



(10) **DE 10 2009 049 662 A1** 2011.04.14

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2009 049 662.9**

(22) Anmeldetag: **13.10.2009**

(43) Offenlegungstag: **14.04.2011**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 231/56** (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/5355 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

(71) Anmelder:

**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft, 13353
Berlin, DE**

**Antonius ter, Dr., 12161 Berlin, DE; Lindenthal,
Bernhard, Dr., 13507 Berlin, DE; Langer, Gernot,
Dr., 14612 Falkensee, DE; Rotgeri, Andrea, Dr.,
13503 Berlin, DE**

(72) Erfinder:

**Bräuer, Nico, Dr., 14612 Falkensee, DE;
Buchmann, Bernd, Dr., 16540 Hohen Neuendorf,
DE; Klar, Ulrich, Dr., 13503 Berlin, DE; Laak,**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

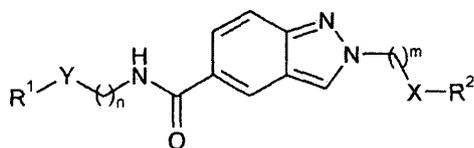
WO 2010001946 A! (als CAS Abstract)

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **2,5-Disubstituierte 2H-Indazole als EP₂-Rezeptor-Antagonisten**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft 2,5-disubstituierte 2H-Indazole der allgemeinen Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung von pharmazeutischen Mitteln zur Behandlung von Erkrankungen und Indikationen, die im Zusammenhang stehen mit dem EP₂-Rezeptor.



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft EP₂-Rezeptor-Antagonisten und deren Verwendung als Arzneimittel.

[0002] Es ist schon lange bekannt, dass Prostaglandine Schlüsselmoleküle bei den Prozessen der weiblichen Reproduktionsbiologie, wie z. B. der Regulation der Ovulation und der Fertilisation sind. Effekte auf Uteruskontraktionen, die Nidation, die Dezidualisierung (z. B. Plazentabildung) und die Menstruation sind ebenfalls beschrieben bzw. Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Prostaglandine spielen ebenfalls eine wichtige Rolle bei den pathologischen Veränderungen im reproduktiven Trakt, einschließlich der Menorrhagie, Dysmenorrhoe, Endometriose, Fibroide (Myome) und Krebs, sowie generell bei entzündlichen (z. B. Morbus Crohn), infektiösen (z. B. bakteriellen Infektionen) und neurodegenerativen (z. B. Alzheimer, ALS) Prozessen, wobei Funktionen bei der Immunabwehr, der Angiogenese, dem Schmerz, der Wundheilung und Wechselwirkungen mit dem endokrinen System (z. B. Aromatase-Induktion) bekannt sind. Bisher ist der Mechanismus, durch den Prostaglandine diese Veränderungen bewirken, noch nicht vollständig geklärt. Neuere Erkenntnisse weisen darauf hin, dass Prostaglandine, ihre Rezeptoren und deren Signaltransduktionswege an Prozessen wie Angiogenese, Apoptose, Proliferation sowie an inflammatorischen/antiinflammatorischen und immunologischen Prozessen beteiligt sind.

[0003] Die Wirkungen der Prostaglandine werden durch ihre G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die in der Zellmembran lokalisiert sind, vermittelt. Von besonderem Interesse ist das Prostaglandin E₂ (PGE₂), das unterschiedlichste zelluläre Wirkungen erzielt, indem es an funktionell verschiedene Rezeptorsubtypen, nämlich die EP₁-, EP₂-, EP₃- und EP₄-Rezeptoren, bindet. Die Rezeptor-Subtypen, an denen das Prostaglandin E₂ bindet, scheinen für die Rezeptorvermittelten Wirkungen, die bei der Fertilitätsregulation eine Rolle spielen, von besonderem Interesse zu sein. So konnte gezeigt werden, dass die reproduktiven Funktionen bei EP₂-Knock-out-Mäusen (EP₂^{-/-}), d. h. bei Mäusen, die keinen funktionstüchtigen PGE₂-Rezeptor Subtyp EP₂ mehr besitzen, beeinträchtigt sind, und dass diese Tiere eine kleinere „Wurfanzahl“ haben (Matsumoto et al., 2001, Biology of Reproduction 64, 1557–1565). Ebenso konnte gezeigt werden, dass diese EP₂-Knock-out-Mäuse (Hizaki et al. Proc Natl Acad Sci U. S. A. 1999 Aug 31; 96 (18): 10501–10506) eine deutlich verminderte Kulumulus-Expansion und starke Subfertilität aufweisen, was in ursächlichem Zusammenhang mit verminderten Reproduktionsprozessen wie der Ovulation und Fertilisierung zu sehen ist.

[0004] Der EP₂-Rezeptor stellt demnach ein wichtiges Ziel für die Entwicklung von Arzneimitteln für die Regulation der weiblichen Fertilität dar. Die Existenz der 4 Subklassen des PGE₂-Rezeptors eröffnet die Möglichkeit zur gezielten Entwicklung selektiv wirksamer Verbindungen. Bisher sind allerdings kaum selektive EP₂-Rezeptor-Antagonisten bekannt, da die meisten bekannten Verbindungen auch an die anderen PGE₂-Rezeptor-Subtypen, wie beispielsweise an den EP₄-Rezeptor, oder andere Prostaglandin-Rezeptoren, wie den DP-Rezeptor, binden.

[0005] EP₂-Rezeptor-Antagonisten werden beispielsweise in der Anmeldung US2005059742 und EP1467738 beschrieben (Jabbour, Medical Research Council). Beansprucht wird eine Methode, bei der ein EP₂- und/oder ein EP₄-Antagonist zur Behandlung von Menorrhagie und Dysmenorrhoe eingesetzt werden kann. AH6809 wird als Antagonist des EP₂- oder EP₄-Rezeptors offenbart, es werden keine anderen spezifischen Antagonisten und keine neuen Verbindungen offenbart.

[0006] Ono Pharmaceutical beansprucht in der Anmeldung WO03/016254 die Herstellung von Benzolsäure oder gesättigten Carbonsäure-Derivaten, die mit Aryl oder Heterocyclen substituiert sind, unter anderem als PGE₂-Rezeptor Antagonisten. Die offenbarten Verbindungen werden für die Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen beansprucht, darunter auch allergische Erkrankungen, Morbus Alzheimer, Schmerz, Abort, Menstruationsbeschwerden, Menorrhagie und Dysmenorrhoe, Endometriose, Erkrankungen der Knochen, Ischämie usw. Die beschriebenen Verbindungen zeichnen sich jedoch durch eine besonders hohe Affinität zum EP₃-Rezeptor aus. In einer weiteren Anmeldung (WO04/032964) werden neue Verbindungen beschrieben, die sich ebenfalls durch eine besonders hohe Affinität zum EP₃-Rezeptor auszeichnen, aber auch als EP₂-Antagonisten für die Behandlung und Prophylaxe von allergischen Erkrankungen Verwendung finden.

[0007] In der Anmeldung WO04/39807 der Firma Merck Frosst, Canada, wird die Herstellung von Pyridopyrrolizinen und Pyridoindolizinen offenbart. Diese Verbindungen zeichnen sich jedoch durch gute Bindung an den PGD₂-Rezeptor aus, dieser Rezeptor stellt einen anderen Subtyp des Prostaglandinrezeptors dar.

[0008] Naphthalinderivate als EP₄-Rezeptor-Liganden werden von der SmithKline Beecham Corporation in der Anmeldung US2004102508 offenbart. Die beanspruchten Verbindungen finden ihre Verwendung für die Behandlung oder Prophylaxe von Schmerz, allergischen Reaktionen und neurodegenerativen Erkrankungen.

[0009] In der Anmeldung WO03/037433 (Applied Research Systems) werden ω-Cycloalkyl, 17 Heteroaryl-Prostaglandinderivate als EP₂-Rezeptor-Antagonisten, insbesondere für die Behandlung von erhöhtem Augeninnendruck, beansprucht.

[0010] In der Anmeldung WO03/064391 (Pfizer Products) werden Metabolite von [3-[[N-(4-tert-butylbenzyl)(pyridin-3-ylsulfonyl)amino]methyl] Essigsäure beschrieben, die die Bindung von [³H]Prostaglandin-E₂ an den EP₂-Rezeptor inhibieren. Die Verwendung dieser Metabolite zur Behandlung von Osteoporose wird offenbart.

[0011] Tani et al. beanspruchen in der Anmeldung US2005124577 8-Azaprostaglandinderivate für die Behandlung von immunologischen Erkrankungen, allergischen Erkrankungen, vorzeitigen Wehen, Abort usw. Die Verbindungen binden an den EP₂- und an den EP₄-Rezeptor.

[0012] In den Patentanmeldungen der Bayer Schering Pharma AG (WO2007/057232, WO2007/071456, WO2008/028689, WO2008/028690, WO2008/028691, WO2008/0152099, WO2008/0152097, WO2008/0152094, WO2009/007421, WO2009/007422) werden erstmalig selektive Antagonisten des EP₂-Rezeptors beansprucht.

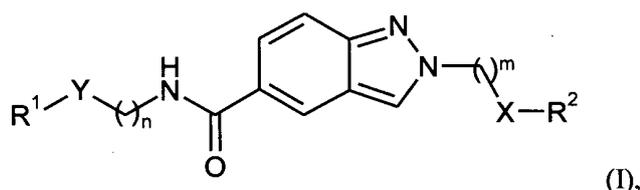
[0013] In den Anmeldungen von Summit Corporation Plc. (WO2007/091107) und CM Sun et al. (WO2008/070599) werden 2H-Indazole offenbart, jedoch nicht für die Behandlung von Fertilitätsstörungen.

[0014] In den Anmeldungen WO2009/063365 und WO2008/139287 (Pfizer) werden Azetidine als Antagonisten des EP₂-Rezeptors sowie ihre Verwendung zur Behandlung von Endometriose und Leiomyomata beansprucht.

[0015] Insgesamt sind jedoch bisher nur wenige wirksame EP₂-Rezeptor-Antagonisten bekannt. Für die Regulation der Prozesse, die letztendlich für die Ovulation, Fertilisierung, Nidation und Dezidualisierung verantwortlich sind und die somit zur Hemmung der Fertilität beitragen, werden jedoch Verbindungen benötigt, die mit einer hohen Bindungsaffinität selektiv den EP₂-Rezeptor antagonisieren.

[0016] Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, weitere wirksame und selektive Antagonisten des EP₂-Rezeptors zur Verfügung zu stellen.

[0017] Diese Aufgabe wurde durch die Verbindungen der allgemeinen Formel I gelöst,



in der

R¹: H, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, einen gegebenenfalls 1-4-fach substituierten 3-7-gliedrigen Heterocyclyl-, 6-10-gliedrigen Aryl-, 5-10-gliedrigen Heteroaryl-, einen 9-12-gliedrigen Arylheterocyclylrest,

wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄-Alkyl)-O-C(O)-, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -SO₂NH₂, Nitril, C₂-C₄-Acyl, (C₁-C₄-Alkyl)NH-C(O)-, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₄-Alkyl)NH-S(O)₂-, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-S(O)₂-, C₁-C₄-Alkyl-C(O)-NH-, C₁-C₄-Alkyl-C(O)-N(C₁-C₄-Alkyl)-, C₁-C₄-Alkyl-S(O)₂-NH-, C₁-C₄-Alkyl-S(O)₂-N(C₁-C₄-Alkyl)-;

R²: C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, einen gegebenenfalls 1-4-fach substituierten 3-7-gliedrigen Heterocyclyl-, 6-10-gliedrigen Aryl-, 5-10-gliedrigen Heteroaryl-, einen 9-12-gliedrigen Arylheterocyclylrest, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄-Alkyl)-O-C(O)-, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -SO₂NH₂, Nitril, C₂-C₄-Acyl, (C₁-C₄-Alkyl)NH-C(O)-, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₄-Alkyl)NH-S(O)₂-, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-S(O)₂-, C₁-C₄-Alkyl-C(O)-NH-, C₁-C₄-Alkyl-C(O)-N(C₁-C₄-Alkyl)-, C₁-C₄-Alkyl-S(O)₂-NH-, C₁-C₄-Alkyl-S(O)₂-N(C₁-C₄-Alkyl)-;

R³: H, C₁-C₄-Alkyl;

R⁴, R⁵: unabhängig voneinander H, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy;

m: 1–6;

X: -O-, -O-CH₂-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -NR₃-C(O)-, -C(O)-NR³-, -NR³-SO₂-, -SO₂-NR³-, -NR³-, -S-, -S(O)-, -SO₂- oder eine Bindung;

n: 0–6,

wobei im Fall von n: 1 – 6

Y: -O-, -O-CH₂-, -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -NR³-C(O)-, -C(O)-NR³-, -NR³-SO₂-, -SO₂-NR³-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -NR³-, -CR⁴R⁵- oder eine Bindung,

bzw.

im Fall von n:0

Y: -C(O)-, -SO₂-, -NR³-, -CR⁴R⁵- oder eine Bindung;

bedeuten,

sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate, für die Herstellung von Arzneimitteln, die die bekannten Nachteile überwinden und verbesserte Eigenschaften wie eine gute Wirksamkeit, gute Löslichkeit und Stabilität aufweisen.

[0018] Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben eine antagonistische Wirkung am EP₂-Rezeptor und dienen somit unter anderem der weiblichen Fertilitätskontrolle.

[0019] C₁-C₄-Alkyl bzw. C₁-C₆-Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, iso-Pentyl, 2-Methylbutyl-, 1-Methylbutyl-, 1-Ethylpropyl-, 1,2-Dimethylpropyl, neo-Pentyl-, 1,1-Dimethylpropyl-, Hexyl, 4-Methylpentyl-, 3-Methylpentyl-, 2-Methylpentyl-, 1-Methylpentyl-, 2-Ethylbutyl-, 1-Ethylbutyl-, 3,3-Dimethylbutyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, 1,1-Dimethylbutyl-, 2,3-Dimethylbutyl-, 1,3-Dimethylbutyl- 1,2-Dimethylbutyl zu verstehen. Die Alkylreste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen substituiert sein.

[0020] Unter C₂-C₆-Alkenyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Kohlenwasserstoffrest mit einer Doppelbindung, wie beispielsweise Vinyl-, Allyl-, (E)-2-Methylvinyl-, (Z)-2-Methylvinyl-, Homoallyl-, (E)-But-2-enyl-, (Z)-But-2-enyl-, (E)-But-1-enyl-, (Z)-But-1-enyl-, Pent-4-enyl-, (E)-Pent-3-enyl-, (Z)-Pent-3-enyl-, (E)-Pent-2-enyl-, (Z)-Pent-2-enyl-, (E)-Pent-1-enyl-, (Z)-Pent-1-enyl-, Hex-5-enyl-, (E)-Hex-4-enyl-, (Z)-Hex-4-enyl-, (E)-Hex-3-enyl-, (Z)-Hex-3-enyl-, (E)-Hex-2-enyl-, (Z)-Hex-2-enyl-, (E)-Hex-1-enyl-, (Z)-Hex-1-enyl-, Isopropenyl-, 2-Methylprop-2-enyl-, 1-Methylprop-2-enyl-, 2-Methylprop-1-enyl-, (E)-1-Methylprop-1-enyl-, (Z)-1-Methylprop-1-enyl-, 3-Methylbut-3-enyl-, 2-Methylbut-3-enyl-, 1-Methylbut-3-enyl-, 3-Methylbut-2-enyl-, (E)-2-Methylbut-2-enyl-, (Z)-2-Methylbut-2-enyl-, (E)-1-Methylbut-2-enyl-, (Z)-1-Methylbut-2-enyl-, (E)-3-Methylbut-1-enyl-, (Z)-3-Methylbut-1-enyl-, (E)-2-Methylbut-1-enyl-, (Z)-2-Methylbut-1-enyl-, (E)-1-Methylbut-1-enyl-, (Z)-1-Methylbut-1-enyl-, 1,1-Dimethylprop-2-enyl-, 1-Ethylprop-1-enyl-, 1-Propylvinyl-, 1-Isopropylvinyl-, 4-Methylpent-4-enyl-, 3-Methylpent-4-enyl-, 2-Methylpent-4-enyl-, 1-Methylpent-4-enyl-, 4-Methylpent-3-enyl-, (E)-3-Methylpent-3-enyl-, (Z)-3-Methylpent-3-enyl-, (E)-2-Methylpent-3-enyl-, (Z)-2-Methylpent-3-enyl-, (E)-1-Methylpent-3-enyl-, (Z)-1-Methylpent-3-enyl-, (E)-4-Methylpent-2-enyl-, (Z)-4-Methylpent-2-enyl-, (E)-3-Methylpent-2-enyl-, (Z)-3-Methylpent-2-enyl-, (E)-2-Methylpent-2-enyl-, (Z)-2-Methylpent-2-enyl-, (E)-1-Methylpent-2-enyl-, (Z)-1-Methylpent-2-enyl-, (E)-4-Methylpent-1-enyl-, (Z)-4-Methylpent-1-enyl-, (E)-3-Methylpent-1-enyl-, (Z)-3-Methylpent-1-enyl-, (E)-2-Methylpent-1-enyl-, (Z)-2-Methylpent-1-enyl-, (E)-1-Methylpent-1-enyl-, (Z)-1-Methylpent-1-enyl-, 3-Ethylbut-3-enyl-, 2-Ethylbut-3-enyl-, 1-Ethylbut-3-enyl-, (E)-3-Ethylbut-2-enyl-, (Z)-3-Ethylbut-2-enyl-, (E)-2-Ethylbut-2-enyl-, (Z)-2-Ethylbut-2-enyl-, (E)-1-Ethylbut-2-enyl-, (Z)-1-Ethylbut-2-enyl-, (E)-3-Ethylbut-1-enyl-, (Z)-3-Ethylbut-1-enyl-, 2-Ethylbut-1-enyl-, (E)-1-Ethylbut-1-enyl-, (Z)-1-Ethylbut-1-enyl-, 2-Propylprop-2-enyl-, 1-Propylprop-2-enyl-, 2-Isopropylprop-2-enyl-, 1-Isopropylprop-2-enyl-, (E)-2-Propylprop-1-enyl-, (Z)-2-Propylprop-1-enyl-, (E)-1-Propylprop-1-enyl-, (Z)-1-Propylprop-1-enyl-, (E)-2-Isopropylprop-1-enyl-, (Z)-2-Isopropylprop-1-enyl-, (E)-1-Isopropylprop-1-enyl-, (Z)-1-Isopropylprop-1-enyl-, (E)-3,3-Dimethylprop-1-enyl-, (Z)-3,3-Dimethylprop-1-enyl-, 1-(1,1-Dimethylethyl)ethenyl.

[0021] Die Alkenylreste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen substituiert sein.

[0022] Unter C₁-C₄-Alkoxy ist ein geradkettiger oder verzweigter Rest der Formel Alkyl-O-, wie beispielsweise Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, iso-Propoxy-, n-Butoxy-, sec-Butoxy-, iso-Butoxy-, tert-Butyloxy zu verstehen.

[0023] Die Alkoxyreste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen substituiert sein.

[0024] Unter C₂-C₄-Acyl ist ein geradkettiger oder verzweigter Rest der Formel Alkyl-C(O)-, wie beispielsweise Acetyl, Propionyl, Butyroyl, iso-Butyroyl zu verstehen.

[0025] Die Acylreste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen substituiert sein.

[0026] Unter C₃-C₆-Cycloalkyl sind monocyclische Alkylringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl zu verstehen.

[0027] Die Cycloalkylreste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen beziehungsweise mit Oxo substituiert sein.

[0028] Unter 3–7-gliedrigem Heterocyclyl sind monocyclische Ringe, die anstelle der Kohlenstoffatome ein oder mehrere Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff oder eine Heterogruppe wie -S(O)-, -SO₂- enthalten, zu verstehen. Die Bindungswalenz kann an einem beliebigen Kohlenstoffatom oder an einem Stickstoffatom sein. Beispielsweise genannt seien: Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, [1,4] Diazepanyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Oxetanyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydropyranlyl, [1,4]Dioxanyl, 2-Oxo-oxazolidinyl.

[0029] Die Heterocyclylreste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen, mit C₁-C₄-Alkyl, mit C₂-C₄-Acyl beziehungsweise mit Oxo substituiert sein.

[0030] Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

[0031] Der C₆-C₁₀-gliedrige Arylrest umfasst jeweils 6–10 Kohlenstoffatome und kann benzokondensiert sein. Genannt seien: Phenyl, Naphthyl.

[0032] Unter dem C₅-C₁₀-Heteroarylrest sind mono- oder bicyclische Ringsysteme zu verstehen, die jeweils 5–10 Ringatome enthalten und die anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten können. Die Bindungswalenz kann an einem beliebigen Kohlenstoffatom oder an einem Stickstoffatom sein. Beispielsweise seien genannt: Thienyl, Thiazolyl, Furyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl-, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Phthalidyl, Thiophthalidyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Azocinyl, Indolizinyl, Purinyl, Isochinolinyl, Chinolinyl, Chinolizinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, 1,7- oder 1,8-Naphthyridinyl, Pteridinyl.

[0033] Unter dem 9–12-gliedrigen Arylheterocyclylrest ist ein bicyclisches Ringsystem zu verstehen, das 9–12 Ringatome und anstelle des Kohlenstoffs ein oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff oder eine Heterogruppe wie -S(O)-, -SO₂- enthält. Die Bindungswalenz kann an einem beliebigen Kohlenstoffatom oder an einem Stickstoffatom sein.

[0034] Beispielsweise seien genannt: 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxinyl, Benzo[1,3]dioxolyl, 3,4-Dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinyl, Chromanyl, Indolinyl.

[0035] Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet, wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

[0036] Ist eine basische Funktion enthalten, sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure u. a.

[0037] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, wobei R²: einen gegebenenfalls 1–4-fach substituierten 3–7-gliedrigen Heterocyclyl-, 6–10-gliedrigen Aryl-, 5–10-gliedrigen Heteroaryl-, einen 9–12-gliedrigen Arylheterocyclylrest, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄-Alkyl)-O-C(O)-, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -SO₂NH₂, Nitril, C₂-C₄-Acyl, (C₁-C₄-Alkyl)NH-C(O)-, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₄-Alkyl)NH-S(O)₂-, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-S(O)₂-, C₁-C₄-Alkyl-C(O)-NH-, C₁-C₄-Alkyl-C(O)-N(C₁-C₄-Alkyl)-, C₁-C₄-Alkyl-S(O)₂-NH-, C₁-C₄-Alkyl-S(O)₂-N(C₁-C₄-Alkyl);

bedeuten sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate und R¹, R³, R⁴, R⁵, X, Y, m und n die oben angegebenen Bedeutungen haben.

[0038] Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, wobei

X: -O-, -O-CH₂-, -O-C(O)-, -NR³-C(O)-, -NR³-SO₂-, -NR³-, -S-, -S(O)-, -SO₂- oder eine Bindung; bedeutet sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate und R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Y, m und n die oben angegebenen Bedeutungen haben.

[0039] Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel I, wobei

m: 1–3;

R²: einen gegebenenfalls 1–4-fach substituierten 3–7-gliedrigen Heterocyclyl-, 6–10-gliedrigen Aryl-, 5–10-gliedrigen Heteroaryl-, einen 9–12-gliedrigen Arylheterocyclylrest,

wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄-Alkyl)-O-C(O)-, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -SO₂NH₂, Nitril, C₂-C₄-Acyl, (C₁-C₄-Alkyl)NH-C(O)-, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₄-Alkyl)NH-S(O)₂-, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-S(O)₂-, C₁-C₄-Alkyl-C(O)-NH-, C₁-C₄-Alkyl-C(O)-N(C₁-C₄-Alkyl)-, C₁-C₄-Alkyl-S(O)₂-NH-, C₁-C₄-Alkyl-S(O)₂-N(C₁-C₄-Alkyl);

bedeuten sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate und R¹, R³, R⁴, R⁵, X, Y und n die oben angegebenen Bedeutungen haben.

[0040] Bevorzugt sind außerdem Verbindungen der Formel I, wobei

m: 1–3;

X: -O-, -O-CH₂-, -O-C(O)-, -NR₃-C(O)-, -NR³-SO₂-, -NR³-, -S-, -S(O)-, -SO₂- oder eine Bindung;

Bedeutungen sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate und R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Y und n die oben angegebenen Bedeutungen haben.

[0041] Ebenso sind bevorzugt Verbindungen der Formel I, wobei

m: 1–3;

X: -O-, -O-CH₂-, -O-C(O)-, -NR³-C(O)-, -NR³-SO₂-, -NR³-, -S-, -S(O)-, -SO₂- oder eine Bindung;

R²: einen gegebenenfalls 1–4-fach substituierten 3–7-gliedrigen Heterocyclyl-, 6–10-gliedrigen Aryl-, 5–10-gliedrigen Heteroaryl-, einen 9–12-gliedrigen Arylheterocyclylrest,

wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄-Alkyl)-O-C(O)-, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -SO₂NH₂, Nitril, C₂-C₄-Acyl, (C₁-C₄-Alkyl)NH-C(O)-, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₄-Alkyl)NH-S(O)₂-, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-S(O)₂-, C₁-C₄-Alkyl-C(O)-NH-, C₁-C₄-Alkyl-C(O)-N(C₁-C₄-Alkyl)-, C₁-C₄-Alkyl-S(O)₂-NH-, C₁-C₄-Alkyl-S(O)₂-N(C₁-C₄-Alkyl);

bedeuten sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate und R¹, R³, R⁴, R⁵, Y und n die oben angegebenen Bedeutungen haben.

