firma Roche, Katalognummer 128112). Der benötigte Reaktionspuffer, in dem die biochemische Reaktion abläuft, besteht aus 50 mM Trizma Hydrochlorid Tris-HCl pH: 7,5 (Firma Sigma, Katalognummer T3253), 5 mM Magnesiumchlorid MgCl<sub>2</sub> (Firma Sigma, Katalognummer M8266), 0,2 mM DL-Dithiothreitol DTT (Firma Sigma, Katalognummer D9779), 2 mM Ethylendiaminethertetrasäure EDTA (Firma Sigma, Katalognummer E6758), 0,01% Triton X-100 (Firma Sigma, Katalognummer T8787) und 0,05% Bovines Serumalbumin BSA (Firma Sigma, Katalognummer B4287).

**[0093]** Wirksubstanzen werden in Dimethylsulfoxid DMSO (Firma Sigma, Katalognummer D8418) in einer Konzentration von 10 mM gelöst. Wirksubstanzen werden in Konzentrationsreihen von 10  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 0,1  $\mu$ M, 0,01  $\mu$ M, 0,001  $\mu$ M, 0,0001  $\mu$ M, 0,00001  $\mu$ M zu den Ansätzen der biochemischen Reaktion zugegeben. Als Kontrolle wird statt Substanz Dimethylsulfoxid in einer Endkonzentration von 0,1 % zugesetzt.

**[0094]** Die Reaktion wird für 2 Stunden bei 30°C inkubiert und anschließend die entstandene Fluoreszenz in einem Tecan Safire-XFLUOR4-Gerät, Version V4.50 (Seriennummer 12901300283) unter den Spezifikationen: Messmodus-Fluoreszenz, von unten gemessen, Extinktionswellenlänge 340 nm, Emissionswellenlänge 465 nm, Spaltbreite Extinktion 5 nm, Spaltbreite Emission 5 nm, Verstärkermodus 120, Verzögerung 0  $\mu$ s, Anzahl Lichtblitze pro Messung 3, und einer Integrationszeit von 40  $\mu$ s gemessen.

**[0095]** Die Aktivität der GSK3 $\beta$  wird in Fluoreszenz-Einheiten ermittelt, wobei die Werte von nicht-inhibierter Kinase gleich 100% und vollständig inhibierter Kinase gleich 0% gesetzt werden. Die Aktivität der Wirksubstanzen wird auf diese 0% und 100% verrechnet.

**[0096]** Adulte hämatopoetische Stammzellen sind durch die spezifische Ausprägung von membranständigen Proteinen gekennzeichnet. Entsprechend ihrem Molekulargewicht sind diese Oberflächenmarker mit einer entsprechenden Nummer versehen. Zu dieser Klasse gehört auch das als CD34 bezeichnete Molekül, welches zur Identifizierung, Charakterisierung und Isolierung von adulten hämatopoetischen Stammzellen dient. Diese Stammzellen können dabei aus dem Knochenmark, dem peripheren Blut oder aus Nabelschnurblut isoliert werden. In in vitro-Kulturen sind diese Zellen begrenzt lebensfähig, können aber durch unterschiedlichste Zusätze zum Kulturmedium zu Proliferation und Differenzierung angeregt werden. CD34-positive Zellen werden hier verwendet, um den Einfluss von Substanzen auf die Aktivität der Glykogen Synthase Kinase 3 zu testen. Zu diesem Zweck werden in einem ersten Schritt über differentielle Zentrifugationsschritte mononukleare Zellen aus Nabelschnurblut isoliert.

**[0097]** Dazu wird Nabelschnurblut 1:4 mit Phosphat-gepufferter Salzlösung verdünnt. 50 Milliliter Zentrifugationsgefäße werden mit 17 Milliliter Ficoll (Dichte 1.077, Ficoll Paque Plus; Pharmacia, Katalognummer 17-1440-02) beschickt. Darauf werden 30 Milliliter des 1:4 verdünnten Nabelschnurblutes aufgeschichtet und anschließend für 30 Minuten bei 400  $\times$  g bei Raumtemperatur zentrifugiert. Die Bremsen der Zentrifuge sind dabei ausgeschaltet. Die mononukleären Zellen sammeln sich durch die Zentrifugation in der Interphase. Diese wird mit Hilfe einer 30 Milliliter-Pipette abgenommen und in ein neues 50 Milliliter Zentrifugationsgefäß überführt und das Volumen anschließend mit der Phosphat-gepufferten Salzlösung auf 30 ml aufgefüllt. Diese Zellen werden für 10 Minuten bei Raumtemperatur mit eingeschalteter Bremse bei 300  $\times$  g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das entstandene Zellpellet in 30 Milliliter Phosphat-gepufferter Salzlösung resuspendiert. Diese Zellen werden erneut für 15 Minuten bei 20°C bei 200  $\times$  g und eingeschalteter Bremse zentrifugiert.

**[0098]** Zur Isolierung der CD34-positiven Zellen aus die angereicherten mononukleären Zellen in einer Konzentration von  $1 \times 10^8$  Zellen pro 300 Mikroliter MACS-Puffer (0.5% Endotoxin-freies bovines Serumalbumin in Phosphat-gepufferter Salzlösung) resuspendiert. Es erfolgt die Zugabe von 100 Mikrolitern FCR Blocking Reagenz (Miltenyi Biotec, Katalognummer 130-046-702) sowie 100 Mikrolitern an CD34 Micro Beads (Miltenyi Biotec, Katalognummer 130-046-702). Diese Suspension wird für 30 Minuten bei 4°C inkubiert. Anschließend werden die Zellen mit dem 20-fachem Volumen MACS Puffer verdünnen und 10 Minuten bei 300  $\times$  g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und die Zellen in 500 Mikrolitern MACS Puffer resuspendiert. Die so behandelten Zellen werden auf einer LS-Säule (Miltenyi Biotec, katalognummer 130-042-401) aufgetragen und unter Verwendung eines Midi MACS Magneten (Miltenyi Biotec, Katalognummer 130-042-303) aufgereinigt.

**[0099]** Die Anzahl an CD34-positiven Zellen wird über das Auszählen der Zellen unter Verwendung einer Neubauer-Kammer durchgeführt. Die Bestimmung der Reinheit der Zellen erfolgt nach Standardprotokollen unter Verwendung der Fluorescent Activated Cell Sorting-Methode (Becton Dickinson, BD FACS™ Sample Prep Assistent SPAR Upgrade Kit, Katalognummer 337642).

**[0100]** Zur Bestimmung des Einflusses einer Modulation der GSK3-Aktivität werden CD34-positive Zellen über 7 Tage in einer 96-Loch-Mikrotiterplatte bei 37°C und 5% Kohlendioxid inkubiert und anschließend die Proliferationsraten anhand der Zellzahlen bestimmt.

**[0101]** Zu diesem Zweck werden 5000 CD34-positive Zellen pro Loch einer 96-U-Boden-Loch-Mikrotiterplatte (Greiner Bio-One, Katalognummer 650 180) in 100 Mikroliter IMDM-Medium (Life Technology, Katalognummer 12440-046), 10% fetales Kälberserum (Life Technology, Katalognummer 10082-139) und 20 Nanogramm pro Milliliter Stem Cell Factor (R&D, Katalognummer 255-SC-010) aufgenommen. Zusätzlich werden die Zellen noch unterschiedlichen Konzentrationen an mit Dimethylsulfoxid (Sigma Aldrich, Katalognummer D5879-1L) gelösten Substanzen versetzt. Dabei werden jeweils 4 Löcher mit der angegebenen Zellzahl von 5000 CD34-positiven Zellen pro Loch mit 10 Mikromol, 4 Löcher mit 5 Mikromol, 4 Löcher mit 2.5 Mikromol, 4 Löcher mit 1.25 Mikromol, 4 Löcher mit 0.625 Mikromol, 4 Löcher mit 0.3125 Mikromol, 4 Löcher mit 0.156 Mikromol, 4 Löcher mit 0.078 Mikromol und als Kontrolle 4 Löcher mit 0.1% Dimethylsulfoxid als Endkonzentration versehen.

**[0102]** Diese so behandelten Zellen werden für 7 Tage in einem Zellkultur-Brutschrank bei 37°C und 5% Kohlendioxid inkubiert. Durch erneutes zählen der Zellen unter Verwendung einer Neubauer-Zählkammer wird die Proliferationsrate bestimmt, wobei die nur mit dem Stem Cell Factor versehenen Zellen als 100%-Wert gesetzt und alle anderen Werte auf diesen Wert bezogen sind.