[0042] Die folgenden Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung sind ganz besonders bevorzugt:

1. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
2. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid
3. (+/-)-2-[(R/S)-1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)methyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-[(R/S)-1-(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-amid
4. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-([1,4]dioxan-2-ylmethyl)-amid
5. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid
6. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
7. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(thiazol-2-ylmethyl)-amid
8. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-amid
9. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amid
10. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(pyridin-2-ylmethyl)-amid
11. (+/-)-{[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonyl]-amino}-essigsäure ethylester
12. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amid
13. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(3-oxo-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid
14. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-dimethylamino-propyl)-amid

15. (+/-)-2-[(R/S)-1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)methyl]-2H-indazol-5-carbonsäure- [(R/S)-1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)methyl]-amid
16. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(pyridin-3-ylmethyl)-amid
17. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäuremethylamid
18. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(5-methyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-amid
19. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-ethyl]-amid
20. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(pyridin-4-ylmethyl)-amid
21. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
22. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N-(3-hydroxypropyl)-2H-indazol-5-carboxamid
23. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N-(4-hydroxybutyl)-2H-indazol-5-carboxamid
24. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N-(5-hydroxypentyl)-2H-indazol-5-carboxamid
25. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N-(6-hydroxyhexyl)-2H-indazol-5-carboxamid
26. (+/-)-2-(2-(2-Methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)methyl)-N-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
27. 2-(1,3-Benzothiazol-2-ylmethyl)-N-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
28. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-amid
29. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-trifluormethylsulfanyl-ethyl)-amid
30. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-cyclopentyloxy-ethyl)-amid
31. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-tert-butoxy-ethyl)-amid
32. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-cyclopropylmethoxy-ethyl)-amid
33. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-ethyl]-amid
34. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(2-fluorophenyl)-ethyl]-amid
35. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-trifluormethoxy-ethyl)-amid
36. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(3-fluorophenyl)-ethyl]-amid
37. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-amid
38. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid
39. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-methoxypropyl)-amid
40. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(3-hydroxyphenyl)-ethyl]-amid
41. (+/-)-2-[(2R/S)-2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(R/S)-2-methylsulfanyl-ethyl]-amid
42. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-methylbutyl)-amid
43. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-butylamid
44. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(2-methoxyphenyl)-ethyl]-amid
45. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-ethoxypropyl)-amid
46. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(4-chlorophenyl)-ethyl]-amid
47. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(3-chlorophenyl)-ethyl]-amid
48. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(2-chlorophenyl)-ethyl]-amid
49. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methylsulfonyl-ethyl)-amid
50. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-tert-butylsulfanyl-ethyl)-amid
51. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ethyl)-amid
52. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-benzyloxy-ethyl)-amid

53. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(4-methoxy-phenoxy)-ethyl]-amid
54. (+/-)-2-(2-{[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonyl]-amino}-ethyl)-benzoesäuremethylester
55. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-amid
56. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-phenoxy-ethyl)-amid
57. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-phenyl-propyl)-amid
58. (+/-)-2-[(2R/S)-2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-[(2R/S)-2-(tetrahydro-furan-2-ylmethoxy)-ethyl]-amid
59. (+/-)-3-(2-{[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonyl]-amino}-ethyl)-benzoesäureethylester
60. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-oxetan-3-ylamid
61. 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid
62. 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
63. 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-tert-butoxy-ethyl)-amid
64. 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-trifluormethoxy-ethyl)-amid
65. (+/-)-2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-([1,4]dioxan-2-ylmethyl)-amid
66. (+/-)-2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amid
67. 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-trifluormethylsulfanyl-ethyl)-amid
68. 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-cyclopentyloxy-ethyl)-amid
69. 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-amid
70. 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-thiazol-2-yl-ethyl)-amid
71. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-phenethylamid
72. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amid
73. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-chloro-phenyl)-amid
74. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(thiophen-3-ylmethyl)-amid
75. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
76. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-chloro-phenyl)-amid
77. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-benzylamid
78. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(1-methyl-1H-pyrazol-3-ylmethyl)-amid
79. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-4-fluoro-benzylamid
80. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-naphthalen-1-ylamid
81. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid
82. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-chinolin-8-ylamid
83. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäurecyclopropylmethylamid
84. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-isochinolin-8-ylamid
85. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-phenylamid
86. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-cyano-phenyl)-amid
87. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-carbamoyl-phenyl)-amid
88. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-amid
89. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-chinolin-5-ylamid
90. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-sulfamoyl-phenyl)-amid
91. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-3-methoxybenzylamid
92. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-2-chloro-benzylamid
93. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-4-chloro-benzylamid
94. (+/-)-3-{[2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonyl]-amino}-propionsäuremethylester
95. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-isochinolin-5-ylamid
96. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-pyridazin-3-ylamid
97. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-2-methoxy-benzylamid
98. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid

99. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(1H-pyrazol-3-ylmethyl)-amid
100. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-ethylamid
101. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(4-chloro-phenyl)-amid
102. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-benzo[1,3]dioxol-5-ylamid
103. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-acetylamino-phenyl)-amid
104. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-pyridin-4-ylamid
105. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(4-cyanophenyl)-amid
106. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-amid
107. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-imidazol-1-yl-propyl)-amid
108. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-amid
109. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-amid
110. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(5-chloro-thiophen-2-yl-methyl)-amid
111. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-3-fluoro-benzylamid
112. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(4-fluoro-phenyl)-amid
113. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-fluoro-phenyl)-amid
114. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-2-fluoro-benzylamid
115. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-fluoro-phenyl)-amid
116. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-pyridin-2-ylamid
117. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-methoxy-phenyl)-amid
118. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-phenyl)-amid
119. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2,2-difluoro-2-phenyl-ethyl)-amid
120. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-oxo-2-piperidin-1-yl-ethyl)-amid
121. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-pyridin-3-ylamid
122. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(4-methoxy-phenyl)-amid
123. (+/-)-2-[(R/S)-1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)]-2H-indazol-5-carbonsäure-[(R/S)-1-(pyrrolidin-3-yl-methyl)]-amid
124. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(1-methyl-azetidin-3-yl)-amid
125. (+/-)-2-([2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonyl]-amino)-methyl)-benzoesäuremethylester
126. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-amid
127. (+/-)-3-([2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonyl]-amino)-benzoesäuremethylester
128. (+/-)-2-[(R/S)-1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-yl)methyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-[(R/S)-2-methoxy-2-phenyl-ethyl]-amid
129. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-carbamoyl-ethyl)-amid
130. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(5-chloro-thiophen-2-yl)-ethyl]-amid (-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid (+)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
133. 2-[2-(3,4-Dichloro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
134. 2-[2-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
135. 2-[2-(3-Chloro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
136. 2-(2-Phenoxy-ethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
137. 2-[2-(3-Trifluoromethyl-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid

138. 2-[2-(4-Chloro-benzyloxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
139. 2-[2-(2-Chloro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
140. 2-[3-(4-Chloro-phenyl)-propyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
141. Benzoessäure-2-[5-(2-methoxy-ethylcarbamoyl)-indazol-2-yl]-ethylester
142. 2-(3-Phenoxy-propyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
143. 2-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
144. 2-(2-o-Tolyloxy-ethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
145. 2-(4-Chloro-benzyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
146. 2-[2-(Methyl-phenyl-amino)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
147. 2-[2-(4-Chloro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
148. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
149. (-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
150. (+)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
151. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-3-chlor-benzylamid
152. 2-[2-(2-Chloro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
153. 2-[2-(2-Fluoro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
154. 2-[2-(3-Chloro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
155. 2-[2-(3-Fluoro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
156. 2-(2-Phenoxy-ethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
157. 2-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
158. 2-(2-m-Tolyloxy-ethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
159. 2-[3-(4-Chloro-phenyl)-propyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
160. 3-{2-[5-(2-Morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-indazol-2-yl]-ethoxy}-benzoessäure-methylester
161. 2-(3-Phenyl)-propyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
162. (+/-)-2-Chroman-2-ylmethyl-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
163. Benzoessäure-2-[5-(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-indazol-2-yl]-ethylester
164. 2-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
165. 2-[2-(3-Chloro-phenyl)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
166. 2-(4-Chloro-benzyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
167. 2-(3-Chloro-benzyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
168. 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(5-chlor-thiophen-2-yl)-ethyl]-amid
169. 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-benzoxazol-2-yl-ethyl)-amid
170. (+/-)-2-(6,7-Dichlor-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
171. (+/-)-2-(6,7-Dichlor-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-dimethyl-amino-ethyl)-amid
172. (+/-)-2-(6,7-Dichlor-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
173. 2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
174. 2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid
175. 2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-phenethyl-amid
176. 2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-trifluormethoxy-ethyl)-amid
177. 2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

[0043] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen

[0044] Verbindungen für die Herstellung von Arzneimitteln, die mindestens eine der Verbindungen

[0045] gemäß Formel I enthalten.

[0046] Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

[0047] Im Vergleich zu bekannten Prostaglandin-E₂-Liganden zeichnen sich die neuen EP₂-Antagonisten durch größere Selektivität und Stabilität aus.

[0048] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur Fertilitätskontrolle/Kontrazeption sowie zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, zu denen infektiöse Erkrankungen, Krebs, virale Infektionen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, angiogenetische Erkrankungen, Störungen der Uteruskontraktion, Schmerz, neuroinflammatorische Erkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen, immunomodulatorische Infektionen, Prävention von Infektionen, Autoimmunerkrankungen, nephrologische Erkrankungen, die Behandlung von Schmerz und Transplantationen zählen.

[0049] Unter infektiösen Erkrankungen sind durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen (z. B. Klebsiella, Streptococcus), unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter viralen Infektionen z. B. Cytomegalus-Infektionen, Hepatitis, Hepatitis B und C und HIV Erkrankungen, unter immunomodulatorischen Infektionen z. B. Vogelgrippe oder prophylaktisch bei Knochenmarkstransplantationen, unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen ischämische Reperfusionserkrankung, Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter angiogenetischen Erkrankungen z. B. Endometriose und Fibrose sowie Fibroide im Uterus, unter Störungen der Uteruskontraktion z. B. Menstruationsbeschwerden, unter neuroinflammatorischen und neurodegenerativen Erkrankungen Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer, Schmerz und unter nephrologischen Erkrankungen polyzystische Nierenerkrankungen, Glomerulonephritis zu verstehen.

[0050] Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur Behandlung und Prophylaxe der oben aufgeführten Erkrankungen, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I enthalten, sowie Arzneimittel mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

[0051] Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln, in halbfester Form, zum Beispiel als Salben, Cremes, Gele, Emulsionen oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen oder Suspensionen vorliegen.

[0052] Gegebenenfalls enthalten sie Hilfsstoffe, die beispielsweise als Füllstoffe, Bindemittel, Sprengmittel, Gleitmittel, Lösungsmittel, Lösungsvermittler, Geschmackskorrigentien, Farbstoff, Emulgatoren, fungieren sollen. Hilfsstoffarten im Sinne der Erfindung sind beispielsweise Saccharide (Mono-, Di-, Tri-, Oligo-, und/oder Polysaccharide), Fette, Wachse, Öle, Kohlenwasserstoffe, anionische, nichtionische, kationische natürliche, synthetische oder halbsynthetische Tenside. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren; Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer. Diese pharmazeutischen Präparate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0053] Zur Inhalation werden zweckmäßigerweise Aerosollösungen hergestellt oder auch geeignete Feststoffpräparationen zur Inhalation.

[0054] Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist. Für die orale Anwendung derartiger Verbindungen sind ebenfalls auch Clathrate geeignet, beispielsweise seien genannt die Clathrate mit alpha-, beta-, gamma-Cyclodextrin oder auch beta-hydroxypropyl-Cyclodextrin.

[0055] Für die parenterale Verabreichung werden sterile, injizierbare, wässrige oder ölige Lösungen benutzt. Besonders geeignet sind Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wässrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyethoxyliertem Rizinusöl.

[0056] Für die vaginale Applikation sind z. B. Zäpfchen, Tampons, Gele, Schäume oder Intrauterinpressare geeignet und üblich.

[0057] Für die intraartikuläre Injektion können entsprechend zubereitete Kristallsuspensionen verwendet werden.

[0058] Für die intramuskuläre Injektion können wässrige und ölige Injektionslösungen oder Suspensionen und entsprechende Depotpräparationen Verwendung finden.

[0059] Für die rektale Applikation können die neuen Verbindungen in Form von Suppositorien, Kapseln, Lösungen (z. B. in Form von Klysmen) und Salben sowohl zur systemischen, als auch zur lokalen Therapie verwendet werden.

[0060] Zur pulmonalen Applikation der neuen Verbindungen können diese in Form von Aerosolen und Inhalaten verwendet werden.

[0061] Für die lokale Anwendung an Augen, äußerem Gehörgang, Mittelohr, Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen können die neuen Verbindungen als Tropfen, Salben und Tinkturen in entsprechenden pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden.

[0062] Für die topische Auftragung sind Formulierungen in Gelen, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Pulver, Milch und Tinkturen möglich. Die Dosierung der Verbindungen der allgemeinen Formel I sollte in diesen Zubereitungen 0,01%–20% betragen, um eine ausreichende pharmakologische Wirkung zu erzielen.

[0063] Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die Behandlung kann durch Einzeldosierungen oder durch eine Vielzahl von Dosierungen über einen längeren Zeitraum erfolgen. Die tägliche Dosis beträgt 0,5–1000 mg, vorzugsweise 50–200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehrere Tagesdosen gegeben werden kann.

[0064] Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

[0065] Die oben beschriebenen Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0066] Die Administration der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch jede konventionelle Methode erfolgen, einschließlich oraler und parenteraler, z. B. durch subcutane oder intramuskuläre Injektionen, sowie verschiedener Inhalationstechniken. Die enteralen, parenteralen, vaginalen und oralen Applikationen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0067] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I binden an den EP₂-Rezeptor und haben antagonistische Wirkung. Die antagonistische Wirkung kann durch einen Antagonismustest (siehe Beispiel 1.2.1. der biologischen Beispiele) bestimmt werden.

[0068] Unter Antagonisten sind solche Moleküle zu verstehen, die an ihre entsprechenden Rezeptoren binden und welche die Initiierung des/der mit dem Rezeptor gekoppelten Signaltransduktionswege/s durch den oder die natürlich vorkommenden Liganden inhibieren. Üblicherweise kompetitieren die Antagonisten mit dem natürlich vorkommenden Liganden des Rezeptors um die Bindung an den Rezeptor. Aber auch andere Modifikationen des Rezeptors durch Moleküle, die verhindern, dass die mit dem Rezeptor gekoppelten Signaltransduktionswege durch den oder die natürlich vorkommenden Liganden aktiviert werden, sind möglich (z. B. nicht-kompetitive, sterische Modifikationen des Rezeptors).

[0069] Rezeptorantagonisten binden typischerweise selektiv an ihren bestimmten Rezeptor und nicht an andere Rezeptoren. Sie weisen normalerweise eine höhere Bindungsaffinität als der natürliche Ligand auf. Obwohl Antagonisten, die eine höhere Affinität zum Rezeptor haben als der natürliche Ligand, bevorzugt sind, können ebenfalls Antagonisten mit einer geringeren Affinität eingesetzt werden. Bevorzugterweise binden die Antagonisten reversibel an ihre korrespondierenden Rezeptoren.

[0070] Der EP₂-Rezeptor-Antagonist hat eine bevorzugte Affinität für den EP₂-Rezeptor gegenüber jedem anderen EP-Rezeptor. Der Antagonismus wird in Gegenwart des natürlichen Agonisten gemessen (PGE₂). Zur Bestimmung der Selektivität kann die Wirkung des EP₂-Antagonisten an einen humanen EP₄-Rezeptor (Beispiel 2.2.1) oder PGD-Rezeptor (Beispiel 3.2.1) bestimmt werden.

[0071] Die Substanz gemäß Beispiel 147 zeigt im Antagonismustest jedoch gute Wirksamkeit (IC₅₀ = 85 nM).

[0072] Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen als EP₂-Rezeptor-Antagonisten für die Behandlung von Erkrankungen, die verursacht werden durch

Störungen in der Signaltransduktionskette, an der der EP₂-Rezeptor beteiligt ist, wie beispielsweise Schmerz und Fertilitätsstörungen, und die ebenfalls geeignet sind für die Fertilitätskontrolle.

[0073] Im prä-ovulatorischen antralen Follikel ist die Eizelle von Kumulus-Zellen umgeben, die einen dichten Zellkranz um die Eizelle bilden. Nach dem Peak des Lutenisierenden Hormons (LH-Peak) wird eine Reihe von Prozessen aktiviert, die eine starke morphologische Veränderung dieses Zellkranzes aus Kumulus-Zellen zur Folge hat. Hierbei bilden die Kumulus-Zellen eine extrazelluläre Matrix, die zur sogenannten Kumulus-Expansion führt (Vanderhyden et al. Dev Biol. 1990 Aug; 140 (2): 307–317). Diese Kumulus-Expansion ist ein wichtiger Bestandteil des ovulatorischen Prozesses und der nachfolgenden Möglichkeit zur Fertilisation. Bei der Kumulus-Expansion sind Prostaglandine und hier das Prostaglandin E₂, dessen Synthese durch den LH-Peak induziert wird, von entscheidender Bedeutung. Prostanoid EP₂ Knock-out-Mäuse (Hizaki et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Aug 31; 96 (18): 10501–6.) zeigen eine deutlich verminderte Kumulus-Expansion und starke Subfertilität, was die Bedeutung des Prostanoid EP₂-Rezeptors für diesen Prozess demonstriert. Die Wirkung eines EP₂-Antagonisten auf die Kumulus-Expansion kann in einem Kumulus-Expansionstest gemessen werden (siehe Beispiel 4.2.).

[0074] Die erfindungsgemäßen Substanzen haben inhibitorische Wirkungen in Kumulus-Expansionstests.

[0075] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen zur Fertilitätskontrolle.

[0076] Während der EP₂-Rezeptor-Antagonist AH 6809 die Expansion des Kumulus erst bei einer Konzentration von 100–200 µM um nur ca. 30% unterdrückt, kann in Anwesenheit von der Substanz gemäß Beispiel 147 eine ca. 70%ige Unterdrückung der Kumulus-Expansion bereits bei einer 10–20-fach geringeren Konzentration (10 µM) erreicht werden. Bei diesen Versuchen kompetitieren die Testsubstanzen mit dem natürlichen EP₂-Rezeptor-Agonisten PGE₂.

[0077] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen für die Hemmung der Kumulus-Expansion und dadurch der Ovulation und Fertilisation zur Kontrazeption.

[0078] Prostaglandine spielen eine wichtige Rolle bei der Angiogenese (Sales, Jabbour, 2003, Reproduction 126, 559–567; Kuwano et al., 2004, FASEB J. 18, 300–310; Kamiyama et al., 2006, Oncogene 25, 7019–7028; Chang et al. 2005, Prostaglandins & other Lipid Mediators 76, 48–58).

[0079] Endometriose ist eine chronische Erkrankung, wobei entzündliche, immunmodulatorische und angiogenetische Prozesse eine Rolle spielen. Neben anderen Faktoren kommen Prostaglandinen und hier insbesondere dem PGE₂- und dem EP₂-Rezeptor eine besondere Bedeutung zu (Banu et al. 2009, Molecular Endocrinology 23: 1291–1305; Bulun 2009, N Engl J Med; 360, 268–279). Circa 10% der Frauen leiden regelmäßig an starken Blutungen während der Menstruation, verursacht durch Änderungen der Blutgefäße des Endometriums. Zusätzlich wurden strukturelle Unterschiede in den Blutgefäßen beobachtet, wie zum Beispiel die unvollständige Ausbildung der glatten Muskelzellschicht (Abberton et al., 1999, Hum. Reprod. 14, 1072–1079, Rogers et al. 2003, Microsc Res Tech. 60 (4), 412–419). Da der Blutverlust während der Menstruation zum Teil durch die Konstriktion der Blutgefäße geregelt wird, ist es naheliegend, dass die Defekte der glatten Muskulatur wesentlich zur Blutung beitragen.

[0080] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Substanzen der allgemeinen Formel I für die Prophylaxe und Behandlung von Endometriose.

[0081] Prostaglandine spielen eine wichtige Rolle bei der Uteruskontraktion, zu starke Kontraktionen sind verantwortlich für Menstruationsbeschwerden (Sales, Jabbour, 2003, Reproduction 126, 559–567). Prostaglandine und hier speziell der EP₂- und der EP₄-Rezeptor sind in Zusammenhang mit starken Menstruationsblutungen gebracht worden (Smith et al. (Human Reproduction Vol. 22, No. 5 pp. 1450–1456, 2007).

[0082] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Substanzen der allgemeinen Formel I für die Prophylaxe und Behandlung von Menstruationsbeschwerden und starken Menstruationsblutungen sowie Schmerzen während der Menstruation.

[0083] Fibroide (Myome) sind gutartige Tumore im Uterus mit einer hohen Verbreitungsrate. Über die Stimulierung der Aromatase durch einen PGE₂/cAMP-vermittelten Signalweg, sowie durch mögliche andere Mecha-

nismen besteht ein Zusammenhang zum Prostaglandinstoffwechsel (Imir et al. 2007, J Clin Endocrinol Metab 92, 1979–1982).

[0084] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Substanzen der allgemeinen Formel I für die Prophylaxe und Behandlung von Fibroiden (Myome).

[0085] Zunehmende Forschungsergebnisse belegen auch die Bedeutung der EP-Rezeptoren, und insbesondere auch des EP₂-Rezeptoren bei einer Vielzahl von Krebsarten (z. B. Brustkrebs, Kolonkarzinom, Lungenkrebs, Prostatakrebs, Leukämie, Hautkrebs), was auf zukünftige Möglichkeiten des Einsatzes von Modulatoren (Antagonisten oder Agonisten) des EP₂-Rezeptors für die Therapie und Vorbeugung (prophylaktisch und/oder adjuvant) von Krebs schließen lässt (Fulton et al. Cancer Res 2006; 66 (20): 9794–7; Castellone et al. Science VOL 310 2005, 1504–1510; Chang et al. Cancer Res 2005; 65 (11): 4496–9; Hull et al. Mol Cancer Ther 2004; 3 (8): 1031–9; Richards et al. J Clin Endocrinol Metab 88: 2810–2816, 2003; Sinha et al. 2007, Cancer Res; 67 (9): 4507–13; Wang et al. 2004, Seminars in Oncology, Vol 31, No 1, Suppl 3: pp 64–73), Yu et al. 2008; JPET Published on June 26, 2008 as DOI:10.1124/jpet.108.141275).

[0086] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Substanzen der allgemeinen Formel I für die Behandlung und Vorbeugung von Krebserkrankungen.

[0087] Die Aktivierung von endothelialen Zellen spielt im pathogen Prozess der Arteriosklerose eine wichtige Rolle. Oxidationsprodukte des Low Density Lipoproteins (LDL) sind hier bei der Entstehung und Entwicklung arteriosklerotischer Erkrankungen bedeutsam. Neuere Forschungen zeigen eine Beteiligung des EP₂-Rezeptors (Li et al. 2006; Circ Res. 98: 642–650).

[0088] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Substanzen der allgemeinen Formel I für die Behandlung und Vorbeugung von Arteriosklerose.

[0089] Neuere wissenschaftliche Publikationen zeigen, dass bei neurodegenerativen, neuroentzündlichen und ischämischen Erkrankungen (Alzheimer, Parkinson, ALS, Schlaganfall) Prostaglandine und der EP₂-Rezeptor wichtige Komponenten des Krankheitsgeschehens darstellen (Hoshino et al., J Biol Chem. 2007; 282 (45): 32676–88; Liang et al., The Journal of Neuroscience, 2005; 25 (44): 10180–10187; Jin et al. J Neuroinflammation. 2007 Jan 4; 4:2.; Liang et al. Ann Neurol 2008; 4: 304–314; Cimino et al. 2008, Current Medicinal Chemistry, 2008, 1863–1869).

[0090] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Substanzen der allgemeinen Formel I für die Behandlung und Vorbeugung von neurodegenerativen, neuroentzündlichen und ischämischen Erkrankungen wie beispielsweise Alzheimer, Parkinson, ALS sowie bei Schlaganfällen.

[0091] Polyzystische Nierenerkrankungen stehen ebenfalls im Zusammenhang mit dem EP₂-Rezeptor (Elberg et al., Am J Physiol Renal Physiol 293: F1622–F1632, 2007.)

[0092] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Substanzen der allgemeinen Formel I für die Behandlung und Vorbeugung von polyzystischen Nierenerkrankungen.

[0093] Reinold et al. (J. Clin. Invest. 115, 673–679 (2005)) beschreibt PGE₂-Rezeptoren vom EP₂-Subtyp als die Schlüssel-Signalelemente bei der inflammatorischen Hyperalgesie. Mäuse, die diesen Rezeptor nicht mehr tragen (EP₂^{-/-}), empfinden keinen spinalen inflammatorischen Schmerz. Es gibt Hinweise, dass eine inflammatorische, gesteigerte Schmerzempfindlichkeit behandelt werden kann, indem gezielt EP₂-Rezeptoren moduliert werden. Des Weiteren steht der EP₂-Rezeptor in Zusammenhang mit weiteren Schmerzarten (Zeilhofer; Biochemical Pharmacology 73,; 165–174, (2007)), unter anderem in Gesichtsnerven Patwardhan et al. (J Dent Res 87 (3): 262–266, 2008).

[0094] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen für die Behandlung und Vorbeugung von Schmerz verschiedenen Ursprungs (z. B. inflammatorischer Hyperalgesie).

[0095] Neuere wissenschaftliche Veröffentlichungen weisen auf eine Verwendung von EP₂-Inhibitoren zur Vorbeugung und/oder Behandlungen von Infektionen der Atemwege hin. Serezani et al. (Am Respir Cell Mol Biol Vol 37. pp 562–570, 2007) beschreibt, dass über die Aktivierung des EP₂-Rezeptors durch PGE₂-Makrophagen des Atemtraktes in ihrer Fähigkeit beeinträchtigt werden, Bakterien zu zerstören. Bakterien-

infektionen führen zu einer vermehrten Produktion von Prostaglandinen, unter anderem PGE₂, das über diesen Mechanismus die körpereigene Abwehr gegen Bakterien schwächt. Wie in dieser Publikation gezeigt, kann durch eine Inaktivierung des EP₂-Rezeptors (und des EP₄-Rezeptors) diese Fähigkeit der Bakterienbekämpfung wieder hergestellt werden. Weitere relevante Publikationen, die diese Zusammenhänge darlegen, sind: Sadikot et al. Eur. J. Immunol. 2007. 37: 1001–1009; Aronoff et al. The Journal of Immunology, 2004, 173: 559–565 und Medeiros et al., 2009, J Exp Med. 206 (1): 61–68.

[0096] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen für die Vorbeugung und Behandlung von Infektionskrankheiten der Lunge.

[0097] Darmentzündliche Erkrankungen (z. B. Morbus Crohn) stehen ebenfalls im Zusammenhang mit dem Prostaglandin-EP₂-Rezeptor (Sheibanie et al., The Journal of Immunology, 2007, 178: 8138–8147).

[0098] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen für die Vorbeugung und Behandlung von darmentzündlichen Erkrankungen.

[0099] Bei Knochenmarkstransplantationen kommt es oft Komplikationen durch Infektionen, wobei eine Überproduktion von PGE₂ im Zusammenhang mit einer verminderten Immunabwehr steht (Ballinger et al. 2006, The Journal of Immunology, 177: 5499–5508).

[0100] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen für die Prophylaxe und Behandlung bei Knochenmarkstransplantationen.

[0101] Fibroblasten und hier insbesondere ihre Funktionen bei der Wiederherstellung geschädigter Gewebe spielen eine entscheidende Rolle bei der chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Ein Überschuss an PGE unterdrückt hierbei die Funktion wichtiger Reperaturfunktionen der Fibroblasten (Togo et al. 2008, Am J Respir Crit Care Med, 178: 248–260).

[0102] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen für die Prophylaxe und Behandlung bei chronisch obstruktive Lungenerkrankungen.

[0103] Der natürliche Ligand (Agonist) des EP₂-Rezeptors ist das PGE₂, dessen Synthese über Cyclooxygenase(COX)-Enzyme (COX-1, COX-2) vermittelt wird. Diese Enzyme sind in den erwähnten Krankheitsbildern, Indikationen und deren Entstehung meist über eine verstärkte Expression und Aktivität beteiligt. Deshalb ist bei allen erwähnten Anwendungsmöglichkeiten eine Kombination eines COX-Inhibitors (COX-2 und/oder COX-1) möglich, mit dem Ziel

- a) eine höhere und effektivere pharmakologische Wirksamkeit als mit einer Substanzklasse zu erreichen und
- b) eine niedrigere Dosierung einer der beiden oder beider Substanzklassen zu ermöglichen, was zu einer Reduzierung möglicher Nebenwirkungen und einer besseren Verträglichkeit führt.

[0104] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) in Kombination mit einem COX-Inhibitor zur Behandlung von Erkrankungen (Kombinationspräparate). Als COX-Inhibitoren seien beispielsweise die nicht-selektiven COX-Inhibitoren wie Aspirin, Naproxen, Indomethacin, Ibuprofen genannt oder die selektiven COX-Inhibitoren Meloxicam, Ketoprofen, Piroxicam, Tenoxicam, Nimesulide, Mefenamic Acid, Ketoralac, Celecoxib (4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide) Parecoxib (N-[4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonylpropionamide), Rofecoxib (4-(4-methylphenyl)-3-phenylfuran-2(5H)-one), Valdecoxib (4-[5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl]benzenesulfonamide), NS-398 (N-methyl-2-cyclohexanoxy-4-nitrobenzenesulfonamide), Lumiracoxib [2-(2'-chlor-6'-fluorphenyl)-amino-5-methylbenzeneacetic acid, Ceracoxib und Etoricoxib.

[0105] Diese Kombinationspräparate können für die Behandlung von folgender Erkrankungen eingesetzt werden: infektiöse Erkrankungen, Krebs, virale Infektionen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, angiogenetische Erkrankungen, Störungen der Uteruskontraktion, Schmerz, neuroinflammatorische Erkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen, immunomodulatorische Infektionen, Prävention von Infektionen, Autoimmunerkrankungen, nephrologische Erkrankungen, die Behandlung von Schmerz und Transplantationen. Ebenfalls können sie zur Fertilitätskontrolle eingesetzt werden können.

[0106] Außerdem betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

[0107] Dazu wird beispielsweise eine Carbonsäure der Formel II mit einem Amin der allgemeinen Formel III nach dem Fachmann bekannten Verfahren zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt (Schema 1).

[0108] Die Umsetzung findet statt, indem man zum Beispiel eine Carbonsäure der Formel II in Anwesenheit eines tertiärenamins, beispielsweise Triethylamin mit Isobutylchloroformiat in ein gemischtes Anhydrid überführt, welches mit einem Alkalisalz des entsprechenden Amins III in einem inerten Lösungsmittel beziehungsweise Lösungsmittelgemisch, zum Beispiel Tetrahydrofuran, N,N-Dimethylformamid, Dimethoxyethan bei Temperaturen zwischen -30°C und $+60^{\circ}\text{C}$ zu den Zielverbindungen der Formel I reagiert.

[0109] Es ist ebenfalls möglich, eine Carbonsäure 11 mit Reagenzien wie beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid (EDCI), N-Hydroxybenzotriazol (HOBT), N-[(Dimethylamino)-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methylmethanaminiumhexafluorophosphat (HATU) zu aktivieren. Zum Beispiel findet die Umsetzung mit HATU in einem inerten Solvens, beispielsweise N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid in Anwesenheit des entsprechenden Amins III und eines tertiärenamins, beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin bei Temperaturen zwischen -30°C und $+60^{\circ}\text{C}$ statt.

[0110] Es ist ebenfalls möglich, eine Carbonsäure der Formel II mit einem anorganischen Säurechlorid, beispielsweise Phosphorpentachlorid, Phosphortrichlorid, Thionylchlorid in das entsprechende Carbonsäurechlorid und anschließend in Pyridin oder einem inerten Lösungsmittel, wie zum Beispiel N,N-Dimethylformamid in Anwesenheit des entsprechenden Amins III und eines tertiärenamins, beispielsweise Triethylamin bei Temperaturen zwischen -30°C und $+60^{\circ}\text{C}$ in die Zielverbindungen der allgemeinen Formel I zu überführen.

[0111] Ebenso lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I durch verschiedene, dem Fachmann bekannte Verfahren aus den Alkoholen der allgemeinen Formel XII, in denen $o = 2-6$ bedeutet, erhalten (Schema 1).

[0112] Zum Beispiel kann ein Alkohol XII in einen Ether I mit $Y = -O-$ und $R^1 = \text{Aryl, Heteroaryl}$ durch Umsetzung mit einem entsprechenden Alkohol $R^1\text{OH}$ unter Mitsunobu-Bedingungen, das heißt unter Zugabe von Triphenylphosphin und eines Azodicarbonsäuredialkylesters, zum Beispiel Diethyl-, Diisopropyl-, Di-tert-butylester, in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, Toluol bei Temperaturen zwischen 10°C und 100°C überführt werden.

[0113] Ebenso kann ein Alkohol XII in einen Ether I mit $Y = -O-$ und $R^1 = \text{Aryl, Heteroaryl, Alkyl, Cycloalkyl}$ durch Überführung eines Alkohols XII in eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise eine para-Toluolsulfonyl- oder Methansulfonylgruppe nach dem Fachmann bekannten Verfahren und anschließende Umsetzung mit einem Alkalisalz des entsprechenden Alkohols $R^1\text{OH}$ in einem geeigneten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid überführt werden.

[0114] Ebenso kann ein Alkohol XII zum Beispiel in eine erfindungsgemäße Verbindung I mit $Y = -\text{OC}(\text{O})-$ durch Umsetzung des entsprechenden Alkohols XII mit einer entsprechenden Carbonsäure, eines Carbonsäurechlorids oder -anhydrids nach dem Fachmann bekannten Verfahren überführt werden.

[0115] Ebenso kann ein Alkohol XII beispielsweise in eine erfindungsgemäße Verbindung I mit $Y = -\text{NR}^3-$ beziehungsweise $-\text{S}-$ durch Überführung eines Alkohols XII in eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise eine para-Toluolsulfonyl- oder Methansulfonylgruppe nach dem Fachmann bekannten Verfahren und anschließende Umsetzung mit einem entsprechenden Amin $R^1R^3\text{NH}$ oder Thiol $R^1\text{SH}$ nach dem Fachmann bekannten Verfahren überführt werden. Die erfindungsgemäßen Sulfide, mit $Y = -\text{S}-$ der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise durch dem Fachmann bekannten Oxidationen, beispielsweise mit meta-Chlorperbenzoesäure, Natriummetaperiodat in die entsprechenden Sulfoxide, mit $Y = -\text{S}(\text{O})-$ und Sulfone, mit $Y = -\text{SO}_2-$ überführen.

[0116] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich ebenso aus ortho-Nitrobenzaldehyden der allgemeinen Formel VIII durch Umsetzung mit einem entsprechenden Amin V in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel 1,4-Dioxan und Zugabe eines Reduktionsmittels wie beispielsweise Triethylphosphit, unter eventueller Zugabe von Titan-tetrachlorid, Kaliumcarbonat oder gepulvertem Molsieb, bei Temperaturen zwischen 100°C und 160°C erhalten (Schema 1).

[0117] Ebenfalls lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I aus den Alkoholen der allgemeinen Formel IX, in denen I = 2–6 bedeutet, auf verschiedene, dem Fachmann bekannten Verfahren erhalten (Schema 1).

[0118] Zum Beispiel kann ein Alkohol IX in einen Ether I mit X = -O- und R²: Aryl, Heteroaryl durch Umsetzung mit einem entsprechenden Alkohol R²OH unter Mitsunobu-Bedingungen, das heißt unter Zugabe von Triphenylphosphin und eines Azodicarbonsäuredialkylesters, zum Beispiel Diethyl-, Diisopropyl-, Di-tert-butylester, in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, Toluol bei Temperaturen zwischen 10°C und 100°C überführt werden.

[0119] Ebenso kann ein Alkohol IX in einen Ether I mit X = -O- und R²: Aryl, Heteroaryl, Alkyl, Cycloalkyl durch Überführung eines Alkohols IX in eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise eine para-Toluolsulfonyl- oder Methansulfonylgruppe nach dem Fachmann bekannten Verfahren und anschließende Umsetzung mit einem Alkalisalz des entsprechenden Alkohols R²OH in einem geeigneten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid überführt werden.

[0120] Ebenso kann ein Alkohol IX zum Beispiel in eine erfindungsgemäße Verbindung I mit X = -OC(O)- durch Umsetzung des entsprechenden Alkohols IX mit einer entsprechenden Carbonsäure, eines Carbonsäurechlorids oder -anhydrids nach dem Fachmann bekannten Verfahren überführt werden.

[0121] Ebenso kann ein Alkohol IX beispielsweise in eine erfindungsgemäße Verbindung I mit X = -NR³- beziehungsweise -S- durch Überführung eines Alkohols IX in eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise eine para-Toluolsulfonyl- oder Methansulfonylgruppe nach dem Fachmann bekannten Verfahren und anschließende Umsetzung mit einem entsprechenden Amin R²R³NH oder Thiol R²SH nach dem Fachmann bekannten Verfahren überführt werden.

[0122] Die erfindungsgemäßen Sulfide, mit X = -S- der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise durch dem Fachmann bekannte Oxidationen, beispielsweise mit meta-Chlorperbenzoesäure, Natriummetaperiodat in die entsprechenden Sulfoxide, mit X = -S(O)- und Sulfone, mit X = -SO₂- überführen.

[0123] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich ebenso aus Bromindazolen der allgemeinen Formel XV unter Palladium(O)-Katalyse durch Umsetzung mit einem entsprechenden Amin III und Molybdaenhexacarbonyl in einem geeigneten Lösungsmittel beziehungsweise -gemisch, zum Beispiel 1,4-Dioxan, Wasser und Zugabe einer Base wie beispielsweise Natriumcarbonat und eines Katalysator-Liganden-Gemischs, zum Beispiel Palladium(II)-acetat/Tri-tert-butylphosphinotetrafluoroborat bei Temperaturen zwischen 100°C und 160°C unter Mikrowellenbestrahlung zwischen 80–140 Watt erhalten (Schema 1).

[0124] Die Carbonsäuren der allgemeinen Formel II lassen sich beispielsweise aus Estern der Formel IV durch Esterverseifung in einem geeigneten Lösungsmittel beziehungsweise Lösungsmittelgemisch, zum Beispiel Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Wasser unter Zusatz einer wässrigen Lösung eines Alkalihydroxids, zum Beispiel Natriumhydroxid, bei Temperaturen zwischen 0°C und 60°C erhalten (Schema 2).

[0125] Carbonsäuren der Formel II lassen sich ebenso aus Alkoholen der Formel XIII durch Oxidation mit einem geeigneten Oxidationsmittel, beispielsweise Chromschwefelsäure in einem geeigneten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Aceton, bei Temperaturen zwischen -10°C und +25°C erhalten (Schema 2).

[0126] Zu den Estern der allgemeinen Formel IV kann man auf verschiedene Art und Weise gelangen.

[0127] Zum Beispiel gelangt man zu den Estern IV durch Cyclisierung von 3-Formyl-4-nitro-benzoesäuremethylester, welcher kommerziell erhältlich ist, mit einem entsprechenden Amin V in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel 1,4-Dioxan und Zugabe eines Reduktionsmittels wie beispielsweise Triethylphosphit, unter eventueller Zugabe von Titan-tetrachlorid, Kaliumcarbonat oder gepulvertem Molsieb, bei Temperaturen zwischen 100°C und 160°C (Schema 2).

[0128] Ebenso lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel IV aus den Alkoholen der allgemeinen Formel VII, in denen I = 2–6 bedeutet, auf verschiedene, dem Fachmann bekannte Verfahren erhalten (Schema 2).

[0129] Zum Beispiel kann ein Alkohol VII in einen Ether IV mit X = -O- und R²: Aryl, Heteroaryl durch Umsetzung mit einem entsprechenden Alkohol R²OH unter Mitsunobu-Bedingungen, wie im Beispiel für die Über-

führung der Alkohole XII in die Ether I beschrieben, überführt werden. Ebenso kann ein Alkohol VII in einen Ether IV mit $X = -O-$ und R^2 : Aryl, Heteroaryl, Alkyl, Cycloalkyl durch Überführung eines Alkohols VII in eine geeignete Abgangsgruppe und anschließende Umsetzung mit einem Alkalisalz des entsprechenden Alkohols R^2OH wie im Beispiel für die Überführung der Alkohole XII in die Ether I beschrieben, überführt werden. Ebenso kann ein Alkohol VII zum Beispiel in eine Verbindung der Formel IV mit $X = -OC(O)-$ durch Umsetzung des entsprechenden Alkohols VII mit einer entsprechenden Carbonsäure, eines Carbonsäurechlorids oder -anhydrids nach dem Fachmann bekannten Verfahren überführt werden.

[0130] Ebenso kann ein Alkohol VII beispielsweise in eine Verbindung der allgemeinen Formel IV mit $X = -NR^3-$ beziehungsweise $-S-$ durch Überführung eines Alkohols VII in eine geeignete Abgangsgruppe und anschließende Umsetzung mit einem entsprechenden Amin R^2R^3NH oder Thiol R^2SH wie im Beispiel für die Umsetzung der Alkohole XII beschrieben, überführt werden. Die Sulfide, mit $X = -S-$ der allgemeinen Formel IV lassen sich in die entsprechenden Sulfoxide, mit $X = -S(O)-$ und Sulfone, mit $X = -SO_2-$, beispielsweise mit meta-Chlorperbenzoesäure, Natriummetaperiodat überführen.

[0131] Ebenso lassen sich die Ester der allgemeinen Formel IV aus Bromindazolen der allgemeinen Formel XV unter Palladium(O)-Katalyse durch Umsetzung mit Kohlenmonoxid und Methanol in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid und Zugabe einer Base, beispielsweise Triethylamin und eines Katalysator-Liganden-Gemischs, aus zum Beispiel Palladium(II)-acetat/Bis-1,3-Diphenylphosphinopropan bei Temperaturen zwischen 20°C und 60°C bei einem Druck von 5–15 bar erhalten (Schema 2).

[0132] Die Alkohole der allgemeinen Formel VII erhält man zum Beispiel durch Cyclisierung von 3-Formyl-4-nitro-benzoesäuremethylester mit einem entsprechenden Amin VI, in dem I = 2–6 bedeutet, in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel 1,4-Dioxan und Zugabe eines Reduktionsmittels wie beispielsweise Triethylphosphit, unter eventueller Zugabe von Titan-tetrachlorid, Kaliumcarbonat oder gepulvertem Molsieb, bei Temperaturen zwischen 100°C und 160°C (Schema 2).

[0133] Die 2H-Indazole der allgemeinen Formel XIII erhält man zum Beispiel durch Alkylierung von 1H-Indazol-5-ylmethanol, dessen Herstellung beispielsweise in WO 2008057856 beschrieben wurde, mit einem Alkylbromid der allgemeinen Formel XVI in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel N,N-Dimethylformamid und Zugabe einer Base wie beispielsweise Kaliumcarbonat bei Temperaturen zwischen 25°C und 60°C (Schema 2).

[0134] Die 2H-Indazole der allgemeinen Formel XV kann man auf verschiedene Art und Weise erhalten.

[0135] Beispielsweise erhält man die 2H-Indazole XV durch Alkylierung von 5-Brom-1H-indazol, welches kommerziell erhältlich ist, mit einem Alkylbromid der allgemeinen Formel XVI in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und Zugabe einer Base wie beispielsweise Kaliumcarbonat bei Temperaturen zwischen 25°C und 60°C (Schema 2).

[0136] Ebenso lassen sich die 2H-Indazole XV aus den Alkoholen der allgemeinen Formel XIV, in denen I = 2–6 bedeutet, auf verschiedene, dem Fachmann bekannten Verfahren erhalten (Schema 2). Zum Beispiel kann ein Alkohol XIV in einen Ether XV mit $X = -O-$ und R^2 : Aryl, Heteroaryl durch Umsetzung mit einem entsprechenden Alkohol R^2OH unter Mitsunobu-Bedingungen, wie im Beispiel für die Überführung der Alkohole XII in die Ether I beschrieben, überführt werden. Ebenso kann ein Alkohol XIV in einen Ether XV mit $X = -O-$ und R^2 : Aryl, Heteroaryl, Alkyl, Cycloalkyl durch Überführung eines Alkohols XIV in eine geeignete Abgangsgruppe und anschließende Umsetzung mit einem Alkalisalz des entsprechenden Alkohols R^2OH , wie im Beispiel für die Überführung der Alkohole XII in die Ether I beschrieben, überführt werden.

[0137] Ebenso kann ein Alkohol XIV zum Beispiel in eine Verbindung der Formel XV mit $X = -OC(O)-$ durch Umsetzung des entsprechenden Alkohols XIV mit einer entsprechenden Carbonsäure, eines Carbonsäurechlorids oder -anhydrids nach dem Fachmann bekannten Verfahren überführt werden.

[0138] Ebenso kann ein Alkohol XIV beispielsweise in eine Verbindung der allgemeinen Formel XV mit $X = -NR^3-$ beziehungsweise $-S-$ durch Überführung eines Alkohols XIV in eine geeignete Abgangsgruppe und anschließende Umsetzung mit einem entsprechenden Amin R^2R^3NH oder Thiol R^2SH , wie im Beispiel für die Umsetzung der Alkohole XII beschrieben, überführt werden.

[0139] Die Sulfide, mit $X = -S-$ der allgemeinen Formel XV lassen sich in die entsprechenden Sulfoxide, mit $X = -S(O)-$ und Sulfone, mit $X: -SO_2-$, beispielsweise mit meta-Chlorperbenzoesäure, Natriummetaperiodat überführen.

[0140] Die 2H-Indazole der allgemeinen Formel XIV erhält man zum Beispiel durch Alkylierung von 5-Brom-1H-indazol mit einem Alkylbromid der allgemeinen Formel XVII, in dem $l = 2-6$ bedeutet, in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel N,N-Dimethylformamid und Zugabe einer Base wie beispielsweise Kaliumcarbonat bei Temperaturen zwischen 25°C und 60°C (Schema 2).

[0141] Die Alkohole der allgemeinen Formel IX lassen sich aus ortho-Nitrobenzaldehyden der allgemeinen Formel VIII durch Umsetzung mit einem entsprechenden Amin VI, in dem $l = 2 - 6$ bedeutet, in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel 1,4-Dioxan und Zugabe eines Reduktionsmittels wie beispielsweise Triethylphosphit, unter eventueller Zugabe von Titan-tetrachlorid, Kaliumcarbonat oder gepulvertem Molsieb, bei Temperaturen zwischen 100°C und 160°C erhalten (Schema 1).

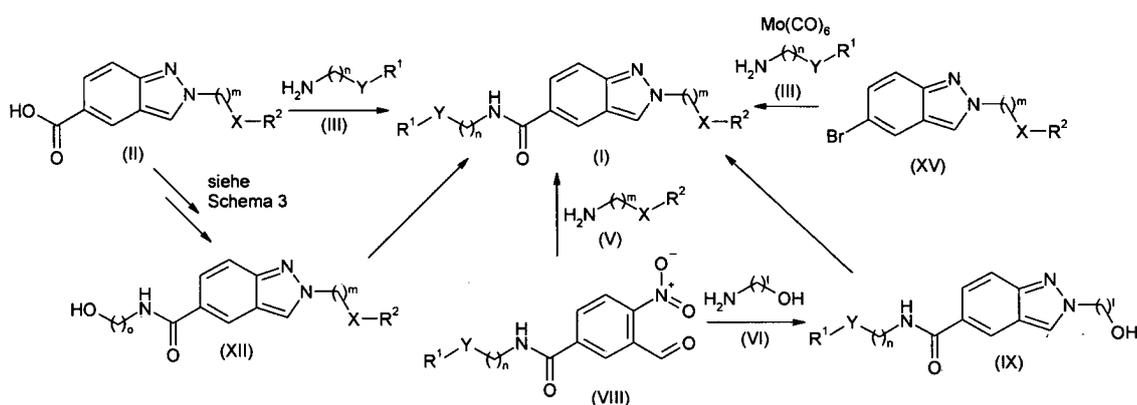
[0142] Die Amide der allgemeinen Formel VIII lassen sich aus 3-Formyl-4-nitrobenzoesäure, deren Synthese in Beispiel 133a beschrieben ist, und einem Amin der allgemeinen Formel III erhalten (Schema 3). Die Umsetzung findet nach Aktivierung der Carbonsäure mit Reagenzien wie beispielsweise DCC, EDCI, HOBT, HATU in einem inerten Solvens, beispielsweise N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid in Anwesenheit des entsprechendenamins III und eines tertiärenamins, beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin bei Temperaturen zwischen -10°C und $+60^\circ\text{C}$ statt.

[0143] Die Alkohole der allgemeinen Formel XII, in denen $o = 2-6$ bedeutet, lassen sich aus den Verbindungen der Formel X herstellen (Schema 3). Beispielsweise können Silylether der Formel X, in denen $o = 2-6$ und PG beispielsweise Trimethylsilyl, tert-Butyl(diphenyl)silyl, Diphenyl(methyl)silyl oder Dimethyl(phenyl)silyl bedeutet, mittels Tetrabutylammoniumfluorid in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel Tetrahydrofuran, bei Temperaturen von $20-50^\circ\text{C}$ in die entsprechenden Alkohole XII überführt werden.