## In-vivo Assay

**[0103]** Die Untersuchungen der in vivo-Wirkung der erfindungsmäßigen Verbindungen erfolgt unter Verwendung von 6 Wochen alten, 18–22 g schweren, männlichen C57BL/6-Mäusen (Charles River, Sulzfeld, Deutschland). Diese Tiere werden artgerecht mit 12-stündigen Licht- und Dunkelzyklen unter konstanten klimatischen Bedingungen gehalten und mit Wasser und Mausfutter ad libitum ernährt. Die Konzentrationen an verwendeten Chemotherapeutika werden den Tieren gemäß den Angaben der Hersteller mittels intra-peritonealen (i. p.) Injektionen im kaudalen Drittel des Bauches verabreicht. Gleichermaßen wird mit den erfindungsrelevanten Substanzen verfahren. Blutabnahmen erfolgen mit Hilfe von Pasteur-Pipetten aus dem retrobulbären Venenplexus. Die Bestimmung der Anzahl neutrophiler Granulozyten erfolgt vollautomatisch unter Verwendung von Durchflußzytometriesystemen.

## CYP-Inhibitionstest

**[0104]** Die Fähigkeit von Substanzen, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4 im Menschen inhibieren zu können, wird untersucht mit gepoolten Human-Lebermikrosomen als Enzymquelle in Gegenwart von Standardsubstraten (s. u.), die CYP-Isoform-spezifische Metaboliten bilden. Die Inhibitionseffekte werden bei sechs verschiedenen Konzentrationen der Testverbindungen untersucht (1.5, 3.1, 6.3, 12.5, 25 sowie 50 µM), mit dem Ausmaß der CYP-Isoform-spezifischen Metabolitenbildung der Standardsubstrate in Abwesenheit der Testverbindungen verglichen und die entsprechenden IC<sub>50</sub>-Werte berechnet. Ein Standard-Inhibitor, der eine einzelne CYP-Isoform spezifisch inhibiert, dient als Kontrolle der erhaltenen Ergebnisse.

## Durchführung:

**[0105]** Die Inkubation von Phenacetin, Amodiaquin, Diclofenac, Dextromethorphan oder Midazolam mit Human-Lebermikrosomen in Gegenwart von jeweils sechs verschiedenen Konzentrationen einer Testverbindung (als potentiell Inhibitor) wird auf einer Workstation durchgeführt (Tecan, Genesis, Crailsheim, Deutschland). Standard-Inkubationsgemische enthalten 1.3 mM NADP, 3.3 mM MgCl<sub>2</sub> × 6 H<sub>2</sub>O, 3.3 mM Glukose-6-phosphat, Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase (0.4 U/ml) und 100 mM Phosphat-Puffer (pH 7.4) in einem Gesamtvolumen von 200 µl. Testverbindungen werden bevorzugt in Acetonitril gelöst. 96-Lochplatten werden eine definierte Zeit bei 37°C mit gepoolten Human-Lebermikrosomen inkubiert. Die Reaktionen werden durch Zugabe von 100 µl Acetonitril, worin sich ein geeigneter interner Standard befindet, abgestoppt. Gefällte Proteine werden durch Zentrifugation abgetrennt, die Überstände werden vereinigt und mittels LC-MS/MS analysiert.

## Bestimmung der Löslichkeit

## Benötigte Reagenzien:

- PBS-Puffer pH 6.5: 61.86 g Natriumchlorid p. a. (z. B. Fa. Merck, Art.-Nr. 1.06404.1000), 39.54 g Natriumdihydrogenphosphat p. a. (z. B. Fa. Merck, Art.-Nr. 1.06346.1000) und 83.35 g 1 N Natriumhydroxid-Lösung (z. B. Fa. Bernd Kraft GmbH, Art.-Nr. 01030.4000) in einen 1 Liter-Messkolben einwiegen, mit Wasser auffüllen und ca. 1 Stunde rühren. Von dieser Lösung 500 ml in einen 5 Liter-Messkolben geben und mit Wasser auffüllen. Mit 1 N Natriumhydroxid-Lösung auf pH 6.5 einstellen.
- Dimethylsulfoxid (z. B. Fa. Baker, Art.-Nr. 7157.2500)
- destilliertes Wasser
- Acetonitril Chromasolv (z. B. Riedel-de Haen Art. Nr. 34851)
- 50%ige Ameisensäure p. a. (z. B. Fluka Art. Nr. 09676)

## Herstellung der Ausgangslösung:

**[0106]** Mindestens 1.5 mg der Testsubstanz werden in ein Wide Mouth 10 mm Screw V-Vial (Fa. Glastechnik Gräfenroda GmbH, Art.-Nr. 8004-WM-H/V15 µ) mit passender Schraubkappe und Septum genau eingewogen, mit Dimethylsulfoxid zu einer Konzentration von 50 mg/ml versetzt und 30 Minuten mittels eines Vortexers geschüttelt.

## Herstellung der Kalibrierlösungen:

**[0107]** Die notwendigen Pipettierschritte erfolgen in 1.2 ml 96er Deep Well Plate (DWP) (z. B. HJ-Bioanalytik GmbH Art.-Nr. 850289) mittels eines Liquid-Handling-Roboters. Als Lösemittel wird ein Gemisch aus Acetonitril Chromasolv/destilliertem Wasser 8:2 verwendet.

## Herstellung der Ausgangslösung für Kalibrierlösungen (Stammlösung):

- [0108]** 10 µl der Ausgangslösung werden mit 833 µl des Lösemittelgemisch versetzt (Konzentration = 600 µg/ml) und homogenisiert. Es werden von jeder Testsubstanz zwei 1:100 Verdünnungen in separaten DWP's hergestellt und wiederum homogenisiert. Eine der 1:100 Verdünnungen wird für die Herstellung der Kalibrierlösungen verwendet, die zweite Verdünnung wird für die Optimierung der MS/MS-Parameter verwendet.
- Kalibrierlösung 5 (600 ng/ml): 30 µl der Stammlösung werden mit 270 µl Lösemittelgemisch versetzt und homogenisiert.
- Kalibrierlösung 4 (60 ng/ml): 30 µl der Kalibrierlösung 5 werden mit 270 µl Lösemittelgemisch versetzt und homogenisiert.
- Kalibrierlösung 3 (12 ng/ml): 100 µl der Kalibrierlösung 4 werden mit 400 µl Lösemittelgemisch versetzt und homogenisiert.
- Kalibrierlösung 2 (1.2 ng/ml): 30 µl der Kalibrierlösung 3 werden mit 270 µl Lösemittelgemisch versetzt und homogenisiert.
- Kalibrierlösung 1 (0.6 ng/ml): 150 µl der Kalibrierlösung 2 werden mit 150 µl Lösemittelgemisch versetzt und homogenisiert.

## Herstellung der Probenlösungen:

**[0109]** Die notwendigen Pipettierschritte erfolgen in 1.2 ml 96er DWP (z. B. HJ-Bioanalytik GmbH Art.-Nr. 850289) mittels eines Liquid-Handling-Roboters.

**[0110]** 10.1 µl der Stammlösung werden mit 1000 µl PBS-Puffer pH 6.5 versetzt.

## Durchführung:

**[0111]** Die notwendigen Pipettierschritte erfolgen in 1.2 ml 96er DWP (z. B. HJ-Bioanalytik GmbH Art.-Nr. 850289) mittels eines Liquid-Handling-Roboters.

**[0112]** Die so hergestellten Probenlösungen werden 24 Stunden bei 1400 rpm mittels eines temperierbaren Schüttlers (z. B. Fa. Eppendorf Thermomixer comfort Art.-Nr. 5355 000.011) bei 20°C geschüttelt. Von diesen Lösungen werden jeweils 180 µl abgenommen und in Beckman Polyallomer Centrifuge Tubes (Art.-Nr. 343621) überführt. Diese Lösungen werden 1 Stunde mit ca. 223.000 × g zentrifugiert (z. B. Fa. Beckman Optima L-90K Ultracentrifuge mit Type 42.2 Ti Rotor bei 42.000 rpm). Von jeder Probenlösung werden 100 µl des Überstandes abgenommen und 1:10 und 1:1000 mit PBS-Puffer 6.5 verdünnt.

## Analytik:

**[0113]** Die Proben werden mittels HPLC/MS-MS analysiert. Quantifiziert wird über eine Fünf-Punkt-Kalibrationskurve der Testverbindung. Die Löslichkeit wird in mg/l ausgedrückt. Analysensequenz: 1) Blank (Lösemittelgemisch); 2) Kalibrierlösung 0.6 ng/ml; 3) Kalibrierlösung 1.2 ng/ml; 4) Kalibrierlösung 12 ng/ml; 5) Kalibrierlösung 60 ng/ml; 6) Kalibrierlösung 600 ng/ml; 7) Blank (Lösemittelgemisch); 8) Probenlösung 1:1000; 9) Probenlösung 1:10.