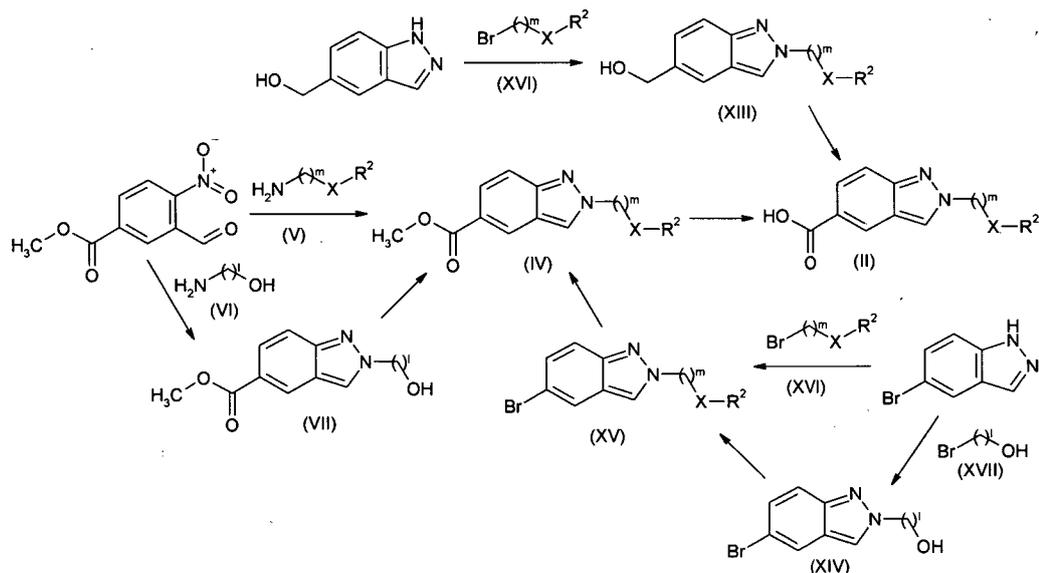
[0144] Die Amide der allgemeinen Formel X werden durch Umsetzung einer Carbonsäure der Formel II mit einem Amin der Formel XI, in dem $o = 2-6$ bedeutet, nach dem Fachmann bekannten Verfahren erhalten (Schema 3).

[0145] Beispielsweise wird eine Carbonsäure II mit Reagenzien wie DCC, EDCI, HOBT, HATU aktiviert und in einem inerten Solvens, beispielsweise N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid in Anwesenheit des entsprechendenamins XI und eines tertiärenamins, beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin bei Temperaturen zwischen -30°C und $+60^\circ\text{C}$ umgesetzt.

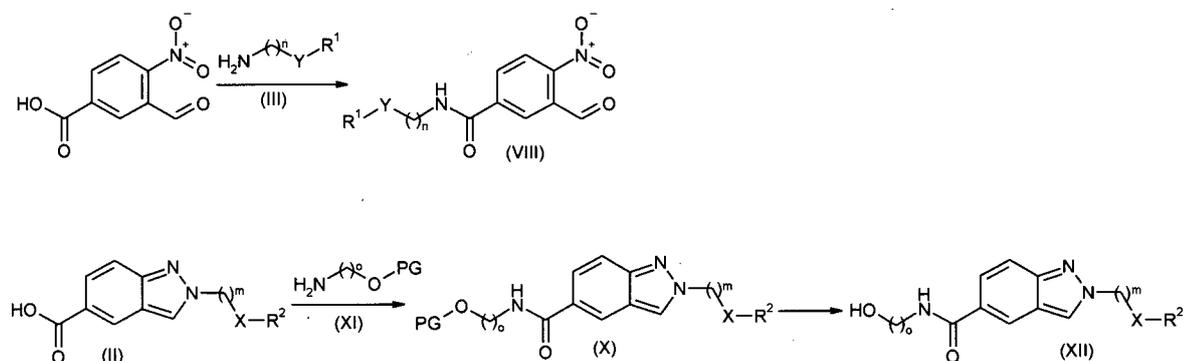
Schema 1



Schema 2



Schema 3



Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

[0146] Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

[0147] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) lassen sich wie nachstehend beschrieben herstellen und charakterisieren.

[0148] Präparative HPLC: Säule: XBridge C18 5 μ 100 \times 30 mm; Laufmittel: 99% eines Gemisches aus H₂O mit 0.1% HCOOH/1% Acetonitril bis zu 1% eines Gemisches aus H₂O mit 0.1% HCOOH/99% Acetonitril; Detektion per MS ESI (+).

[0149] Präparative chirale HPLC: System: Agilent Prep 1200, 2 \times Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IA 5 μ 250 \times 30 mm; Solvent: Hexan/Ethanol 50:50 + 0.1% Diethylamin; Fluss: 40 mL/min; Injektionsvolumen: 1 ml; Detektion: UV 280 nM.

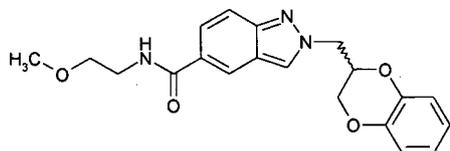
Analytische chirale HPLC: System: Dionex: Pump 680, ASI 100, Waters: UV-Detektor 2487; Säule: Chiralpak IA 5 μ 150 \times 4.6 mm; Solvent: Hexan/Ethanol 50:50 + 0.1% Diethylamin; Fluss: 1.0 ml/min; Temperatur: 25°C; Injektion: 5 ml; Detektion: UV 280 nM.

Analytische HPLC-MS: Waters Acquity HPLC/MS 100–800 Daltons; 20 V (Micromass/Waters ZQ 4000); Säule: X Bridge (Waters), 2,1 \times 50 mm, BEH 1,7 μ m; Flussmittel: A: H₂O/0.05% HCOOH, B: CH₃CN/0.05% HCOOH. Gradient: 10–90% B in 1,7 min, 90% B für 0,2 min, 98–2% B in 0,6 min; Flussrate: 1,3 ml/min, Detektion: UV = 200–400 nm.

Analytische UPLC-MS: Waters Acquity UPLC-MS (Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001); Säule: Acquity BEH C18 1.7 50 \times 2.1 mm; Flussmittel: A = H₂O + 0.1%

HCOOH, B = Acetonitril; Gradient: 0–1.6 min 1–99% B, 1.6–2.0 min 99% B; Flussrate: 0.8 mL/min; Temperatur: 60°C; Injektion: 2.0 µl; Detektion: DAD Scanbereich 210–400 nm, MS ESI+, ESI–, Scanbereich 160–1000 m/z. Drehwertmessung: P2000 Polarimeter; Solvent: DMSO; Wellenlänge: 589 nm; Temperatur: 20.0°C; Konzentration: 1.0 g/100 ml; Integrationszeit: 10 s; Schichtdicke: 100.0 mm

Beispiel 1: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid

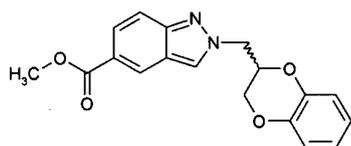


[0150] Zu einer Lösung von 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Carbonsäure in 2,0 ml Dimethylsulfoxid wurden 135 mg N-[(Dimethylamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-1-ylmethyl]-N-Methylmethanaminiumhexafluorphosphat-N-oxid (HATU) und 24,2 mg 2-Methoxyethylamin gegeben. Bei 0°C wurden dann 0,062 ml Ethyldiisopropylamin zugetropft und 20 Stunden bei 25°C gerührt. Die Mischung wird im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch HPLC gereinigt. Aubeute: 87 mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.29 (3H), 3.36-3.48 (4H), 4.01 (1H), 4.37 (1H), 4.68-4.84 (3H), 6.75-6.90 (4H), 7.61 (1H), 7.69 (1H), 8.29 (1H), 8.4 (1H), 8.56 (1H).

[0151] Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wurde wie folgt hergestellt:

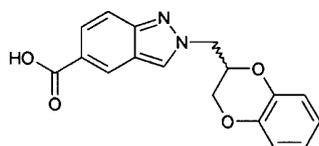
Beispiel 1a: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-methylester



[0152] Ein Gemisch aus 20,0 g 3-Formyl-4-nitro-benzoesäuremethylester und 15,8 g (+/-)-2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl-amin in 300 ml Dioxan wurde drei Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurden 400 ml Triethylphosphit zugegeben und für weitere drei Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum (75 ° C Badtemperatur) weitestgehend eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/0–100% Ethylacetat gereinigt. Aubeute: 23,0 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.30 (3H), 3.97-4.08 (1H), 4.35-4.42 (1H), 4.72-4.86 (3H), 6.76-6.90 (4H), 7.66 (1H), 7.74 (1H), 8.51 (1H), 8.63 (1H).

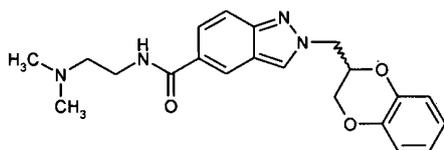
Beispiel 1b: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure



[0153] Zu einer Lösung von 10,3 g des in Beispiel 1a) hergestellten Esters in 46 ml Ethanol wurde eine frisch hergestellte Lösung von 23,5 g Natriumhydroxyd in 197 ml Wasser gegeben und 24 h bei 25°C gerührt. Anschließend im Vakuum eingeeengt, mit 150 ml Wasser verdünnt und mit ca. 5%iger Schwefelsäure der pH Wert auf 1 gestellt. Der angefallene Feststoff wurde durch Filtration über eine G4-Fritte und anschließender Trocknung im Vakuum erhalten. Aubeute (ohne weitere Reinigung): 9,8 g der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.01 (1H), 4.38 (1H), 4.69-4.85 (3H), 6.76-6.90 (4H), 7.63 (1H), 7.73 (1H), 8.46 (1H), 8.60 (1H), 12.67 (1H).

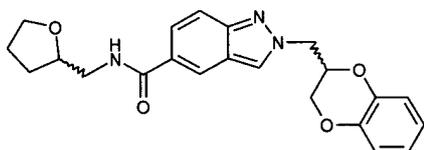
Beispiel 2: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid



[0154] In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 28,4 mg N,N-Dimethyldiamin 53 mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2.82 (3H), 2.84 (3H), 3.24 (2H), 3.58 (2H), 4.01 (1H), 4.38 (1H), 4.69-4.85 (3H), 6.73-6.91 (4H), 7.66 (1H), 7.71 (1H), 8.32 (1H), 8.61 (2H).

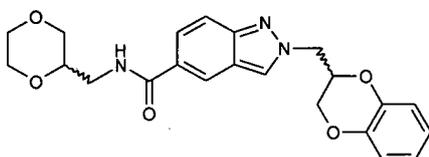
Beispiel 3: (+/-)-2-[(R/S)-1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)methyl]-
2H-indazol-5-carbonsäure-[(R/S)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)methyl]-amid



[0155] In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 32,6 mg 2-Tetrahydrofurfurylamin 64 mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1.51-1.63 (1H), 1.71-1.93 (3H), 3.29 (2H), 3.59 (1H), 3.75 (1H), 3.96 (1H), 4.01 (1H), 4.37 (1H), 4.69-4.84 (3H), 6.74-6.91 (4H), 7.61 (1H), 7.70 (1H), 8.29 (1H), 8.45 (1H), 8.56 (1H).

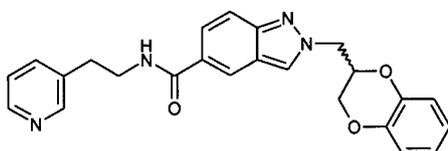
Beispiel 4: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
-2H-indazol-5-carbonsäure-([1,4]dioxan-2-ylmethyl)-amid



[0156] In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 37,8 mg 1,4-Dioxan-2-ylmethylamin 55 mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3.17-3.33 (3H), 3.43 (1H), 3.53 (1H), 3.59 (1H), 3.64 (1H), 3.71 (1H), 3.72 (1H), 4.01 (1H), 4.37 (1H), 4.68-4.84 (3H), 6.75-6.91 (4H), 7.61 (1H), 7.69 (1H), 8.29 (1H), 8.46 (1H), 8.57 (1H).

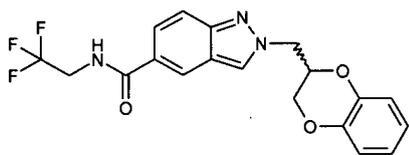
Beispiel 5: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid



[0157] In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 45,8 mg 3-(2-Aminoethyl)-pyridin 67 mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2.93 (2H), 3.54 (2H), 4.00 (1H), 4.37 (1H), 4.67-4.85 (3H), 6.73-6.91 (4H), 7.54 (1H), 7.62 (2H), 7.96 (1H), 8.23 (1H), 8.50 (1H), 8.53 (1H), 8.56 (1H), 8.59 (1H).

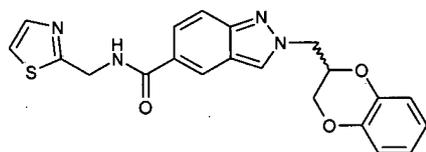
Beispiel 6: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
-2H-indazol-5-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid



[0158] In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 31,9 mg 2,2,2-Trifluoethylamin 98 mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 6 3.97-4.13 (3H), 4.38 (1H), 4.69-4.85 (3H), 6.73-6.90 (4H), 7.65 (1H), 7.71 (1H), 8.37 (1H), 8.61 (1H), 9.01 (1H).

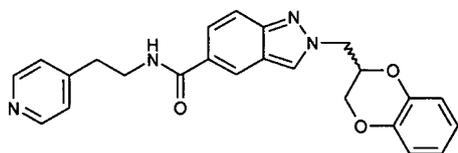
Beispiel 7: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
-2H-indazol-5-carbonsäure-(thiazol-2-ylmethyl)-amid



[0159] In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 48,5 mg 2-Aminomethyl-thiazol 106 mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.02 (1H), 4.35-4.41 (1H), 4.70-4.84 (5H), 6.77-6.89 (4H), 7.59 (1H), 7.65 (1H), 7.70 (1H), 7.73 (1H), 8.37 (1H), 8.61 (1H), 9.34 (1H).

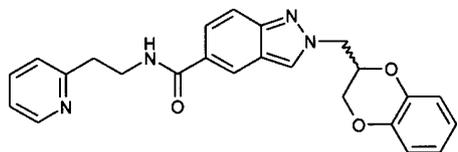
Beispiel 8: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-amid



[0160] In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 39,4 mg 4-(2-Aminoethyl)-pyridin 65 mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.13 (2H), 3.64 (2H), 3.96-4.04 (1H), 4.68-4.83 (3H), 6.74-6.89 (4H), 7.61 (2H), 7.92 (2H), 8.22 (1H), 8.52 (1H), 8.56 (1H), 8.77 (2H).

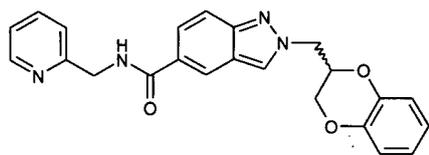
Beispiel 9: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amid



[0161] In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 39,4 mg 2-(2-Aminoethyl)-pyridin 53 mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.21 (2H), 3.68 (2H), 4.00 (1H), 4.38 (1H), 4.68-4.83 (3H), 6.73-6.90 (4H), 7.54-7.63 (2H), 7.82 (1H), 7.87 (1H), 8.20 (1H), 8.38 (1H), 8.52-8.59 (2H), 8.78 (1H).

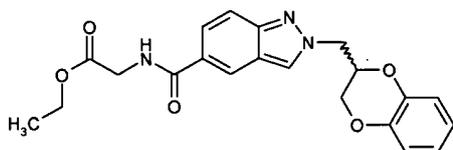
Beispiel 10: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(pyridin-2-ylmethyl)-amid



[0162] In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 34,8 mg 2-Aminomethyl-pyridin 54 mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3.96-4.06 (1H), 4.38 (1H), 4.68 (2H), 4.70-4.84 (3H), 6.74-6.91 (4H), 7.56-7.63 (1H), 7.66 (2H), 7.74 (1H), 8.15 (1H), 8.36-8.42 (1H), 8.61 (1H), 8.66 (1H), 9.18 (1H).

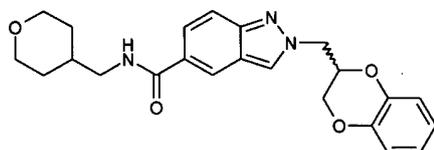
Beispiel 11: (+/-)-{[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonyl]-amino}-essigsäureethylester



[0163] In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 45 mg Glycinethylester Hydrochlorid 70 mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1.17 (3H), 3.93-4.14 (5H), 4.34-4.42 (1H), 4.68-4.85 (3H), 6.76-6.90 (4H), 7.64 (1H), 7.70 (1H), 8.33 (1H), 8.60 (1H), 8.86 (1H).

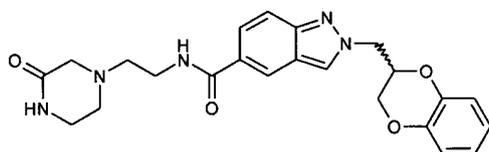
Beispiel 12: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amid



[0164] In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 37 mg 4-Aminomethyl-tetrahydropyran 105 mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1.14 (1H), 1.20 (1H), 1.57 (2H), 1.77 (1H), 3.13 (2H), 3.23 (2H), 3.81 (2H), 4.00 (1H), 4.34-4.41 (1H), 4.68-4.83 (3H), 6.75-6.89 (4H), 7.61 (1H), 7.68 (1H), 8.28 (1H), 8.42 (1H), 8.55 (1H).

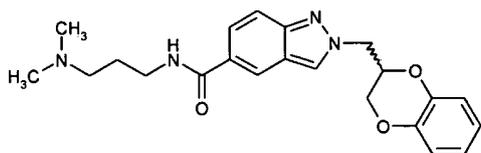
Beispiel 13: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(3-oxo-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid



[0165] In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 46 mg 4-(2-Aminoethyl)-piperazin-2-on 59 mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2.51-2.60 (4H), 2.96 (2H), 3.08-3.14 (2H), 3.33-3.41 (2H), 4.01 (1H), 4.34-4.40 (1H), 4.68-4.83 (3H), 6.75-6.90 (4H), 7.59-7.63 (1H), 7.66-7.70 (2H), 8.27 (1H), 8.37 (1H), 8.56 (1H).

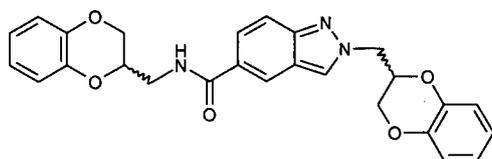
Beispiel 14: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-dimethylamino-propyl)-amid



[0166] In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 33 mg N,N-Dimethyl-1,3-diaminopropan 63 mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.79-1.91 (2H), 2.75 (3H), 2.76 (3H), 3.07 (2H), 3.31 (2H), 3.96-4.05 (1H), 4.34-4.42 (1H), 4.68-4.86 (3H), 6.73-6.91 (4H), 7.63 (1H), 7.69 (1H), 8.29 (1H), 8.55 (1H), 8.58 (1H).

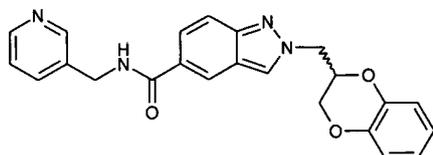
Beispiel 15: (+/-)-2-[(R/S)-1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)methyl]-2H-
indazol-5-carbonsäure-[(R/S)-1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-amid



[0167] In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 53 mg 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl-methylamin 101 mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.43-3.65 (2H), 3.93-4.06 (2H), 4.28-4.42 (3H), 4.68-4.84 (3H), 6.75-6.91 (8H), 7.63 (1H), 7.72 (1H), 8.33 (1H), 8.56-8.60 (1H), 8.69 (1H).

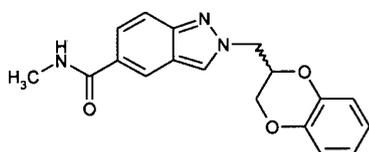
Beispiel 16: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(pyridin-3-ylmethyl)-amid



[0168] In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 35 mg 3-(Methylamino)-pyridin 76 mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.98-4.04 (1H), 4.38 (1H), 4.61 (2H), 4.70-4.84 (3H), 6.75-6.90 (4H), 7.65 (1H), 7.72 (1H), 7.89 (1H), 8.33-8.38 (2H), 8.60 (1H), 8.73 (1H), 8.81 (1H), 9.15 (1H).

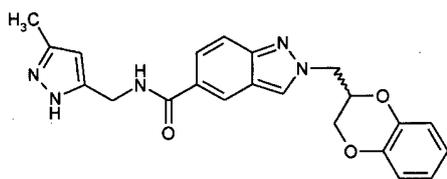
Beispiel 17: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-methylamid



[0169] In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 22 mg Methylamin Hydrochlorid 63 mg der Titelverbindung.

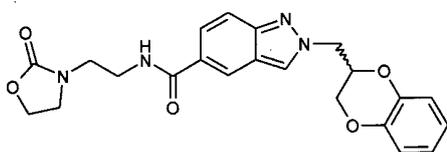
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.76 (3H), 4.01 (1H), 4.38 (1H), 4.67-4.83 (3H), 6.76-6.90 (4H), 7.60 (1H), 7.68 (1H), 8.26 (1H), 8.36 (1H), 8.56 (1H).

Beispiel 18: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
2H-indazol-5-carbonsäure-(5-methyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-amid



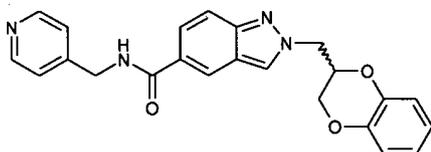
[0170] In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 36 mg (3-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)-methylamin 28 mg der Titelverbindung.
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.13 (3H), 4.01 (1H), 4.34-4.41 (3H), 4.67-4.84 (3H), 5.91 (1H), 6.75-6.90 (4H), 7.61 (1H), 7.71 (1H), 8.32 (1H), 8.56 (1H), 8.79 (1H).

Beispiel 19: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-ethyl]-amid



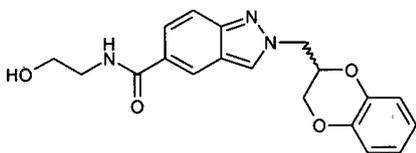
[0171] In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 42 mg 3-(2-Amino-ethyl)-oxazolidin-2-on 58 mg der Titelverbindung.
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.31 (2H), 3.41 (2H), 3.59 (2H), 4.01 (1H), 4.19 (2H), 4.37 (1H), 4.69-4.83 (3H), 6.76-6.89 (4H), 7.62 (1H), 7.66 (1H), 8.24 (1H), 8.51 (1H), 8.57 (1H).

Beispiel 20: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
2H-indazol-5-carbonsäure-(pyridin-4-ylmethyl)-amid



[0172] In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 39 mg 4-(Aminomethyl)-pyridin 89 mg der Titelverbindung.
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.01 (1H), 4.38 (1H), 4.56 (2H), 4.71-4.85 (3H), 6.75-6.90 (4H), 7.50 (2H), 7.66 (1H), 7.74 (1H), 8.38 (1H), 8.56-8.61 (3H), 9.13 (1H).

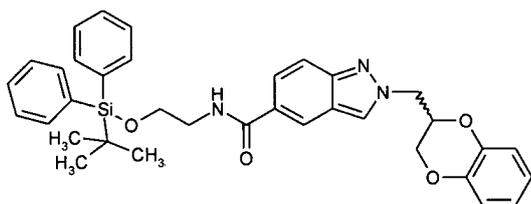
Beispiel 21: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



[0173] Die Lösung von 140 mg (237 μ mol) der nach Beispiel 21a dargestellten Verbindung in 4,5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 350 μ l einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt und anschließend 2,5 Stunden bei 50°C gerührt. Danach wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltene Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt. Isoliert wurden 83 mg (98%) der Titelverbindung als farbloser Schaum.
¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 3,30 (2H), 3,48 (2H), 4,01 (1H), 4,37 (1H), 4,66-4,84 (4H), 6,74-6,90 (4H), 7,60 (1H), 7,69 (1H), 8,29 (1H), 8,37 (1H), 8,56 (1H) ppm.

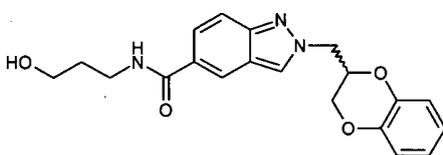
[0174] Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 21a: (+/-)-N-(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



[0175] Die Lösung von 80 mg (258 μ mol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung in 3 ml Dichlormethan wurde mit 85 mg 2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy] ethanamin, 59 mg N-[3-(Dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid versetzt und 16 Stunden bei 23°C gerührt. Dann wurde mit Wasser versetzt, mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt. Isoliert wurden 148 mg (97%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 22: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N-(3-hydroxypropyl)-2H-indazol-5-carboxamid

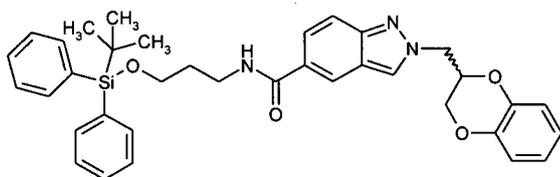


[0176] In Analogie zu Beispiel 21 wurden 151 mg (249 μ mol) der nach Beispiel 22a dargestellten Verbindung umgesetzt und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 59 mg (64%) der Titelverbindung als farbloser Schaum isoliert.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 1,66 (2H), 3,29 (2H), 3,44 (2H), 4,01 (1H), 4,38 (1H), 4,46 (1H), 4,70-4,83 (3H), 6,75-6,90 (4H), 7,61 (1H), 7,68 (1H), 8,27 (1H), 8,38 (1H), 8,56 (1H) ppm.