## HPLC/MS-MS Methode

**[0114]** HPLC: Agilent 1100, quat. Pumpe (G1311A), Autosampler CTC HTS PAL, Degaser (G1322A) und Säulentermostat (G1316A); Säule: Oasis HLB 20 mm × 2.1 mm, 25 µ; Temperatur: 40°C; Eluent A: Wasser + 0.5 ml Ameisensäure/l; Eluent B: Acetonitril + 0.5 ml Ameisensäure/l; Flussrate: 2.5 ml/min; Stoptime 1.5 min; Gradient: 0 min 95% A, 5% B; Rampe: 0–0.5 min 5% A, 95% B; 0.5–0.84 min 5% A, 95% B; Rampe: 0.84–0.85 min 95% A, 5% B; 0.85–1.5 min 95% A, 5% B.  
MS/MS: WATERS Quattro Micro Tandem MS/MS; Z-Spray API-Interface; HPLC-MS-Eingangssplitter 1:20; Messung im ESI-Mode

**[0115]** Die Geräteparameter werden für jede Testsubstanz durch Injektion der weiter oben beschriebenen Stammlösung (zweite 1:100 Verdünnung) mittels der MassLynx/QuanOptimize-Software automatisch optimiert.

C) Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

**[0116]** Die erfindungsgemäßen Substanzen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

**[0117]** 100 mg der Verbindung des Beispiels 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke, 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat. Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

**[0118]** Die Mischung aus der Verbindung des Beispiels 1, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben).

Orale Suspension:

Zusammensetzung:

**[0119]** 1000 mg der Verbindung des Beispiels 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum) (Fa. FMC, USA) und 99 g Wasser.

**[0120]** Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

**[0121]** Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die Verbindung des Beispiels 1 wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Intravenös applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

**[0122]** 1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

Herstellung:

**[0123]** Die Verbindung von Beispiel 1 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0.22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördelkappen verschlossen.

**ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG**

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

**Zitierte Patentliteratur**

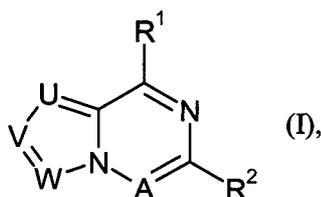
- WO 2006/044687 [0006]
- WO 2007/138072 [0006]
- WO 03/000693 [0035]

**Zitierte Nicht-Patentliteratur**

- Woodgett JR., Trends Biochem. Sci. (1991), 16(5), 177-81 [0002]
- Wodarz A., Nusse R., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. (1998), 14, 59-88 [0003]
- Kirstetter et al., Nat Immunol. (2006), 7(10), 1048-56 [0003]
- O'Brien et al., British Journal of Cancer (2006), 95, 1632-1636 [0004]
- J. Org. Chem. (2005), 70 (18), 7331-7337 [0035]

## Patentansprüche

## 1. Verbindung der Formel



in welcher  
entweder

U für N steht,  
V für CR<sup>12</sup> steht,

W für N steht,  
A für CR<sup>15</sup> steht,

oder

U für N steht,  
V für N steht,  
W für CR<sup>16</sup> steht,

A für N steht,

wobei

R<sup>12</sup> für Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonylamino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclylcarbonyl, -CH<sub>2</sub>R<sup>13</sup> oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>14</sup> steht,

wobei Heterocyclylcarbonyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, und

wobei Alkoxy, Alkylamino, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonylamino substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl und Phenyl,

worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino,

und

worin Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl,

und

wobei

R<sup>13</sup> für Hydroxy, Amino, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

worin Alkoxy, Alkylamino, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Alkylcarbonylamino substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino,

und

worin Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl,

und

wobei

R<sup>14</sup> für Hydroxy, Amino, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

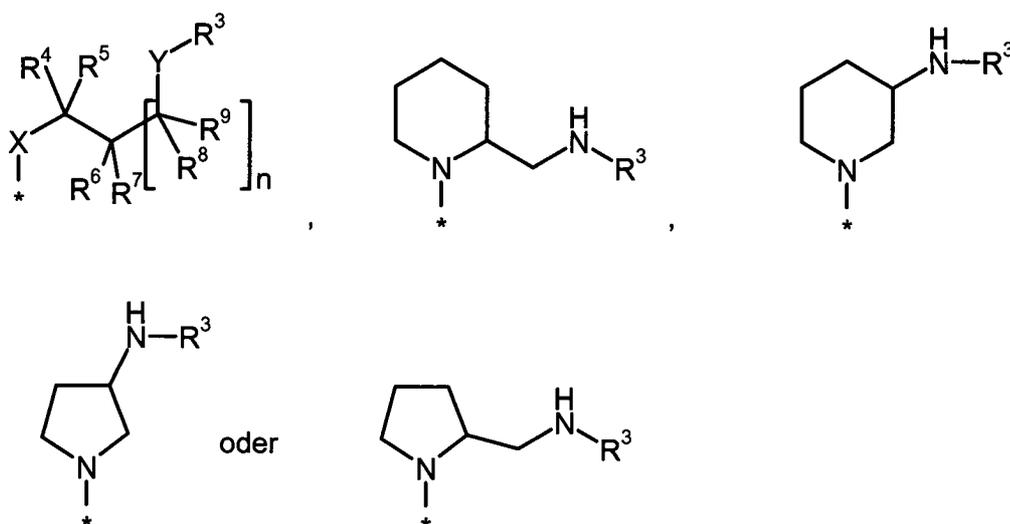
worin Alkoxy, Alkylamino, Alkoxy-carbonyl, Alkylaminocarbonyl und Alkylcarbonylamino substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino,

und

worin Heterocyclen substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl,

R<sup>15</sup> für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Methoxy, Methylthio oder Cyclopropyl steht, R<sup>16</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>1</sup> für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

\* die Anknüpfstelle an den Heterocyclen bedeutet,

n für die Zahl oder 1 steht,

X für NR<sup>10</sup>, S oder O steht,

worin

R<sup>10</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Cyclopropyl steht,

Y für NR<sup>11</sup> oder S steht,

worin

R<sup>11</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Cyclopropyl steht,

R<sup>3</sup> für 2-Pyridyl, Pyrimid-2-yl, 2-Aminopyrimid-4-yl, 2-(Mono-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino)pyrimid-4-yl, 2-(Mono-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Cycloalkylamino)pyrimid-4-yl, Pyridazin-3(2H)-on-6-yl, 1,3-Oxazol-2-yl, 1,3-Oxazol-4-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3-yl, 1,2,3-Oxadiazol-4-yl, 1,3-Thiazol-2-yl, 1,3-Thiazol-4-yl, 1H-1,2,4-Triazol-5-yl, 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on-5-yl oder 1,2-Pyrazol-5-yl steht,

wobei 2-Pyridyl, Pyrimid-2-yl, 1,3-Oxazol-2-yl, 1,3-Oxazol-4-yl, 1,3-Thiazol-2-yl und 1,3-Thiazol-4-yl substituiert sind mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Trifluormethylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Cycloalkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl und C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylcarbonyl,

worin Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylcarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Alkylaminocarbonyl und Cycloalkylcarbonyl substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl und C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

und

wobei 2-Aminopyrimid-4-yl, 2-(Mono-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino)pyrimid-4-yl, 2-(Mono-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Cycloalkylamino)pyrimid-4-yl, Pyridazin-3(2H)-on-6-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3-yl, 1,2,3-Oxadiazol-4-yl, 1H-1,2,4-Triazol-5-yl, 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on-5-yl und 1,2-Pyrazol-5-yl substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Trifluormethylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Cycloalkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl und C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylcarbonyl,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Cyclopropyl steht,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl steht,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Cyclopropyl steht,

R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl steht,

R<sup>8</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Cyclopropyl steht,

R<sup>9</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl steht,

R<sup>2</sup> für C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Hydroxymethyl, Amino, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxymethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminomethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminosulfonyl, Phenyl, Benzyloxy, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclyl, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclylcarbonyl, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclylmethyl und 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl,

worin Phenyl, Benzyloxy, Heterocyclyl, Heterocyclylcarbonyl, Heterocyclylmethyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino,

oder

zwei der Substituenten am Aryl zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan oder 1,4-Dioxan bilden,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

## 2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

entweder

U für N steht,

V für CR<sup>12</sup> steht,

W für N steht,

A für CR<sup>15</sup> steht,

oder

U für N steht,

V für N steht,

W für CR<sup>16</sup> steht,

A für N steht,

wobei

R<sup>12</sup> für Wasserstoff, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclylcarbonyl, -CH<sub>2</sub>R<sup>13</sup> oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>14</sup> steht,

wobei Heterocyclylcarbonyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl,

und

wobei Alkoxy, Alkylamino, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Alkylcarbonylamino substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino und 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl,

worin Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl,

und

wobei

R<sup>13</sup> für Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

worin Alkoxy, Alkylamino, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Alkylcarbonylamino substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino,

und

worin Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl,

und

wobei

R<sup>14</sup> für Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino oder 5- oder 6-gliedriges Heterocycl cycl steht, worin Alkoxy, Alkylamino, Alkoxy-carbonyl, Alkylaminocarbonyl und Alkylcarbonylamino substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino,