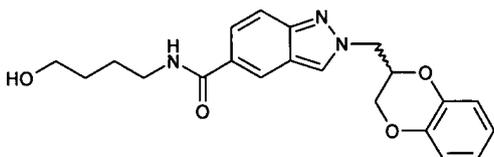
[0177] Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 22a: (+/-)-N-(3-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]propyl)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



[0178] In Analogie zu Beispiel 21a wurden 100 mg (322 μ mol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung unter Verwendung von 3-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]propan-1-amin umgesetzt und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 154 mg (79%) der Titelverbindung als farbloser Schaum isoliert.

Beispiel 23: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N-(4-hydroxybutyl)-2H-indazol-5-carboxamid

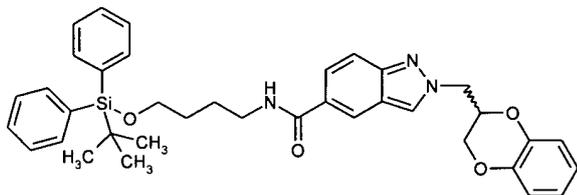


[0179] In Analogie zu Beispiel 21 wurden 60 mg (97 μ mol) der nach Beispiel 23a dargestellten Verbindung umgesetzt und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 32 mg (87%) der Titelverbindung als farbloser Schaum isoliert.

¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1,57-1,74 (4H), 3,41 (2H), 3,59 (2H), 3,94 (1H), 4,34 (1H), 4,69-4,79 (3H), 6,77-6,87 (4H), 7,64 (1H), 7,72 (1H), 8,26 (1H), 8,40 (1H) ppm.

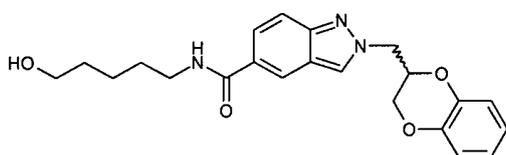
[0180] Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 23a: (+/-)-N-(4-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]butyl)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



[0181] In Analogie zu Beispiel 21a wurden 100 mg (322 μ mol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung unter Verwendung von 4-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]butan-1-amin umgesetzt und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 170 mg (85%) der Titelverbindung als farbloser Schaum isoliert.

Beispiel 24: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N-(5-hydroxypentyl)-2H-indazol-5-carboxamid

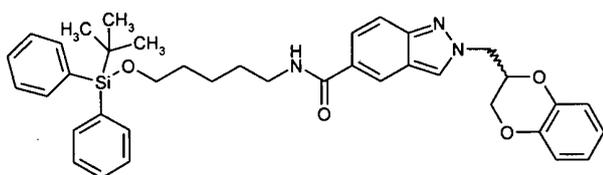


[0182] In Analogie zu Beispiel 21 wurden 26 mg (41 μ mol) der nach Beispiel 24a dargestellten Verbindung umgesetzt und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 12 mg (72%) der Titelverbindung als farbloser Schaum isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,37-1,67 (6H), 2,60 (2H), 3,42 (2H), 3,58 (2H), 3,88 (1H), 4,30 (1H), 4,63-4,75 (3H), 6,79-6,90 (4H), 7,62 (1H), 7,67 (1H), 8,10 (1H), 8,18 (1H) ppm.

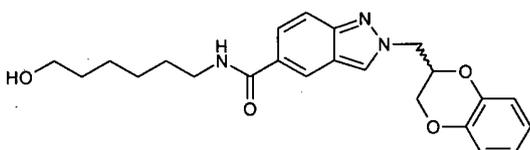
[0183] Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 24a: (+/-)-N-(5-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]pentyl)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



[0184] In Analogie zu Beispiel 21a wurden 20 mg (64 μ mol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung unter Verwendung von 5-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]pentan-1-amin umgesetzt und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 26 mg (64%) der Titelverbindung als farbloser Schaum isoliert.

Beispiel 25: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N-(6-hydroxyhexyl)-2H-indazol-5-carboxamid

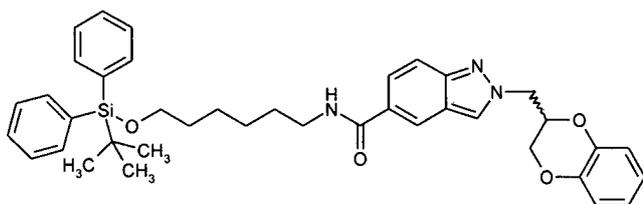


[0185] In Analogie zu Beispiel 21 wurden 20 mg (31 μ mol) der nach Beispiel 25a dargestellten Verbindung umgesetzt und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 7,4 mg (59%) der Titelverbindung als farbloser Schaum isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 1,24-1,32 (4H), 1,38 (2H), 1,49 (2H), 3,22 (2H), 3,35 (2H), 4,01 (1H), 4,31 (1H), 4,37 (1H), 4,69-4,83 (3H), 6,76-6,90 (4H), 7,60 (1H), 7,68 (1H), 8,26 (1H), 8,37 (1H), 8,56 (1H) ppm.

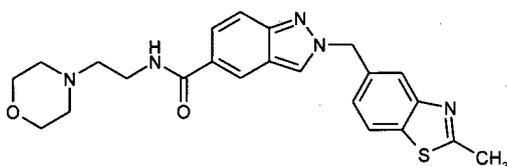
[0186] Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 25a: (+/-)-N-(6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hexyl)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



[0187] In Analogie zu Beispiel 21a wurden 20 mg (64 μ mol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung unter Verwendung von 6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hexan-1-amin umgesetzt und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 20 mg (48%) der Titelverbindung als farbloser Schaum isoliert.

Beispiel 26: 2-[(2-Methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)methyl]-N-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid

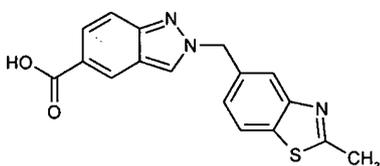


[0188] In Analogie zu Beispiel 21a wurden 20 mg (62 μ mol) der nach Beispiel 26a dargestellten Verbindung unter Verwendung von 2-Morpholin-4-yl-ethylamin umgesetzt und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 16 mg (60%) der Titelverbindung als farbloser Schaum isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,51 (4H), 2,61 (2H), 2,83 (3H), 3,57 (2H), 3,73 (4H), 5,74 (2H), 6,78 (1H), 7,30 (1H), 7,63 (1H), 7,75 (1H), 7,81 (1H), 7,84 (1H), 8,05 (1H), 8,17 (1H) ppm.

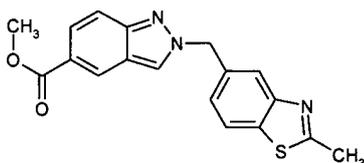
[0189] Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 26a: 2-[(2-Methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)methyl]-2H-indazol-5-carbonsäure



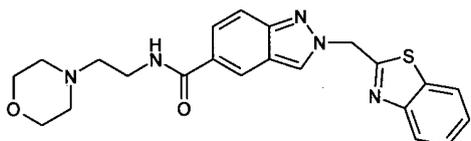
[0190] Die Lösung von 820 mg (2,43 mmol) der nach Beispiel 26b dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 35 ml Tetrahydrofuran und 35 ml Ethanol wurde mit 35 ml einer 5%igen wässrigen Lithiumhydroxidlösung versetzt und 16 Stunden bei 23°C gerührt. Durch Zugabe von Salzsäure wurde angesäuert, danach wurde mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug wurden 720 mg (92%) der Titelverbindung isoliert, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

Beispiel 26b: Methyl-2-[(2-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxylat



[0191] Das Gemisch aus 1,92 g (9,20 mmol) Methyl-3-formyl-4-nitrobenzoat und 1,64 g 1-(2-Methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)methanamin wurde mit 30 ml Dioxan, 2 g gemahlenes Molsieb versetzt und 1,5 Stunden auf 120°C erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 40 ml Triethylphosphit versetzt und 3 Stunden auf 110°C erhitzt. Danach wurde eingeeengt der Rückstand durch Chromatographie gereinigt. Isoliert wurden 828 mg (27%) der Titelverbindung als farbloser Schaum.

Beispiel 27: 2-(1,3-Benzothiazol-2-ylmethyl)-N-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid

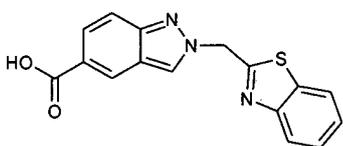


[0192] In Analogie zu Beispiel 21a wurden 3 mg (10 μ mol) der nach Beispiel 27a dargestellten Verbindung unter Verwendung von 2-Morpholin-4-yl-ethylamin umgesetzt und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 3,2 mg (78%) der Titelverbindung als farbloser Schaum isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,51 (4H), 2,61 (2H), 3,57 (2H), 3,73 (4H), 6,02 (2H), 7,40 (1H), 7,50 (1H), 7,68 (1H), 7,77 (1H), 7,83 (1H), 8,03 (1H), 8,22 (1H), 8,29 (1H) ppm.

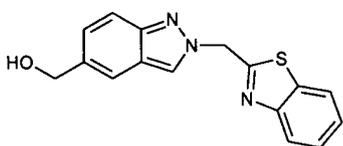
[0193] Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

Beispiel 27a: 2-(1,3-Benzothiazol-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure



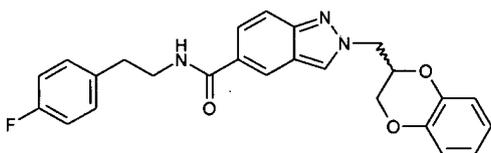
[0194] Die Lösung von 65 mg (220 μ mol) der nach Beispiel 27b dargestellten Verbindung in 3 ml Aceton wurde bei 3°C mit 326 μ l einer standardisierten Chromschwefelsäure versetzt und 45 Minuten gerührt. Nach Verdünnung mit Tetrahydrofuran, wurde mit weiteren 81 μ l standardisierter Chromschwefelsäure versetzt und 30 Minuten gerührt. Danach wurde mit Wasser versetzt, mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt. Isoliert wurden 3,0 mg (4%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl.

Beispiel 27b: [2-(1,3-Benzothiazol-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-yl]methanol



[0195] Die Lösung von 330 mg (2,23 mmol) 1H-Indazol-5-ylmethanol, dessen Herstellung beispielsweise in WO 2008057856 beschrieben wurde, in 6,6 ml Dimethylformamid wurde mit 908 mg Kaliumcarbonat versetzt, nach 30 Minuten mit 782 mg 2-(Brommethyl)-1,3-benzothiazol und 12 Stunden auf 60°C erhitzt. Danach wurde mit Wasser und Ethylacetat versetzt, die organische Phase mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenene Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt. Isoliert wurden 372 mg [1-(1,3-Benzothiazol-2-ylmethyl)-1H-indazol-5-yl]methanol sowie 75 mg (11%) der Titelverbindung als farbloser Schaum.

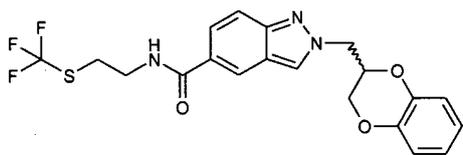
Beispiel 28: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(4-fluor-phenyl)-ethyl]-amid



[0196] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 34 mg 2-(4-Fluorphenyl)-ethylamin 83 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,82 (2H), 3,45 (2H), 4,01 (1H), 4,38 (1H), 4,70-4,83 (3H), 6,75-6,90 (4H), 7,03-7,12 (2H), 7,21-7,29 (2H), 7,61 (1H), 7,67 (1H), 8,25 (1H), 8,48 (1H), 8,56 (1H).

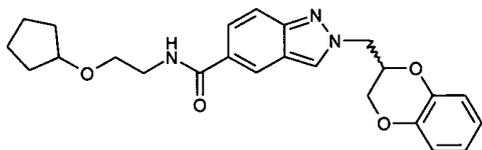
Beispiel 29: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
2H-indazol-5-carbonsäure-(2-trifluormethylsulfanyl-ethyl)-amid



[0197] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 35 mg 2-Trifluormethylsulfanyl-ethylamin 70 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3.18 (2H), 3.54 (2H), 4.01 (1H), 4.38 (1H), 4.67-4.84 (3H), 6.74-6.90 (4H), 7.63 (1H), 7.68 (1H), 8.29 (1H), 8.59 (1H), 8.71 (1H).

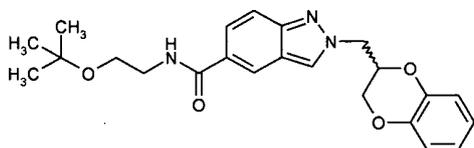
Beispiel 30: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
2H-indazol-5-carbonsäure-(2-cyclopentyl-ethyl)-amid



[0198] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 40 mg 2-(Cyclopentyl-ethyl)amin 36 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1.38-1.46 (2H), 1.49-1.67 (6H), 3.36 (2H), 3.43 (2H), 3.87 (1H), 4.01 (1H), 4.38 (1H), 4.69-4.83 (3H), 6.75-6.90 (4H), 7.61 (1H), 7.69 (1H), 8.28 (1H), 8.42 (1H), 8.57 (1H).

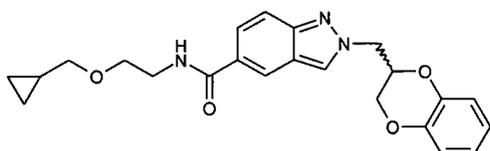
Beispiel 31: ((+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
2H-indazol-5-carbonsäure-(2-tert-butoxy-ethyl)-amid



[0199] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 49 mg 2-tert-Butoxy-ethylamin Hydrochlorid 96 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1.10 (9H), 3.32 (2H), 3.40 (2H), 4.01 (1H), 4.38 (1H), 4.69-4.82 (3H), 6.76-6.89 (4H), 7.61 (1H), 7.69 (1H), 8.28 (1H), 8.41 (1H), 8.56 (1H).

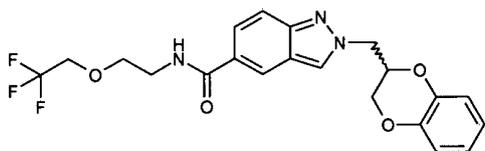
Beispiel 32: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
2H-indazol-5-carbonsäure-(2-cyclopropylmethoxy-ethyl)-amid



[0200] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 28 mg 2-(Cyclopropylmethoxy)-ethylamin 40 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0.09-0.16 (2H), 0.37-0.44 (2H), 0.88-1.03 (1H), 3.22 (2H), 3.39 (2H), 3.49 (2H), 4.01 (1H), 4.38 (1H), 4.67-4.84 (3H), 6.75-6.90 (4H), 7.61 (1H), 7.69 (1H), 8.29 (1H), 8.45 (1H), 8.57 (1H).

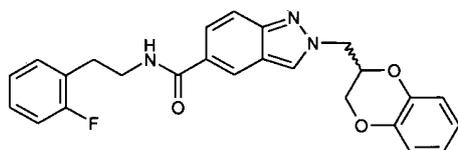
Beispiel 33: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-ethyl]-amid



[0201] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 42 mg 2-(2,2,2-Trifluorethoxy)-ethylamin 70 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.43 (2H), 3.70 (2H), 4.01 (1H), 4.06 (2H), 4.37 (1H), 4.67-4.84 (3H), 6.75-6.90 (4H), 7.61 (1H), 7.69 (1H), 8.29 (1H), 8.51 (1H), 8.57 (1H).

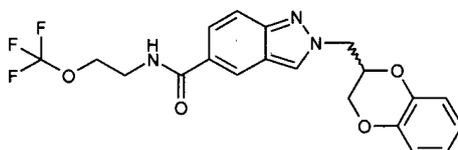
Beispiel 34: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(2-fluor-phenyl)-ethyl]-amid



[0202] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 34 mg 2-Fluorphenethylamin 72 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.86 (2H), 3.47 (2H), 4.01 (1H), 4.37 (1H), 4.67-4.83 (3H), 6.75-6.90 (4H), 7.08 (1H), 7.13 (1H), 7.18-7.33 (2H), 7.60 (1H), 7.66 (1H), 8.24 (1H), 8.54 (1H), 8.56 (1H).

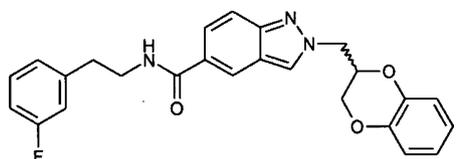
Beispiel 35: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
2H-indazol-5-carbonsäure-(2-trifluormethoxy-ethyl)-amid



[0203] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 40 mg 2-(Trifluormethoxy)-ethylamin Hydrochlorid 62 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.55 (2H), 4.01 (1H), 4.18 (2H), 4.38 (1H), 4.68-4.84 (3H), 6.75-6.90 (4H), 7.63 (1H), 7.69 (1H), 8.30 (1H), 8.59 (1H), 8.67 (1H).

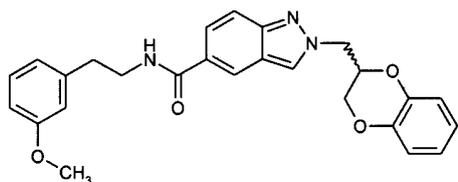
Beispiel 36: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(3-fluor-phenyl)-ethyl]-amid



[0204] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 34 mg 3-Fluorphenethylamin 34 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.86 (2H), 3.49 (2H), 4.01 (1H), 4.38 (1H), 4.67-4.85 (3H), 6.74-6.92 (4H), 6.94-7.12 (3H), 7.30 (1H), 7.57-7.71 (2H), 8.25 (1H), 8.51 (1H), 8.57 (1H).

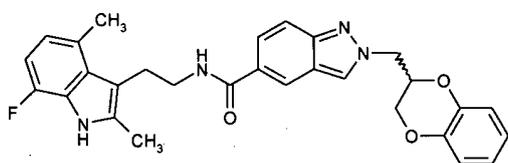
Beispiel 37: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-amid



[0205] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 37 mg 3-Methoxyphenethylamin 29 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2.81 (2H), 3.46 (2H), 4.01 (1H), 4.38 (1H), 4.67-4.84 (3H), 6.71-6.90 (7H), 7.17 (1H), 7.61 (1H), 7.68 (1H), 8.26 (1H), 8.49 (1H), 8.57 (1H).

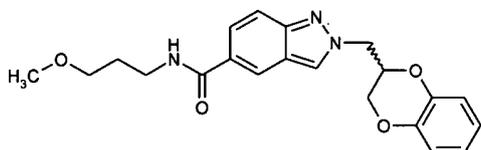
Beispiel 38: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid



[0206] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 59 mg 2-(7-Fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethylamin Hydrochlorid 76 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2.29 (3H), 2.60 (3H), 2.97 (2H), 3.35 (2H), 4.02 (1H), 4.38 (1H), 4.68-4.84 (3H), 6.54-6.66 (2H), 6.76-6.90 (4H), 7.62 (1H), 7.71 (1H), 8.29 (1H), 8.57 (1H), 8.60 (1H), 11.12 (1H).

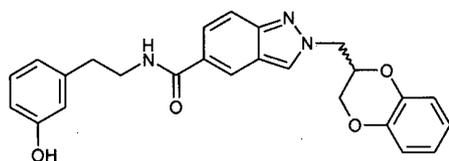
Beispiel 39: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-methoxy-propyl)-amid



[0207] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 46 mg 3-Methoxypropylamin 94 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1.73 (2H), 3.27 (2H), 3.30 (3H), 3.35 (2H), 4.01 (1H), 4.38 (1H), 4.69-4.82 (3H), 6.76-6.84 (3H), 6.85-6.89 (1H), 7.61 (1H), 7.68 (1H), 8.27 (1H), 8.39 (1H), 8.56 (1H).

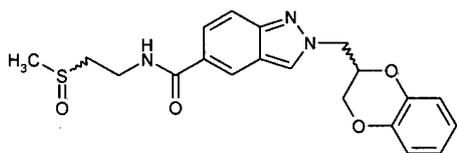
Beispiel 40: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(3-hydroxy-phenyl)-ethyl]-amid



[0208] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 42 mg 3-Hydroxyphenethylamin Hydrochlorid 75 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2.72 (2H), 3.42 (2H), 4.01 (1H), 4.37 (1H), 4.67-4.83 (3H), 6.56 (1H), 6.62 (2H), 6.76-6.90 (4H), 7.04 (1H), 7.61 (1H), 7.68 (1H), 8.26 (1H), 8.49 (1H), 8.56 (1H), 9.24 (1H).

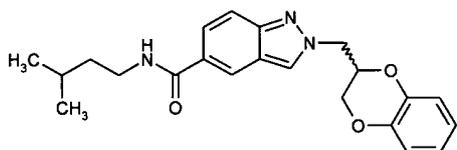
Beispiel 41: (+/-)-2-{(2R/S)-2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl}-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(R/S)-2-methansulfinyl-ethyl]-amid



[0209] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 26 mg 2-Methansulfinylethylamin 31 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2.57 (3H), 2.86 (1H), 3.04 (1H), 3.61 (2H), 4.01 (1H), 4.38 (1H), 4.68-4.84 (3H), 6.75-6.90 (4H), 7.62 (1H), 7.68 (1H), 8.29 (1H), 8.58 (1H), 8.69 (1H).

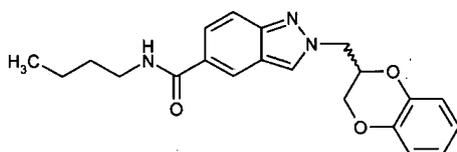
Beispiel 42: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



[0210] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 34 mg 3-Methylbutylamin 55 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0.87 (6H), 1.40 (2H), 1.60 (1H), 3.24 (2H), 4.00 (1H), 4.37 (1H), 4.67-4.83 (3H), 6.75-6.90 (4H), 7.60 (1H), 7.68 (1H), 8.26 (1H), 8.34 (1H), 8.55 (1H).

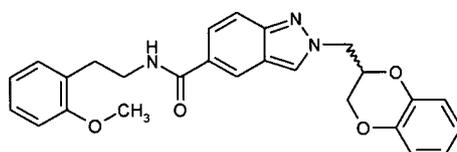
Beispiel 43: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-butylamid



[0211] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 18 mg Butylamin 67 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0.87 (3H), 1.30 (2H), 1.48 (2H), 3.23 (2H), 4.00 (1H), 4.37 (1H), 4.67-4.83 (3H), 6.75-6.90 (4H), 7.60 (1H), 7.68 (1H), 8.26 (1H), 8.36 (1H), 8.55 (1H).

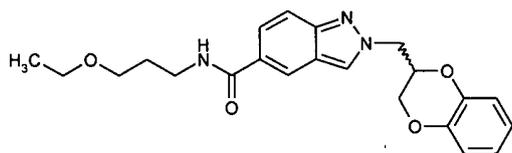
Beispiel 44: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-amid



[0212] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 36 mg 2-Methoxyphenethylamin 75 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2.81 (2H), 3.42 (2H), 3.76 (3H), 4.01 (1H), 4.38 (1H), 4.68-4.83 (3H), 6.76-6.90 (5H), 6.93 (1H), 7.12 (1H), 7.18 (1H), 7.60 (1H), 7.67 (1H), 8.25 (1H), 8.45 (1H), 8.56 (1H).

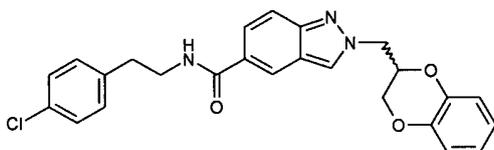
Beispiel 45: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-ethoxy-propyl)-amid



[0213] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 33 mg 3-Ethoxypropylamin 89 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1.08 (3H), 1.73 (2H), 3.29 (2H), 3.38 (4H), 4.01 (1H), 4.37 (1H), 4.69-4.82 (3H), 6.76-6.83 (3H), 6.84-6.89 (1H), 7.61 (1H), 7.68 (1H), 8.27 (1H), 8.38 (1H), 8.56 (1H).

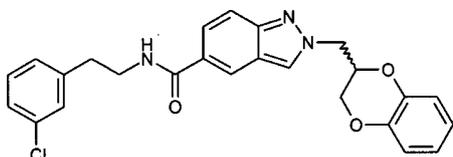
Beispiel 46: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(4-chlor-phenyl)-ethyl]-amid



[0214] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 38 mg 2-(4-Chlorphenyl)-ethylamin 43 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2.82 (2H), 3.46 (2H), 4.01 (1H), 4.38 (1H), 4.69-4.85 (3H), 6.73-6.91 (4H), 7.18-7.36 (4H), 7.56-7.70 (2H), 8.24 (1H), 8.48 (1H), 8.57 (1H).

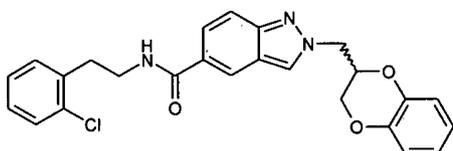
Beispiel 47: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(3-chlor-phenyl)-ethyl]-amid



[0215] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 38 mg 2-(3-Chlorphenyl)-ethylamin 76 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2.84 (2H), 3.47 (2H), 4.01 (1H), 4.37 (1H), 4.67-4.83 (3H), 6.75-6.90 (4H), 7.15-7.32 (4H), 7.60 (1H), 7.65 (1H), 8.23 (1H), 8.49 (1H), 8.56 (1H).

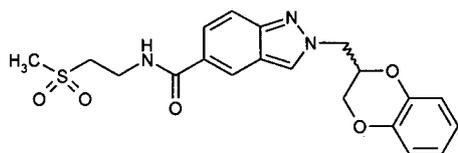
Beispiel 48: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(2-chlor-phenyl)-ethyl]-amid



[0216] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 38 mg 2-(2-Chlorphenyl)-ethylamin 68 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2.96 (2H), 3.49 (2H), 4.01 (1H), 4.38 (1H), 4.68-4.83 (3H), 6.76-6.90 (4H), 7.18-7.28 (2H), 7.30-7.35 (1H), 7.38-7.42 (1H), 7.61 (1H), 7.67 (1H), 8.25 (1H), 8.53 (1H), 8.57 (1H).

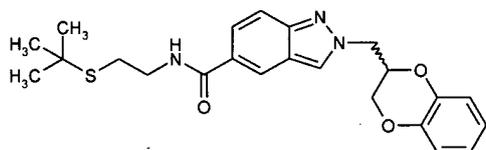
Beispiel 49: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methylsulfonyl-ethyl)-amid



[0217] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 39 mg 2-methylsulfonyl-ethylamin 70 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3.01 (3H), 3.35 (2H), 3.65 (2H), 4.01 (1H), 4.38 (1H), 4.67-4.84 (3H), 6.75-6.90 (4H), 7.63 (1H), 7.68 (1H), 8.28 (1H), 8.59 (1H), 8.65 (1H).

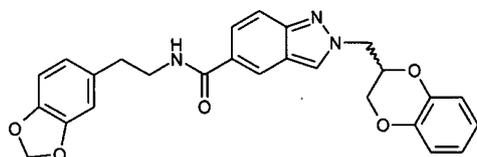
Beispiel 50: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-tert-butylsulfonyl-ethyl)-amid



[0218] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 32 mg 2-(tert-Butylthio)-ethylamin 62 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1.26 (9H), 2.67 (2H), 3.36 (2H), 4.01 (1H), 4.37 (1H), 4.67-4.83 (3H), 6.75-6.90 (4H), 7.61 (1H), 7.68 (1H), 8.27 (1H), 8.57 (1H), 8.58 (1H).

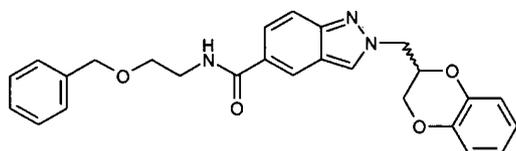
Beispiel 51: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
2H-indazol-5-carbonsäure-(2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ethyl)-amid



[0219] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 40 mg 2-Benzo [1,3]dioxol-5-yl-ethylamin 38 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2.74 (2H), 3.42 (2H), 4.01 (1H), 4.37 (1H), 4.67-4.83 (3H), 5.92 (2H), 6.66 (1H), 6.76-6.90 (6H), 7.60 (1H), 7.67 (1H), 8.25 (1H), 8.45 (1H), 8.56 (1H).

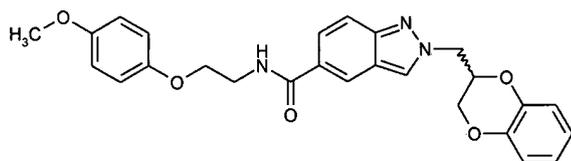
Beispiel 52: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
2H-indazol-5-carbonsäure-(2-benzyloxy-ethyl)-amid



[0220] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 45 mg 2-(Benzyloxy)-ethylamin Hydrochlorid 62 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3.45 (2H), 3.54 (2H), 4.01 (1H), 4.38 (1H), 4.48 (2H), 4.67-4.84 (3H), 6.75-6.90 (4H), 7.19-7.33 (5H), 7.61 (1H), 7.69 (1H), 8.28 (1H), 8.49 (1H), 8.57 (1H).

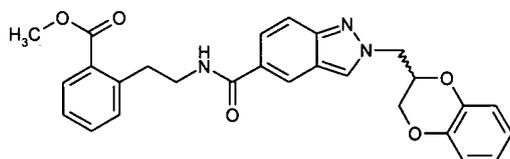
Beispiel 53: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(4-methoxy-phenoxy)-ethyl]-amid



[0221] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 66 mg 2-(4-Methoxyphenoxy)-ethylamin Hydrochlorid 101 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.58 (2H), 3.65 (3H), 3.98-4.05 (3H), 4.38 (1H), 4.69-4.83 (3H), 6.76-6.84 (5H), 6.84-6.90 (3H), 7.62 (1H), 7.71 (1H), 8.31 (1H), 8.57 (1H), 8.62 (1H).

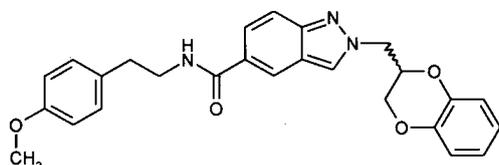
Beispiel 54: (+/-)-2-(2-[[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonyl]-amino]-ethyl)-benzoesäure methylester



[0222] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 200 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 139 mg 2-(2-Amino-ethyl)-benzoesäure methylester 316 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.14 (2H), 3.48 (2H), 3.79 (3H), 4.01 (1H), 4.37 (1H), 4.67-4.83 (3H), 6.75-6.90 (4H), 7.27-7.34 (2H), 7.44-7.50 (1H), 7.60 (1H), 7.66 (1H), 7.76 (1H), 8.24 (1H), 8.47 (1H), 8.56 (1H).

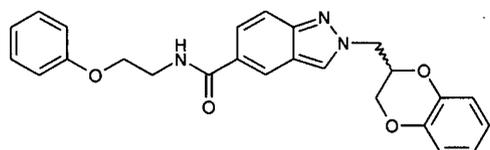
Beispiel 55: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-amid



[0223] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 37 mg 4-(2-Amino-ethyl)-benzoesäure methylester 69 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.75 (2H), 3.37-3.46 (2H), 3.68 (3H), 4.01 (1H), 4.37 (1H), 4.67-4.83 (3H), 6.76-6.90 (6H), 7.10-7.16 (2H), 7.61 (1H), 7.67 (1H), 8.25 (1H), 8.47 (1H), 8.56 (1H).

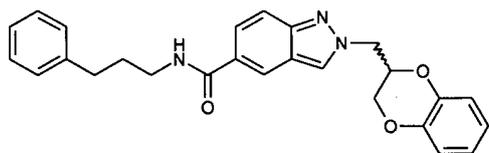
Beispiel 56: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-phenoxy-ethyl)-amid



[0224] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 33 mg 2-Phenoxyethylamin 76 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.61 (2H), 4.01 (1H), 4.09 (2H), 4.37 (1H), 4.67-4.84 (3H), 6.74-6.97 (7H), 7.25 (2H), 7.62 (1H), 7.71 (1H), 8.31 (1H), 8.57 (1H), 8.64 (1H).

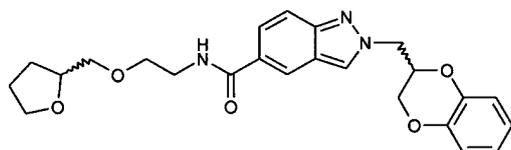
Beispiel 57: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-phenyl-propyl)-amid



[0225] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 33 mg 3-Phenylpropylamin 66 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1.81 (2H), 2.61 (2H), 3.26 (2H), 4.01 (1H), 4.38 (1H), 4.67-4.83 (3H), 6.76-6.90 (4H), 7.11-7.29 (5H), 7.61 (1H), 7.69 (1H), 8.27 (1H), 8.42 (1H), 8.56 (1H).

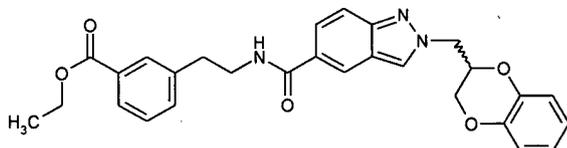
Beispiel 58: (+/-)-2-[(2R/S)-2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-[(2R/S)-2-(tetrahydro-furan-2-ylmethoxy)-ethyl]-amid



[0226] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 35 mg (+/-)-2-(Tetrahydro-furan-2-ylmethoxy)-ethylamin 15 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1.44-1.54 (1H), 1.64-1.89 (3H), 3.34-3.42 (4H), 3.49-3.60 (3H), 3.68 (1H), 3.84-3.93 (1H), 4.01 (1H), 4.37 (1H), 4.67-4.83 (3H), 6.75-6.89 (4H), 7.61 (1H), 7.69 (1H), 8.28 (1H), 8.43 (1H), 8.56 (1H).

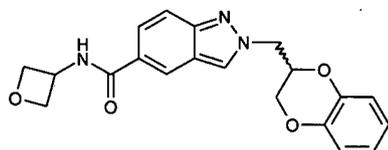
Beispiel 59: (+/-)-3-(2-[[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonyl]-amino]-ethyl)-benzoesäure ethylester



[0227] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 150 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 111 mg 3-(2-Amino-ethyl)-benzoesäure ethylester Hydrochlorid 116 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1.23 (3H), 2.90 (2H), 3.48 (2H), 4.00 (1H), 4.24 (2H), 4.37 (1H), 4.68-4.82 (3H), 6.74-6.89 (4H), 7.41 (1H), 7.50 (1H), 7.62 (2H), 7.76 (1H), 7.82 (1H), 8.23 (1H), 8.50 (1H), 8.56 (1H).

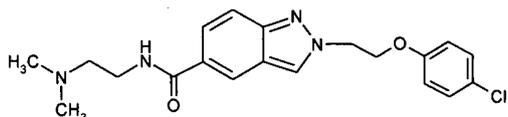
Beispiel 60: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-oxetan-3-ylamid



[0228] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 18 mg Oxetan-3-amin 66 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 4.01 (1H), 4.38 (1H), 4.57 (2H), 4.67-4.84 (5H), 4.99 (1H), 6.74-6.90 (4H), 7.63 (1H), 7.71 (1H), 8.35 (1H), 8.59 (1H), 9.03 (1H).

Beispiel 61: 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid

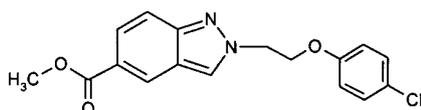


[0229] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 100 mg der in Beispiel 61b) hergestellten Säure und 28 mg N,N-Dimethylethylendiamin 61 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.82 (6H), 3.24 (2H), 3.57 (2H), 4.48 (2H), 4.80 (2H), 6.86-6.93 (2H), 7.22-7.29 (2H), 7.61-7.65 (1H), 7.68 (1H), 8.29 (1H), 8.60 (1H), 8.64 (1H).

[0230] Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

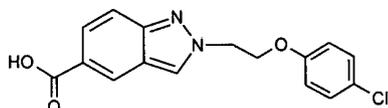
Beispiel 61a: 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-methylester



[0231] Ein Gemisch aus 1,3 g 3-Formyl-4-nitro-benzoesäuremethylester, 1,24 g para-Chlorphenoxyethylamin Hydrochlorid, 632 mg Natriumcarbonat und 500 mg getrocknetem gemahlenem 4A Molsieb in 17 ml Dioxan wurde eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurden 25 ml Triethylphosphit zugegeben und für weitere drei Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum (75°C Badtemperatur) weitestgehend eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/0–100% Ethylacetat gereinigt. Ausbeute: 820 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.82 (3H), 4.48 (2H), 4.82 (2H), 6.87-6.94 (2H), 7.22-7.29 (2H), 7.63 (1H), 7.72 (1H), 8.48 (1H), 8.66 (1H).

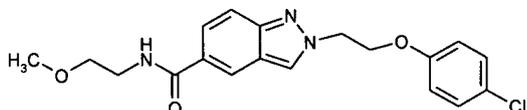
Beispiel 61b: 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure



[0232] In Analogie zu Beispiel 1b wurde aus 1,62 g des in Beispiel 61a) hergestellten Esters 1,50 g der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.48 (2H), 4.81 (2H), 6.88-6.93 (2H), 7.23-7.28 (2H), 7.61 (1H), 7.71 (1H), 8.44 (1H), 8.64 (1H), 12.61 (1H).

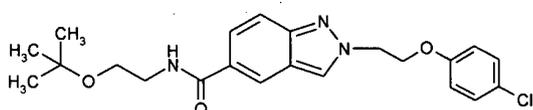
Beispiel 62: 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid



[0233] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 1,35 g der in Beispiel 61b) hergestellten Säure und 320 mg 2-Methoxyethylamin 1,0 g der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.24 (3H), 3.36-3.46 (4H), 4.48 (2H), 4.80 (2H), 6.88-6.93 (2H), 7.23-7.28 (2H), 7.59 (1H), 7.67 (1H), 8.28 (1H), 8.43 (1H), 8.60 (1H).

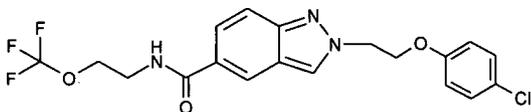
Beispiel 63: 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-tert-butoxy-ethyl)-amid



[0234] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 100 mg der in Beispiel 61b) hergestellten Säure und 49 mg (2-tert-Butoxy)-ethylamin Hydrochlorid 51 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.09 (9H), 3.30 (2H), 3.39 (2H), 4.47 (2H), 4.79 (2H), 6.87-6.93 (2H), 7.22-7.29 (2H), 7.58 (1H), 7.67 (1H), 8.26 (1H), 8.39 (1H), 8.60 (1H).

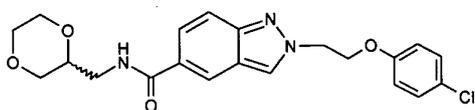
Beispiel 64: 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-trifluormethoxy-ethyl)-amid



[0235] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 100 mg der in Beispiel 61b) hergestellten Säure und 52 mg 2-(Trifluormethoxy)-ethylamin Hydrochlorid 61 mg der Titelverbindung erhalten:

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.55 (2H), 4.18 (2H), 4.48 (2H), 4.80 (2H), 6.88-6.93 (2H), 7.23-7.28 (2H), 7.60 (1H), 7.67 (1H), 8.29 (1H), 8.62 (1H), 8.66 (1H).

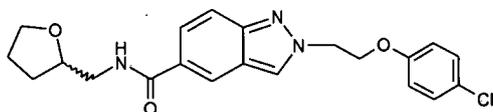
Beispiel 65: (+/-)-2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-([1,4]dioxan-2-ylmethyl)-amid



[0236] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 100 mg der in Beispiel 61b) hergestellten Säure und 37 mg Dioxan-2-yl-methylamin 53 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.16-3.25 (3H), 3.36-3.75 (6H), 4.47 (2H), 4.80 (2H), 6.87-6.93 (2H), 7.22-7.29 (2H), 7.58 (1H), 7.66 (1H), 8.27 (1H), 8.45 (1H), 8.60 (1H).

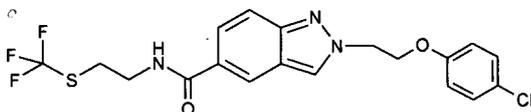
Beispiel 66: (+/-)-2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amid



[0237] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 100 mg der in Beispiel 61b) hergestellten Säure und 32 mg Tetrahydrofurfurylamin 49 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.56 (1H), 1.70-1.92 (3H), 3.22-3.29 (2H), 3.59 (1H), 3.74 (1H), 3.95 (1H), 4.48 (2H), 4.80 (2H), 6.87-6.94 (2H), 7.23-7.28 (2H), 7.58 (1H), 7.67 (1H), 8.28 (1H), 8.44 (1H), 8.60 (1H).

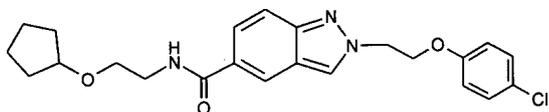
Beispiel 67: 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-trifluormethylsulfanyl-ethyl)-amid



[0238] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 100 mg der in Beispiel 61b) hergestellten Säure und 46 mg 2-(Trifluormethyl-thio)-ethylamin 62 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.17 (2H), 3.53 (2H), 4.48 (2H), 4.80 (2H), 6.87-6.94 (2H), 7.22-7.29 (2H), 7.60 (1H), 7.66 (1H), 8.27 (1H), 8.63 (1H), 8.70 (1H).

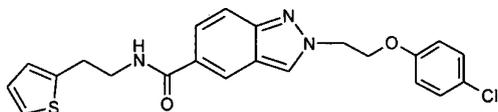
Beispiel 68: 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-cyclopentyloxy-ethyl)-amid



[0239] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 100 mg der in Beispiel 61b) hergestellten Säure und 41 mg 2-(Cyclopentyloxy)-ethylamin Hydrochlorid 42 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1.36-1.68 (8H), 3.35 (2H), 3.42 (2H), 3.86 (1H), 4.47 (2H), 4.79 (2H), 6.87-6.94 (2H), 7.22-7.29 (2H), 7.58 (1H), 7.66 (1H), 8.26 (1H), 8.41 (1H), 8.60 (1H).

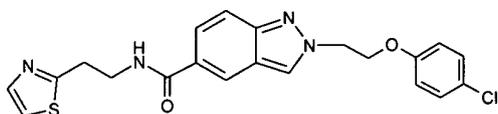
Beispiel 69: 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-amid



[0240] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 100 mg der in Beispiel 61b) hergestellten Säure und 40 mg Thienphen-2-ethylamin 44 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3.04 (2H), 3.47 (2H), 4.48 (2H), 4.80 (2H), 6.87-6.94 (4H), 7.22-7.28 (2H), 7.30 (1H), 7.59 (1H), 7.67 (1H), 8.26 (1H), 8.56 (1H), 8.61 (1H).

Beispiel 70: 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-thiazol-2-yl-ethyl)-amid



[0241] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 100 mg der in Beispiel 61b) hergestellten Säure und 41 mg 2-(Thiazol-2-yl)-ethylamin 46 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3.24 (2H), 3.60 (2H), 4.47 (2H), 4.80 (2H), 6.86-6.94 (2H), 7.22-7.29 (2H), 7.55 (1H), 7.59 (1H), 7.66 (1H), 7.69 (1H), 8.25 (1H), 8.56-8.65 (2H).

Beispiel 71–107:

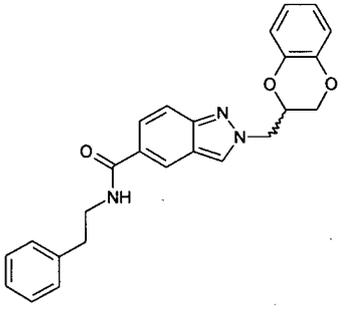
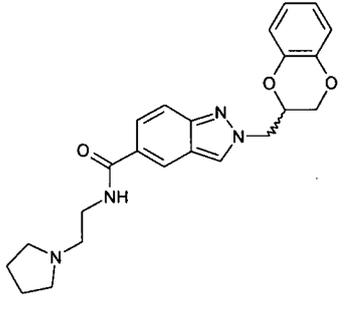
[0242] Die in Beispiel 1b hergestellte Carbonsäure (0.2 mmol) wurde unter Schutzgas bei 20°C in 0,4 ml DMF gelöst vorgelegt, auf 0°C abgekühlt, unter Rühren nacheinander das Amin (0,25 mmol) gelöst in 0.5 ml DMF und eine Mischung von HATU (0,22 mmol) und Diisopropylethylamin (0,22 mmol) zusammen in 1 ml DMF gelöst zugegeben. Nach weiteren 10 min. bei 0°C wurde auf 20°C erwärmt und 12 h bei 20°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Methanol (2 ml) verdünnt, überführt und eingeeengt. Die getrockneten Rohprodukte wurden in einem Gemisch aus 1 ml DMSO und 1 ml Acetonitril/Wasser 9:1 gelöst/suspendiert, ggf. filtriert, die Rohlösungen per HPLC-MS gereinigt und die gereinigten Produkte per UPLC-MS charakterisiert.

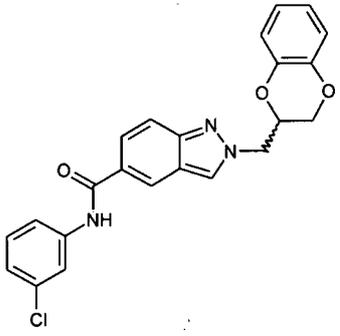
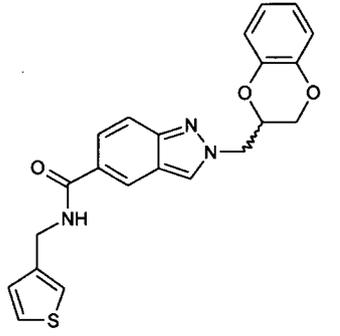
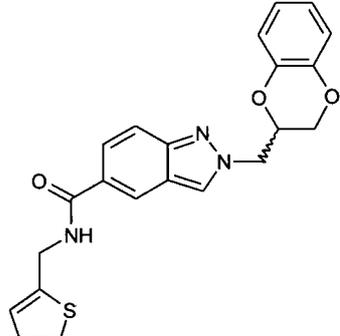
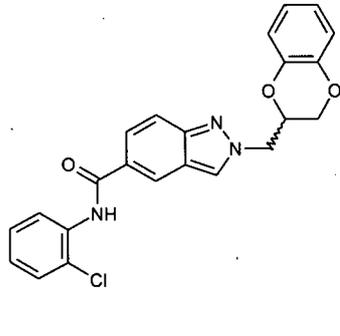
HPLC-Methode:

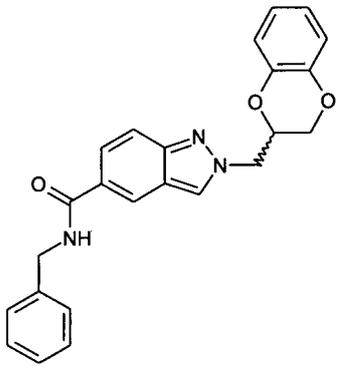
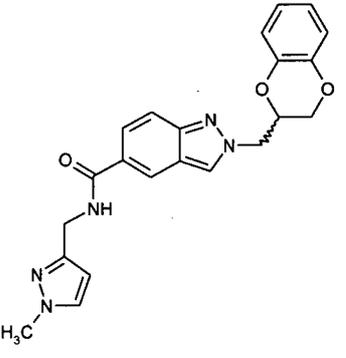
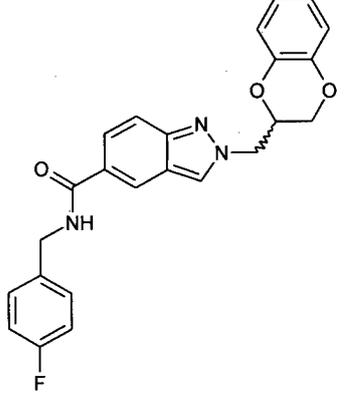
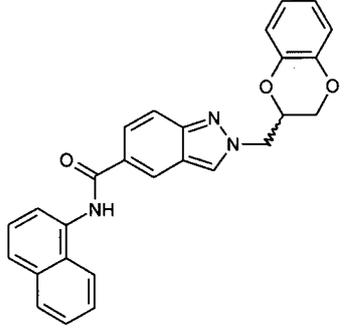
[0243] Gerät: analytisches 4-Kanal MUX-System mit CTC Pal Injektor, Waters 1525 Pumpen, Waters 2488 UV-Detektor und Waters ZQ 2000 single quad MS Detektor. Säule X-Bridge RP C18 4.6 × 50 3.5 μ m; Detektionswellenlänge 214 nm; Flussrate 2 ml/min; Eluenten A: 0.1% TFA in H₂O, B 0.1% TFA in ACN; Gradient jeweils bezogen auf B: 1% auf 99% (5') auf 99% (1') auf 1% (0.25') auf 1% (1.75')

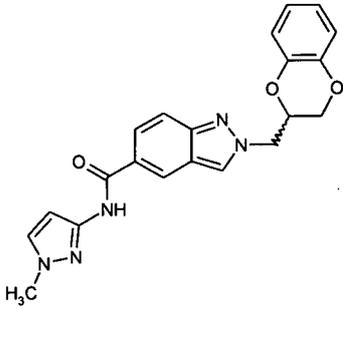
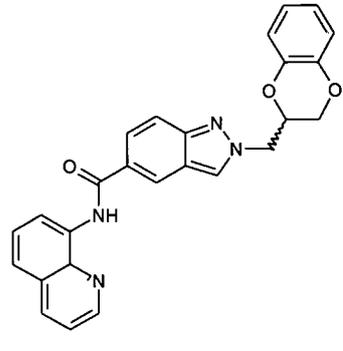
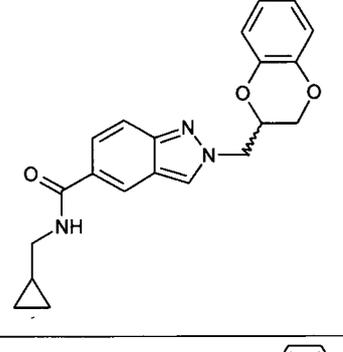
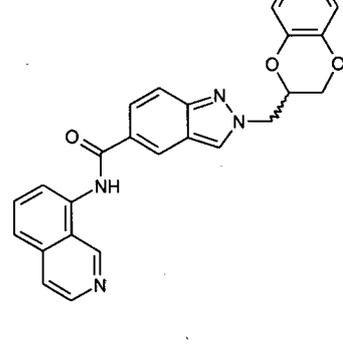
UPLC-Methode:

[0244] Gerät: UPLC Acquity (Waters) mit PDA Detector und Waters ZQ 2000 single quad MS Detektor. Säule Acquity BEH C18 1.7 μ m 2.1 × 50 mm; Detektionswellenlänge PDA scan range 210–400 nm; Flussrate 0.8 mL/min; Eluenten A: H₂O, B 0.1% FA in ACN; Gradient jeweils bezogen auf B: 1% auf 99% (1.6') auf 99% (0.4') auf 1% (0.1') auf 1% (0.4')

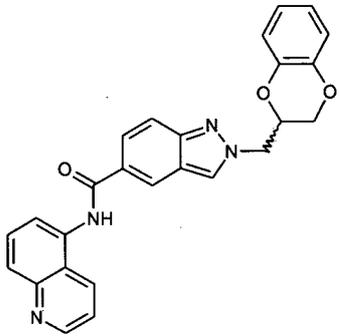
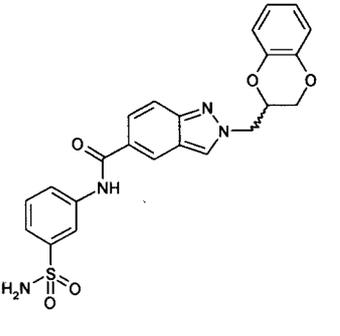
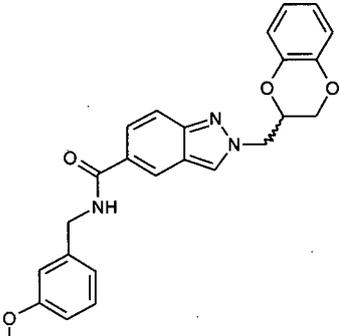
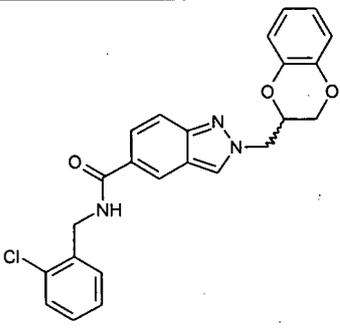
Bei- spiel	Struktur	Name	Theoretische Masse m/z	Gefundene Masse m/z [M+H] ⁺	Reten- tionszeit [min.]
71		(+/-)-2-(2,3- Dihydrobenzo[1,4] dioxin-2-ylmethyl)- 2H-indazol-5- carbonsäure- phenethylamid	413	414	1.33
72		(+/-)-2-(2,3- Dihydrobenzo[1,4] dioxin-2-ylmethyl)- 2H-indazol-5- carbonsäure-(2- pyrrolidin-1-yl- ethyl)-amid	406	407	0.81

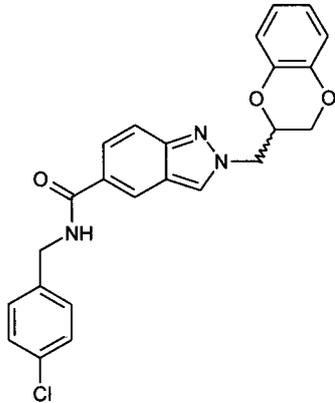
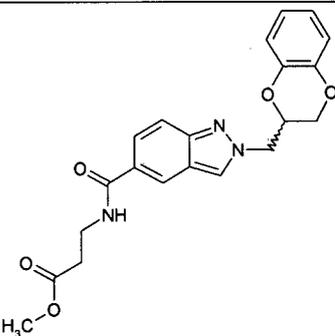
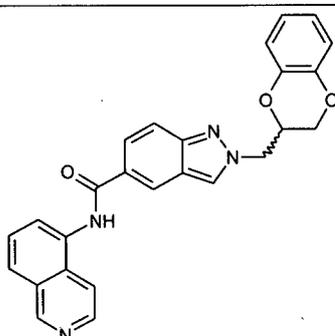
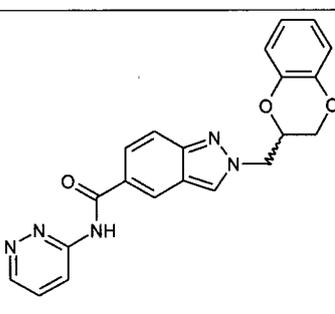
Bei- spiel	Struktur	Name	Theoretische Masse m/z	Gefundene Masse m/z [M+H] ⁺	Reten- tionszeit [min.]
73		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-chloro-phenyl)-amid	419	420	1.44
74		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(thiophen-3-ylmethyl)-amid	405	406	1.27
75		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid	405	406	1.27
76		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-chloro-phenyl)-amid	419	420	1.42

Bei- spiel	Struktur	Name	Theoretische Masse m/z	Gefundene Masse m/z [M+H] ⁺	Reten- tionszeit [min.]
77		(+/-)-2-(2,3- Dihydrobenzo[1,4] dioxin-2-ylmethyl)- 2H-indazol-5- carbonsäure- benzylamid	399	400	1.29
78		(+/-)-2-(2,3- Dihydrobenzo[1,4] dioxin-2-ylmethyl)- 2H-indazol-5- carbonsäure-(1- methyl-1H-pyrazol- 3-ylmethyl)-amid	403	404	1.09
79		(+/-)-2-(2,3- Dihydrobenzo[1,4] dioxin-2-ylmethyl)- 2H-indazol-5- carbonsäure-4- fluoro-benzylamid	417	418	1.31
80		(+/-)-2-(2,3- Dihydrobenzo[1,4] dioxin-2-ylmethyl)- 2H-indazol-5- carbonsäure- naphthalen-1- ylamid	435	436	1.38

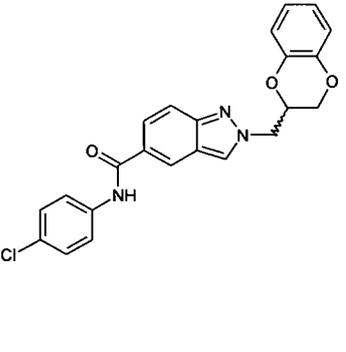
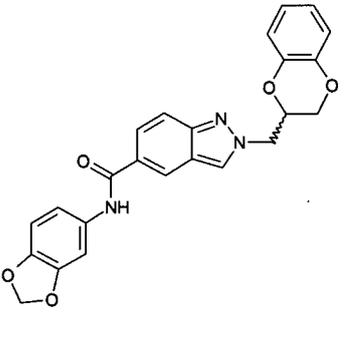
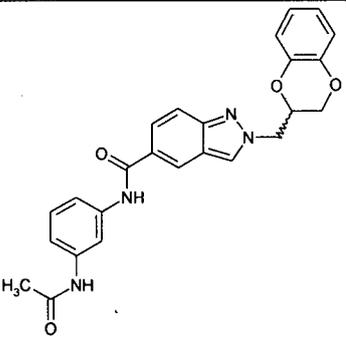
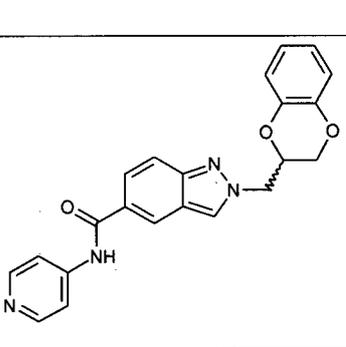
Bei- spiel	Struktur	Name	Theoretische Masse m/z	Gefundene Masse m/z [M+H] ⁺	Reten- tionszeit [min.]
81		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid	389	390	1.13
82		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-chinolin-8-ylamid	436	437	1.51
83		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäurecyclopropylmethylamid	363	364	1.22
84		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-isochinolin-8-ylamid	436	437	0.96

Bei- spiel	Struktur	Name	Theoretische Masse m/z	Gefundene Masse m/z [M+H] ⁺	Reten- tionszeit [min.]
85		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-phenylamid	385	386	1.32
86		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-cyano-phenyl)-amid	410	411	1.31
87		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonssäure-(3-carbamoyl-phenyl)-amid	428	429	1.1
88		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-amid	389	390	0.78

Bei- spiel	Struktur	Name	Theoretische Masse m/z	Gefundene Masse m/z [M+H] ⁺	Reten- tionszeit [min.]
89		(+/-)-2-(2,3- Dihydrobenzo[1,4] dioxin-2-ylmethyl)- 2H-indazol-5- carbonsäure- chinolin-5-ylamid	436	437	1.06
90		(+/-)-2-(2,3- Dihydrobenzo[1,4] dioxin-2-ylmethyl)- 2H-indazol-5- carbonsäure-(3- sulfamoyl-phenyl)- amid	464	465	1.14
91		(+/-)-2-(2,3- Dihydrobenzo[1,4] dioxin-2-ylmethyl)- 2H-indazol-5- carbonsäure-3- methoxybenzyl- amid	429	430	1.29
92		(+/-)-2-(2,3- Dihydrobenzo[1,4] dioxin-2-ylmethyl)- 2H-indazol-5- carbonsäure-2- chloro-benzylamid	433	434	1.36

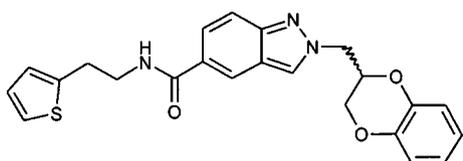
Bei- spiel	Struktur	Name	Theoretische Masse m/z	Gefundene Masse m/z [M+H] ⁺	Reten- tionszeit [min.]
93		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-4-chloro-benzylamid	433	434	1.38
94		(+/-)-3-{[2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonyl]-amino}-propionsäure-methylester	395	396	1.12
95		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-isochinolin-5-yl-amid	436	437	0.96
96		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-pyridazin-3-ylamid	387	388	1.13

Bei- spiel	Struktur	Name	Theoretische Masse m/z	Gefundene Masse m/z [M+H] ⁺	Reten- tionszeit [min.]
97		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-2-methoxy-benzylamid	429	430	1.32
98		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid	443	444	1.26
99		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(1H-pyrazol-3-ylmethyl)-amid	389	390	1.04
100		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-ethylamid	337	338	1.12

Bei- spiel	Struktur	Name	Theoretische Masse m/z	Gefundene Masse m/z [M+H] ⁺	Reten- tionszeit [min.]
101		(+/-)-2-(2,3- Dihydrobenzo[1,4] dioxin-2-ylmethyl)- 2H-indazol-5- carbonsäure-(4- chloro-phenyl)- amid	419	420	1.43
102		(+/-)-2-(2,3- Dihydrobenzo[1,4] dioxin-2-ylmethyl)- 2H-indazol-5- carbonsäure- benzo[1,3]dioxol- 5-ylamid	429	430	1.29
103		(+/-)-2-(2,3- Dihydrobenzo[1,4] dioxin-2-ylmethyl)- 2H-indazol-5- carbonsäure-(3- acetylamino- phenyl)-amid	442	443	1.16
104		(+/-)-2-(2,3- Dihydrobenzo[1,4] dioxin-2-ylmethyl)- 2H-indazol-5- carbonsäure- pyridin-4-ylamid	386	387	0.86

Bei- spiel	Struktur	Name	Theoretische Masse m/z	Gefundene Masse m/z [M+H] ⁺	Reten- tionszeit [min.]
105		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(4-cyanophenyl)-amid	410	411	1.31
106		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-amid	403	404	1.09
107		(+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-imidazol-1-yl-propyl)-amid	417	418	0.8

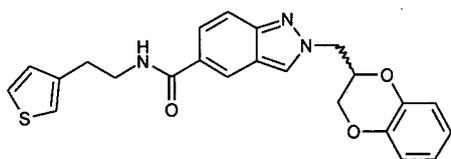
Beispiel 108: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-amid



[0245] In Analogie zu Beispiel 1 wurden unter Verwendung von N,N-Dimethylformamid anstelle Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 49 mg Thiophen-2-ethylamin 50 mg der Titelverbindung erhalten.

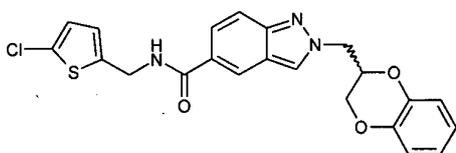
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.09 (2H), 3.52 (2H), 4.05 (1H), 4.42 (1H), 4.73-4.86 (3H), 6.80-6.99 (6H), 7.34 (1H), 7.70 (2H), 8.32 (1H), 8.62 (2H).

Beispiel 109: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
2H-indazol-5-carbonsäure-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-amid



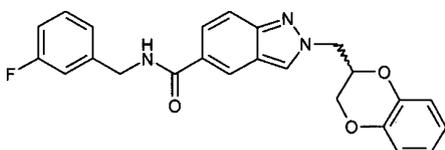
[0246] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 49 mg 2-(Thiophen-3-yl)ethan-1-amin 37 mg der Titelverbindung erhalten.
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.88 (2H), 3.51 (2H), 4.04 (1H), 4.41 (1H), 4.71-4.87 (3H), 6.80-6.93 (4H), 7.04 (1H), 7.25 (1H), 7.47 (1H), 7.67 (2H), 8.30 (1H), 8.58 (2H).

Beispiel 110: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-
2H-indazol-5-carbonsäure-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amid



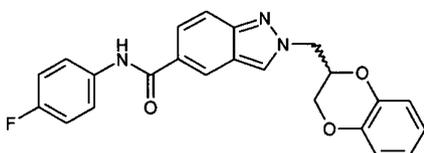
[0247] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 71 mg 1-(5-Chlorothiophen-2-yl)methanamin Hydrochlorid 105 mg der Titelverbindung erhalten.
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.04 (1H), 4.41 (1H), 4.55 (2H), 4.72-4.86 (3H), 6.78-6.96 (6H), 7.69 (2H), 8.35 (1H), 8.61 (1H), 9.15 (1H).

Beispiel 111: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-3-fluor-benzylamid



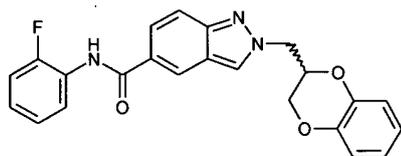
[0248] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 48 mg 3-Fluorbenzylamin 30 mg der Titelverbindung erhalten.
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.05 (1H), 4.41 (1H), 4.51 (2H), 4.73-4.87 (3H), 6.79-6.93 (4H), 7.08 (1H), 7.17 (2H), 7.38 (1H), 7.68 (1H), 7.77 (1H), 8.39 (1H), 8.62 (1H), 9.07 (1H).

Beispiel 112: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(4-fluor-phenyl)-amid



[0249] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 43 mg 4-Fluoranilin 52 mg der Titelverbindung erhalten.
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.05 (1H), 4.42 (1H), 4.74-4.89 (3H), 6.79-6.93 (4H), 7.19 (2H), 7.72 (1H), 7.77-7.84 (3H), 8.45 (1H), 8.67 (1H), 10.30 (1H).

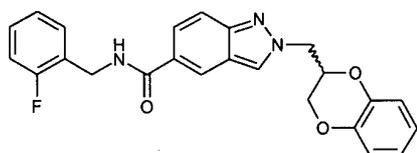
Beispiel 113: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-fluor-phenyl)-amid



[0250] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 43 mg 2-Fluoranilin 35 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.06 (1H), 4.43 (1H), 4.75-4.90 (3H), 6.81-6.94 (4H), 7.20-7.34 (3H), 7.64 (1H), 7.73 (1H) 7.83 (1H), 8.52 (1H), 8.68 (1H), 10.09 (1H).

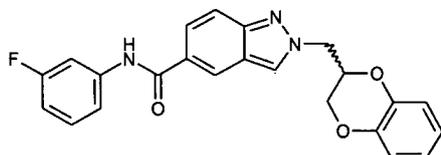
Beispiel 114: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-2-fluor-benzylamid



[0251] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 48 mg 2-Fluorbenzylamin 48 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.04 (1H), 4.41 (1H), 4.53 (2H), 4.72-4.86 (3H), 6.78-6.92 (4H), 7.14-7.22 (2H), 7.30 (1H), 7.38 (1H), 7.66 (1H), 7.76 (1H), 8.38 (1H), 8.61 (1H), 9.00 (1H).

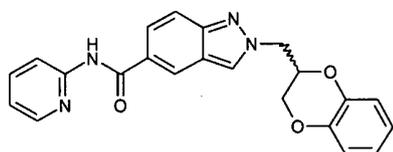
Beispiel 115: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-fluor-phenyl)-amid



[0252] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 67 mg 3-Fluoranilin 24 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.05 (1H), 4.43 (1H), 4.76-4.90 (3H), 6.80-6.96 (5H), 7.39 (1H), 7.59 (1H), 7.72-7.83 (3H), 8.49 (1H), 8.69 (1H), 10.44 (1H).

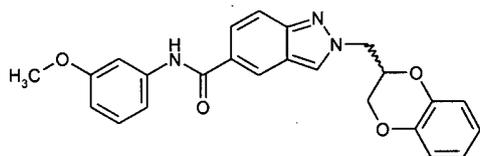
Beispiel 116: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-pyridin-2-ylamid



[0253] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 36 mg 2-Aminopyridin 25 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.06 (1H), 4.43 (1H), 4.73-4.90 (3H), 6.80-6.95 (4H), 7.16 (1H), 7.70 (1H), 7.84 (2H), 8.21 (1H), 8.39 (1H), 8.63 (2H), 10.73 (1H).

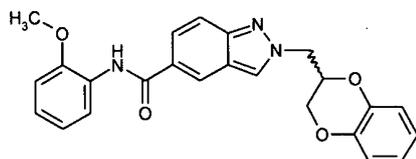
Beispiel 117: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-methoxy-phenyl)-amid



[0254] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 47 mg m-Anisidin 12 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.76 (3H), 4.05 (1H), 4.43 (1H), 4.74-4.90 (3H), 6.68 (1H), 6.79-6.94 (4H), 7.25 (1H), 7.40 (1H), 7.50 (1H), 7.72 (1H), 7.81 (1H), 8.47 (1H), 8.67 (1H), 10.22 (1H).

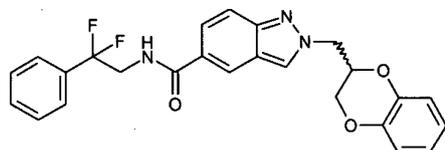
Beispiel 118: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-phenyl)-amid



[0255] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 47 mg o-Anisidin 34 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.86 (3H), 4.05 (1H), 4.43 (1H), 4.74-4.91 (3H), 6.81-7.02 (5H), 7.14 (2H), 7.71 (1H), 7.83 (2H), 8.49 (1H), 8.65 (1H), 9.39 (1H).

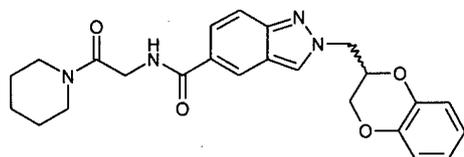
Beispiel 119: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2,2-difluor-2-phenyl-ethyl)-amid



[0256] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 61 mg 2,2-Difluor-2-phenylethanamin 120 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.99-4.10 (3H), 4.41 (1H), 4.72-4.86 (3H), 6.78-6.87 (3H), 6.90 (1H), 7.46-7.52 (3H), 7.56 (2H), 7.66 (2H), 8.32 (1H), 8.61 (1H), 8.82 (1H).

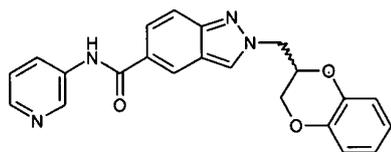
Beispiel 120: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-oxo-2-piperidin-1-yl-ethyl)-amid



[0257] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 69 mg 2-Amino-(piperidin-1-yl)-acetamid Hydrochlorid 83 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.39-1.65 (6H), 3.39-3.49 (4H), 4.05 (1H), 4.12 (2H), 4.41 (1H), 4.71-4.87 (3H), 6.79-6.93 (4H), 7.66 (1H), 7.74 (1H), 8.36 (1H), 8.48 (1H), 8.61 (1H).

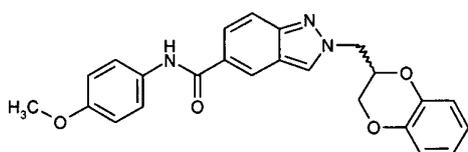
Beispiel 121: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-pyridin-3-ylamid



[0258] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 36 mg 3-Aminopyridin 32 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.06 (1H), 4.43 (1H), 4.76-4.91 (3H), 6.79-6.95 (4H), 7.43 (1H), 7.75 (1H), 7.83 (1H), 8.25 (1H), 8.33 (1H), 8.52 (1H), 8.70 (1H), 8.98 (1H), 10.49 (1H).

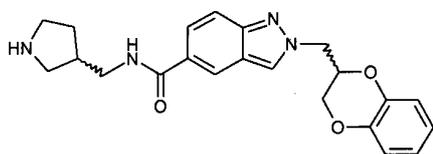
Beispiel 122: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(4-methoxy-phenyl)-amid



[0259] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 47 mg p-Anisidin 45 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.75 (3H), 4.05 (1H), 4.43 (1H), 4.75-4.91 (3H), 6.79-6.97 (5H), 7.66-7.74 (4H), 7.81 (1H), 8.45 (1H), 8.65 (1H), 10.13 (1H).

Beispiel 123: (+/-)-2-[(R/S)-1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)]-2H-indazol-5-carbonsäure-[(R/S)-1-(pyrrolidin-3-yl-methyl)]-amid



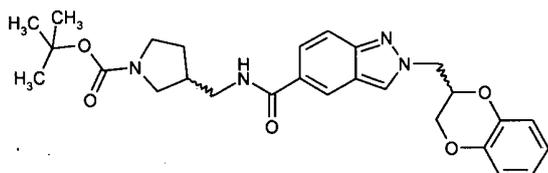
[0260] Zu einer Lösung von 150 mg des in Beispiel 123a) hergestellten Carbamats in 3.5 ml Methylenchlorid wurde 2.2 ml Trifluoressigsäure gegeben und 24 h bei 25°C gerührt. Anschließend wurde im Vakuum unter Zugabe von Toluol die Trifluoressigsäure azeotrop entfernt. Der angefallene Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt und man erhielt auf diese Weise 108 mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.64 (2H), 1.98 (2H), 2.89 (2H), 4.04 (1H), 4.41 (1H), 4.71-4.87 (3H), 6.77-6.94 (4H), 7.66 (1H), 7.73 (1H), 8.35 (2H), 8.63 (2H);

HPLC-MS: Theoretische Masse m/z: 392, Gefundene Masse m/z [M+H]⁺: 393, Retentionszeit [min.]: 0.80.

[0261] Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wurde wie folgt hergestellt:

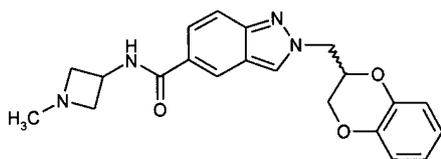
Beispiel 123a: (+/-)-2-[(R/S)-1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)]-2H-indazol-5-carbonsäure-[(R/S)-1-N-(tert-butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-ylmethyl]-amid



[0262] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 200 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 155 mg 3-(Aminomethyl)-1-N-tert-butyloxycarbonyl-pyrrolidin 112 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.39 (9H), 1.62 (2H), 1.91 (2H), 2.43 (1H), 3.01 (2H), 3.22 (2H), 4.04 (1H), 4.41 (1H), 4.71-4.87 (3H), 6.78-6.93 (4H), 7.65 (1H), 7.73 (1H), 8.32 (1H), 8.55 (1H), 8.60 (1H).

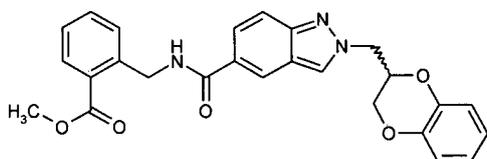
Beispiel 124: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(1-methyl-azetidin-3-yl)-amid



[0263] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 61 mg 3-Amino-1-N-methyl-azetidin 21 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, MeOH-d₄): δ = 2.92 (3H), 3.98 (1H), 4.2 (2H), 4.33-4.41 (3H), 4.72-4.82 (4H), 6.79-6.89 (4H), 7.69 (1H), 7.79 (1H), 8.37 (1H), 8.46 (1H), 8.52 (1H).

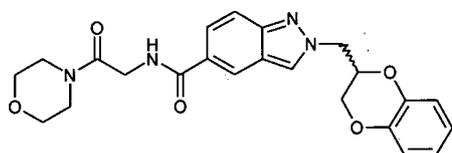
Beispiel 125: (+/-)-2-([2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonyl]-amino)-methyl)-benzoesäuremethylester



[0264] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 200 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 156 mg 2-Carbomethoxybenzylaminhydrochlorid 76 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.87 (3H), 4.05 (1H), 4.42 (1H), 4.74-4.88 (5H), 6.80-6.88 (3H), 6.91 (1H), 7.39 (1H), 7.47 (1H), 7.58 (1H), 7.68 (1H), 7.78 (1H), 7.88 (1H), 8.41 (1H), 8.63 (1H), 8.94 (1H).

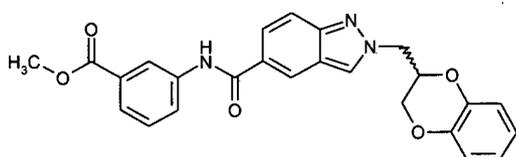
Beispiel 126: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-amid



[0265] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 70 mg 2-Amino-1-(morpholin-4-yl)ethanonhydrochlorid 78 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.42-3.65 (8H), 4.05 (1H), 4.15 (2H), 4.42 (1H), 4.72-4.88 (3H), 6.80-6.93 (4H), 7.67 (1H), 7.74 (1H), 8.36 (1H), 8.53 (1H), 8.62 (1H).

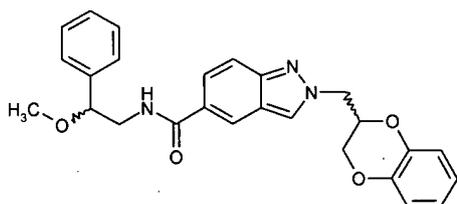
Beispiel 127: (+/-)-3-([2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonyl]-amino)-benzoesäuremethylester



[0266] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 200 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 117 mg Methyl-3-aminobenzoat 45 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.88 (3H), 4.06 (1H), 4.43 (1H), 4.75-4.90 (3H), 6.80-6.88 (3H), 6.91 (1H), 7.51 (1H), 7.69 (1H), 7.73 (1H), 7.84 (1H), 8.10 (1H), 8.51 (2H), 8.68 (1H), 10.46 (1H).

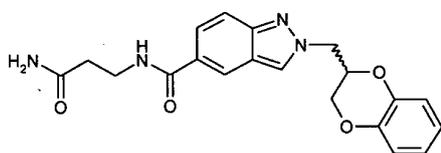
Beispiel 128: (+/-)-2-[(R/S)-1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)methyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-[(R/S)-2-methoxy-2-phenyl-ethyl]-amid



[0267] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 72 mg 2-Methoxy-2-phenylethanaminhydrochloride 28 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.17 (3H), 3.46 (2H), 4.04 (1H), 4.43 (2H), 4.72-4.86 (3H), 6.80-6.87 (3H), 6.90 (1H), 7.29-7.42 (5H), 7.64 (1H), 7.71 (1H), 8.30 (1H), 8.57 (1H), 8.60 (1H).

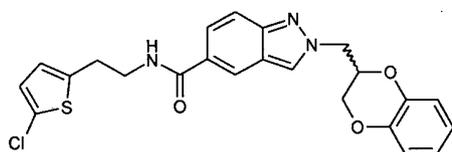
Beispiel 129: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-carbamoyl-ethyl)-amid



[0268] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 48 mg 3-Amino-propionamidihydrochlorid 73 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.37 (2H), 3.46 (2H), 4.05 (1H), 4.41 (1H), 4.71-4.87 (3H), 6.79-6.93 (5H), 7.37 (1H), 7.64 (1H), 7.71 (1H), 8.30 (1H), 8.46 (1H), 8.59 (1H).

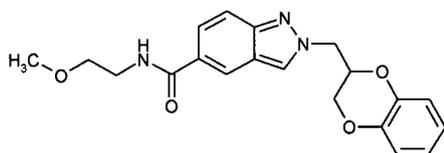
Beispiel 130: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(5-chloro-thiophen-2-yl)-ethyl]-amid



[0269] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 48 mg 3-Amino-propionamidihydrochlorid 73 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.02 (2H), 3.49 (2H), 4.05 (1H), 4.41 (2H), 4.72-4.86 (3H), 6.78-6.87 (4H), 6.90 (1H), 6.95 (1H), 7.66 (1H), 7.72 (1H), 8.31 (1H), 8.58-8.63 (2H).

Beispiel 131: (-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid

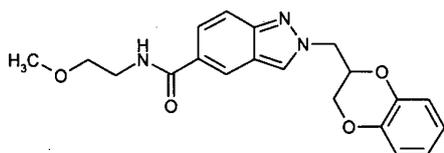


[0270] Aus 3,34 g des unter Beispiel 1 hergestellten Racemats wurden durch Racemattrennung mittels präparativer chiraler HPLC 1,527 g der Titelverbindung zusammen mit 1,492 g des (+)-Enantiomers (Beispiel 132) erhalten.

Analytische chirale HPLC: 9.69 min.

Drehwert: $-81.9^\circ \pm 0.08^\circ$.

Beispiel 132: (+)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid

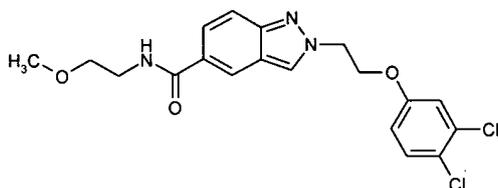


[0271] Aus 3,34 g des unter Beispiel 1 hergestellten Racemats wurden durch Racemattrennung mittels präparativer chiraler HPLC 1,492 g der Titelverbindung zusammen mit 1,527 g des (–)-Enantiomers (Beispiel 131) erhalten.

Analytische chirale HPLC: 6.96 min.

Drehwert: +81.6° +/- 0.10°.

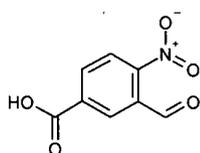
Beispiel 133: 2-[2-(3,4-Dichloro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid



[0272] Ein Gemisch aus 100 mg des unter Beispiel 133b hergestellten Amids, 115 mg 2-(3,4-Dichlorphenoxy)ethanaminhydrochlorid und 66 mg Kaliumcarbonat in 2 ml Dioxan wurde eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurden 2 ml Triethylphosphit zugegeben und für weitere fünf Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch HPLC gereinigt. Ausbeute: 10 mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3.27 (3H), 3.40-3.49 (4H), 4.56 (2H), 4.83 (2H), 6.93 (1H), 7.23 (1H), 7.48 (1H), 7.62 (1H), 7.71 (1H), 8.31 (1H), 8.46 (1H), 8.63 (1H). Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wurde wie folgt hergestellt:

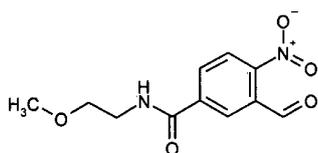
Beispiel 133a: 3-Formyl-4-nitro-benzoesäure



[0273] Zu einer Lösung von 20,0 g 3-Formyl-4-nitro-benzoesäuremethylester in 480 ml Methanol wurden 191 ml einer 2 N Natriumhydroxydlösung gegeben und 24 h bei 25 ° C gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 2 N Salzsäure auf pH: 5 eingestellt und im Vakuum eingeengt. Ausfallender Feststoff wurde durch Filtration über eine G4-Fritte und anschließender Trocknung im Vakuum erhalten. Ausbeute: 18,6 g der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 8.22 (1H), 8.32-8.39 (2H), 10.23 (1H).

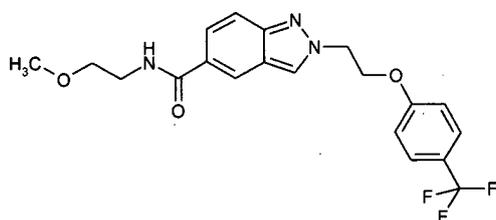
Beispiel 133b: 3-Formyl-N-(2-methoxy-ethyl)-4-nitro-benzamid



[0274] Zu einer Lösung von 13,7 g der in Beispiel 133a hergestellten Säure in 42 ml N,N-Dimethylformid wurden 29,3 g N-[(Dimethylamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-1-ylmethyl]-N-Methyl-methanaminiumhexafluorophosphat-N-oxid (HATU) gegeben und 20 min bei 25°C gerührt. Anschließend wurden 6,0 ml 2-Methoxyethylamin und 13,2 ml N'-Diisopropylethylamin zugegeben und für 24 Stunden auf 40°C erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgte mittels Phasentrennung zwischen Essigsäureethylester und Wasser, Waschen der orga-

nischen Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung und Trocknung über Natriumsulfat. Die organische Phase wurde eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Ausbeute: 16.3 g der Titelverbindung. NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.27 (3H), 3.43-3.51 (4H), 8.26 (2H), 8.34 (1H), 9.04 (1H), 10.26 (1H).

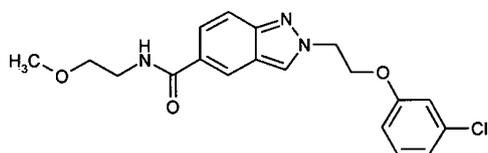
Beispiel 134: 2-[2-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid



[0275] In Analogie zu Beispiel 133 wurden aus 100 mg des in Beispiel 132b) hergestellten Amids und 115 mg 1-(2-Aminoethoxy)-4-(trifluormethyl)benzen 6 mg der Titelverbindung erhalten.

HPLC-MS: Theoretische Masse m/z: 407, Gefundene Masse m/z [M+H]⁺: 408, Retentionszeit [min.]: 1.17.

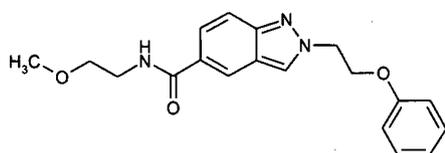
Beispiel 135: 2-[2-(3-Chloro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid



[0276] In Analogie zu Beispiel 133 wurden aus 100 mg des in Beispiel 132b) hergestellten Amids und 99 mg 2-(3-Chlorphenoxy)ethylaminhydrochlorid 30 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.27 (3H), 3.39-3.50 (4H), 4.55 (2H), 4.83 (2H), 6.88 (1H), 6.95-7.03 (2H), 7.27 (1H), 7.62 (1H), 7.71 (1H), 8.31 (1H), 8.47 (1H), 8.64 (1H).

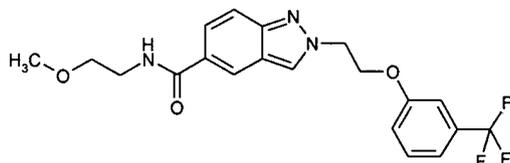
Beispiel 136: 2-(2-Phenoxy-ethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid



[0277] In Analogie zu Beispiel wurden aus 100 mg des in Beispiel 132b) hergestellten Amids und 65 mg 2-Phenoxyethylamin 40 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.27 (3H), 3.39-3.50 (4H), 4.51 (2H), 4.84 (2H), 6.88-6.95 (3H), 7.21-7.29 (2H), 7.62 (1H), 7.71 (1H), 8.31 (1H), 8.46 (1H), 8.64 (1H).

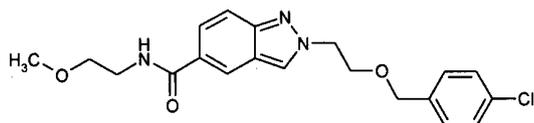
Beispiel 137: 2-[2-(3-Trifluoromethyl-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid



[0278] In Analogie zu Beispiel 133 wurden aus 100 mg des in Beispiel 132b) hergestellten Amids und 115 mg 2-(3-Trifluormethyl-phenoxy)-ethylaminhydrochlorid 40 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.27 (3H), 3.40-3.49 (4H), 4.62 (2H), 4.86 (2H), 7.19-7.24 (2H), 7.27 (1H), 7.48 (1H), 7.62 (1H), 7.71 (1H), 8.31 (1H), 8.47 (1H), 8.66 (1H).

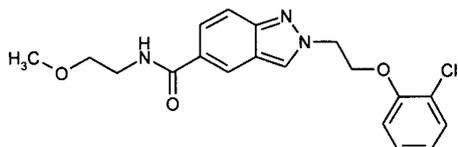
Beispiel 138: 2-[2-(4-Chloro-benzyloxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid



[0279] In Analogie zu Beispiel 133 wurden aus 100 mg des in Beispiel 132b) hergestellten Amids und 105 mg 2-[4-Chlorbenzyloxy]ethylamin 4 mg der Titelverbindung erhalten.

UPLC-MS: Theoretische Masse m/z: 387, Gefundene Masse m/z [M+H]⁺: 388, Retentionszeit [min.]: 1.05.

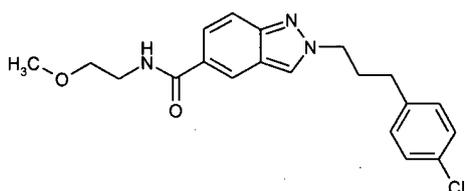
Beispiel 139: 2-[2-(2-Chloro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid



[0280] In Analogie zu Beispiel 133 wurden aus 100 mg des in Beispiel 132b) hergestellten Amids und 81 mg 2-(2-Chlorphenoxy)ethylamin 38 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.27 (3H), 3.39-3.50 (4H), 4.57 (2H), 4.88 (2H), 6.94 (1H), 7.16 (1H), 7.26 (1H), 7.38 (1H), 7.62 (1H), 7.71 (1H), 8.32 (1H), 8.46 (1H), 8.63 (1H).

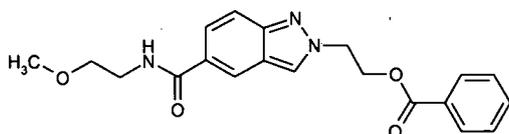
Beispiel 140: 2-[3-(4-Chloro-phenyl)-propyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid.



[0281] In Analogie zu Beispiel 133 wurden aus 100 mg des in Beispiel 132b) hergestellten Amids und 98 mg 3-(4-Chlorphenyl)propylaminhydrochlorid 10 mg der Titelverbindung erhalten.

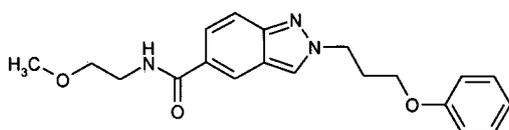
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.23 (2H), 2.56 (2H), 3.27 (3H), 3.39-3.51 (4H), 4.44 (2H), 7.24 (2H), 7.34 (2H), 7.62 (1H), 7.71 (1H), 8.30 (1H), 8.47 (1H), 8.58 (1H).

Beispiel 141: Benzoesäure-2-[5-(2-methoxy-ethylcarbamoyl)-indazol-2-yl]-ethylester



[0282] In Analogie zu Beispiel 133 wurden aus 100 mg des in Beispiel 132b) hergestellten Amids und 96 mg Benzoesäure-2-amino-ethylesterhydrochlorid 10 mg der Titelverbindung erhalten. NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.27 (3H), 3.39-3.49 (4H), 4.77 (2H), 4.87 (2H), 7.49 (2H), 7.63 (2H), 7.71 (1H), 7.87 (2H), 8.30 (1H), 8.45 (1H), 8.69 (1H).

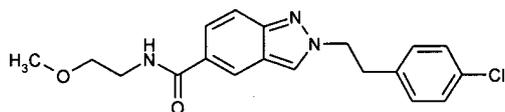
Beispiel 142: 2-(3-Phenoxy-propyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid



[0283] In Analogie zu Beispiel 133 wurde aus 100 mg des in Beispiel 132b) hergestellten Amids und 89 mg 3-Phenoxypropylamin 21 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2.39 (2H), 3.27 (3H), 3.39-3.50 (4H), 3.97 (2H), 4.63 (2H), 6.88-6.96 (3H), 7.27 (2H), 7.62 (1H), 7.71 (1H), 8.29 (1H), 8.47 (1H), 8.59 (1H).

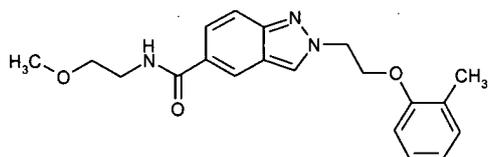
Beispiel 143: 2-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid



[0284] In Analogie zu Beispiel 133 wurden aus 100 mg des in Beispiel 132b) hergestellten Amids und 74 mg 2-(4-Chlorphenyl)ethylamin 43 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): 6 3.24-3.30 (5H), 3.39-3.49 (4H), 4.69 (2H), 7.16 (2H), 7.29 (2H), 7.62 (1H), 7.70 (1H), 8.24 (1H), 8.41 (1H), 8.44 (1H).

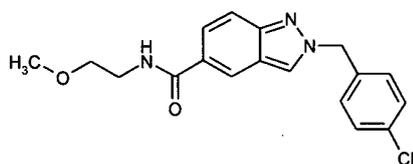
Beispiel 144: 2-(2-o-Tolyloxy-ethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid



[0285] In Analogie zu Beispiel 133 wurden aus 100 mg des in Beispiel 132b) hergestellten Amids und 89 mg 2-(2-Methylphenoxy)ethylamin 5 mg der Titelverbindung erhalten.

HPLC-MS: Theoretische Masse m/z: 353, Gefundene Masse m/z [M+H]⁺: 354, Retentionszeit [min.]: 1.10.

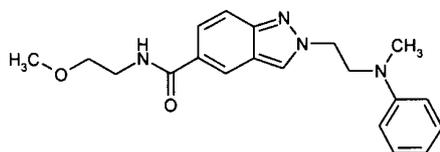
Beispiel 145: 2-(4-Chloro-benzyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid



[0286] In Analogie zu Beispiel 133 wurden aus 100 mg des in Beispiel 132b) hergestellten Amids und 67 mg 4-Chlorbenzylamin 18 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3.26 (3H), 3.39-3.51 (4H), 5.67 (2H), 7.35 (2H), 7.43 (2H), 7.61 (1H), 7.71 (1H), 8.31 (1H), 8.47 (1H), 8.70 (1H).

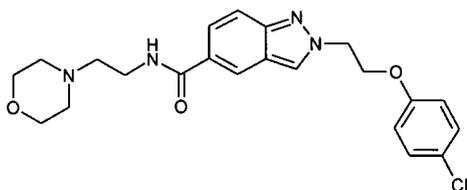
Beispiel 146: 2-[2-(Methyl-phenyl-amino)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid



[0287] In Analogie zu Beispiel 133 wurden aus 100 mg des in Beispiel 132b) hergestellten Amids und 71 mg N-Methyl-N-phenylethan-1,2-diamin 10 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2.69 (3H), 3.27 (3H), 3.39-3.51 (4H), 3.88 (2H), 4.60 (2H), 6.57-6.69 (3H), 7.13 (2H), 7.68 (2H), 8.26 (1H), 8.45 (1H), 8.51 (1H).

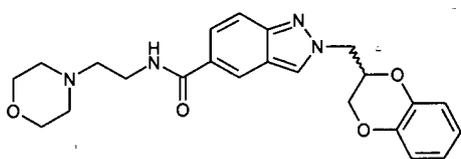
Beispiel 147: 2-[2-(4-Chloro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid



[0288] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 900 mg der in Beispiel 61b) hergestellten Säure und 555 mg 4-(2-Aminoethyl)-morpholin unter Verwendung von N,N-Dimethylformamid anstelle Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel 681 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.50-2.57 (4H), 2.63 (2H), 3.59 (2H), 3.72-3.79 (4H), 4.47 (2H), 4.82 (2H), 6.76-6.83 (3H), 7.21 (2H), 7.65 (1H), 7.73 (1H), 8.20-8.26 (2H).

Beispiel 148: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

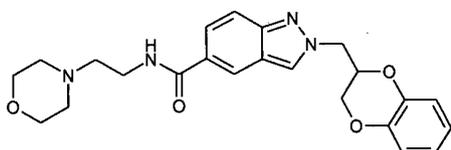


[0289] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 90 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 45 mg N-(2-Aminoethyl)morpholin 37 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.35-2.47 (4H), 3.41 (2H), 3.53-3.64 (4H), 4.04 (1H), 4.41 (1H), 4.73-4.87 (3H), 6.79-6.93 (4H), 7.65 (1H), 7.71 (1H), 8.30 (1H), 8.38 (1H), 8.60 (1H).

HPLC-MS: Theoretische Masse m/z: 422, Gefundene Masse m/z [M+H]⁺: 423, Retentionszeit [min.]: 0.79.

Beispiel 149: (-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

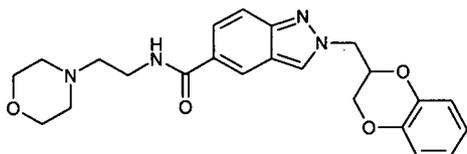


[0290] Aus 1.8 g des unter Beispiel 148 hergestellten Racemats wurden durch Racemattrennung mittels präparativer chiraler HPLC (Chiralcel OD-H 5 μ m 250 \times 20 mm, Hexan/Ethanol 50:50 + 0.1% Diethylamin) 840 mg der Titelverbindung zusammen mit 843 mg des (+)-Enantiomers (Beispiel 150) erhalten.

Analytische chirale HPLC: 5.25 min.

Drehwert: $-42.9^\circ \pm 0.13^\circ$, c = 0.34 in CHCl₃ bei 20°C

Beispiel 150: (+)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid



[0291] Aus 1.8 g des unter Beispiel 148 hergestellten Racemats wurden durch Racemattrennung mittels präparativer chiraler HPLC (Chiralcel OD-H 5 μ m 250 \times 20 mm, Hexan/Ethanol 50:50 + 0.1% Diethylamin) 843 mg der Titelverbindung zusammen mit 840 mg des (-)-Enantiomers (Beispiel 149) erhalten.

Analytische chirale HPLC: 6.49 min.

Drehwert: $+30.0^\circ \pm 0.18^\circ$, c = 0.34 in CHCl₃ bei 20°C

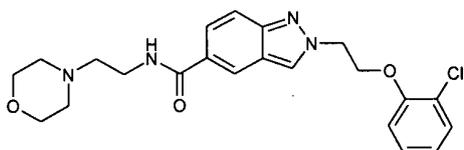
Beispiel 151: (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-3-chlor-benzylamid



[0292] In Analogie zu Beispiel 108 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 55 mg 3-Chlorbenzylamin 55 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.04 (1H), 4.42 (1H), 4.49 (2H), 4.73-4.87 (3H), 6.79-6.87 (3H), 6.91 (1H), 7.31 (2H), 7.38 (2H), 7.67 (1H), 7.77 (1H), 8.39 (1H), 8.62 (1H), 9.07 (1H).

Beispiel 152: 2-[2-(2-Chloro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

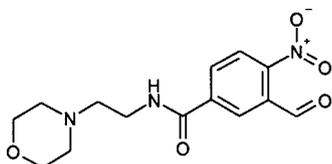


[0293] Ein Gemisch aus 94 mg des unter Beispiel 152a hergestellten Amids und 52 mg 2-(2-Chlorphenoxy)ethylamin in 1.9 ml Dioxan wurde eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurden 1.9 ml Triethylphosphit zugegeben und für eine weitere Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde im Vakuum eingengt und der so erhaltene Rückstand durch HPLC gereinigt. Ausbeute: 6 mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.55-2.66 (4H), 2.68-2.74 (2H), 3.61 (2H), 3.74-3.82 (4H), 4.50 (2H), 4.90 (2H), 6.82-6.95 (3H), 7.17 (1H), 7.34 (1H), 7.66 (1H), 7.72 (1H), 8.25 (1H), 8.38 (1H).

[0294] Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 152a: 3-Formyl-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-4-nitro-benzamid

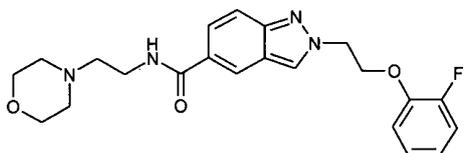


[0295] Zu einer Lösung von 7,1 g der in Beispiel 133a hergestellten Säure in 72 ml N,N-Dimethylformid wurden 9,4 g N-[(Dimethylamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-1-ylmethyl]-N-Methyl-methanaminiumhexafluorphosphat-N-oxid (HATU) gegeben und 20 min bei 25°C gerührt. Anschließend wurden 7.1 g 2-Morpholin-4-yl-ethylamin und 18.6 ml N,N-Diisopropylethylamin zugegeben und bis zum vollständigen Umsatz auf 40°C erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgte mittels Phasentrennung zwischen Essigsäureethylester und Wasser, Waschen der organischen Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung und Trocknung über Natriumsulfat. Die organische Phase wurde eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Ausbeute: 10,5 g der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.40-2.47 (4H), 3.54-3.61 (4H), 8.25 (2H), 8.32 (1H), 8.91 (1H), 10.26 (1H).

HPLC-MS: Theoretische Masse m/z: 307 Gefundene Masse m/z [M+H]⁺: 308 Retentionszeit [min.]: 0.50.

Beispiel 153: 2-[2-(2-Fluoro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid



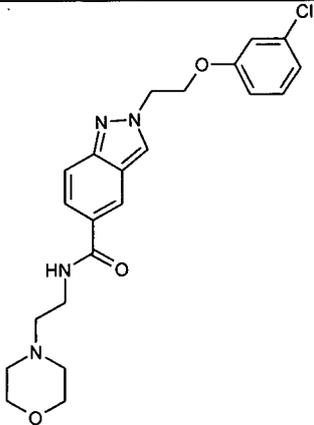