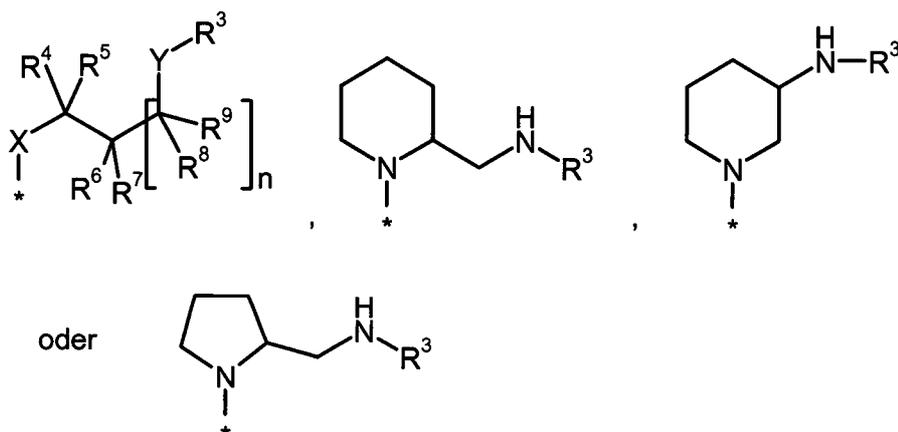
und

worin Heterocycl cycl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl,

R<sup>15</sup> für Wasserstoff, Halogen, Cyano oder Trifluormethyl steht,

R<sup>16</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>1</sup> für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

\* die Anknüpfstelle an den Heterocyclus bedeutet,

n für die Zahl 0 oder 1 steht,

X für NR<sup>10</sup>, S oder O steht,

worin

R<sup>10</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

Y für NR<sup>11</sup> oder S steht,

worin

R<sup>11</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>3</sup> für 2-Pyridyl, Pyrimid-2-yl, 2-Aminopyrimid-4-yl, 1,3-Oxazol-2-yl, 1,3-Oxazol-4-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3-yl, 1,2,3-Oxadiazol-4-yl, 1,3-Thiazol-2-yl oder 1,3-Thiazol-4-yl steht,

wobei 2-Pyridyl, Pyrimid-2-yl, 1,3-Oxazol-2-yl, 1,3-Oxazol-4-yl, 1,3-Thiazol-2-yl und 1,3-Thiazol-4-yl substituiert sind mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Trifluormethylcarbonyl Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, Cyclopropylcarbonyl, Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl,

und

wobei 2-Aminopyrimid-4-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3-yl und 1,2,3-Oxadiazol-4-yl substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Trifluormethylcarbonyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, Cyclopropylcarbonyl, Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>9</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>2</sup> für C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Indazolyl, Chinolyl, Benzofuranyl oder Benzoxazolyl steht,

wobei Aryl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl,

Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Indazolyl, Chinolinyl, Benzofuranyl und Benzoxazolyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Hydroxymethyl, Amino, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxymethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminomethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminosulfonyl, Phenyl, Benzyloxy, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclyl, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclylcarbonyl, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclylmethyl und 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl,

worin Phenyl, Benzyloxy, Heterocyclyl, Heterocyclylcarbonyl, Heterocyclylmethyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass entweder

U für N steht,

V für CR<sup>12</sup> steht,

W für N steht,

A für CR<sup>15</sup> steht,

oder

U für N steht,

V für N steht,

W für CR<sup>16</sup> steht,

A für N steht,

wobei

R<sup>12</sup> für Wasserstoff, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Methyl, Ethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino, Pyrrolidinylcarbonyl, Piperidinylcarbonyl, Piperazinylcarbonyl, Mopholinylcarbonyl oder -CH<sub>2</sub>R<sup>13</sup> steht,

wobei Pyrrolidinylcarbonyl, Piperidinylcarbonyl, Piperazinylcarbonyl und Mopholinylcarbonyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Methyl und Ethyl,

und

wobei Alkylcarbonyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl und C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morphlinyl,

worin Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morphlinyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Methyl und Ethyl,

und

wobei

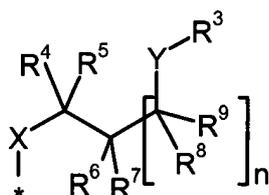
R<sup>13</sup> für Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder Morphlinyl steht,

worin Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morphlinyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Methyl und Ethyl,

R<sup>15</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>16</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>1</sup> für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

\* die Anknüpfstelle an den Heterocyclus bedeutet,

n für die Zahl 0 steht,

X für NR<sup>10</sup> steht,

worin

R<sup>10</sup> für Wasserstoff steht,

Y für NR<sup>11</sup> steht,

worin

R<sup>11</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>3</sup> für 2-Pyridyl, Pyrimid-2-yl, 2-Aminopyrimid-4-yl, 1,3-Thiazol-2-yl oder 1,3-Thiazol-4-yl steht,

wobei 2-Pyridyl, Pyrimid-2-yl, 1,3-Thiazol-2-yl und 1,3-Thiazol-4-yl substituiert sind mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, Amino und Trifluormethyl,

und

wobei 2-Aminopyrimid-4-yl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, Amino und Trifluormethyl,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>8</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>9</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>2</sup> für Phenyl, Thienyl, Pyrazolyl oder Pyridyl steht,

wobei Phenyl, Thienyl, Pyrazolyl und Pyridyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl und Morpholinyl-carbonyl, oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass entweder

U für N steht,

V für CR<sup>12</sup> steht,

W für N steht,

A für CR<sup>15</sup> steht,

oder

U für N steht,

V für N steht,

W für CR<sup>16</sup> steht,

A für N steht,

wobei

R<sup>12</sup> für Wasserstoff, Hydroxycarbonyl, Methyl, Ethyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, Piperidinylcarbonyl oder Mopholinylcarbonyl steht,

wobei Piperidinylcarbonyl und Mopholinylcarbonyl substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Methyl und Ethyl,

und

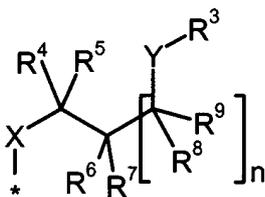
wobei C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Piperazinyl und Morpholinyl,

worin Piperazinyl und Morpholinyl substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Methyl und Ethyl,

R<sup>15</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>16</sup> für Wasserstoff steht,

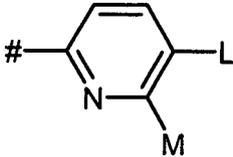
R<sup>1</sup> für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

\* die Anknüpfstelle an den Heterocyclus bedeutet,  
 n für die Zahl steht,  
 X für NR<sup>10</sup> steht,  
 worin  
 R<sup>10</sup> für Wasserstoff steht,  
 Y für NR<sup>11</sup> steht,  
 worin  
 R<sup>11</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,  
 R<sup>3</sup> für eine Gruppe der Formel

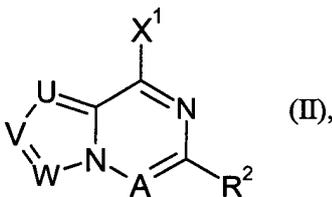


steht,  
 wobei

# die Anknüpfstelle an Y bedeutet,  
 L für Cyano, Nitro oder Trifluormethyl steht,  
 M für Wasserstoff oder Amino steht,  
 R<sup>4</sup> für Wasserstoff steht,  
 R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,  
 R<sup>6</sup> für Wasserstoff steht,  
 R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,  
 R<sup>8</sup> für Wasserstoff steht,  
 R<sup>9</sup> für Wasserstoff steht,  
 R<sup>2</sup> für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Methoxy, Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl, oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel



in welcher  
 A, U, V, W und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,  
 und  
 X<sup>1</sup> für Halogen, bevorzugt Chlor oder Fluor, steht,  
 mit einer Verbindung der Formel

R<sup>1</sup>-H

(III),

in welcher  
 R<sup>1</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,  
 umgesetzt wird.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

7. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von hämatologischen Erkrankungen.

9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

10. Arzneimittel nach Anspruch 9 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von hämatologischen Erkrankungen.

11. Verfahren zur Bekämpfung von hämatologischen Erkrankungen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, eines Arzneimittels nach Anspruch 9 oder eines nach Anspruch 7 oder 8 erhaltenen Arzneimittels.

12. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, zur effizienten ex vivo Vermehrung von adulten hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark, aus peripherem Blut oder Nabelschnurblut.

13. Verfahren zur ex vivo Vermehrung von adulten hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark, aus peripherem Blut oder Nabelschnurblut, dadurch gekennzeichnet, dass eine wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zugegeben wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen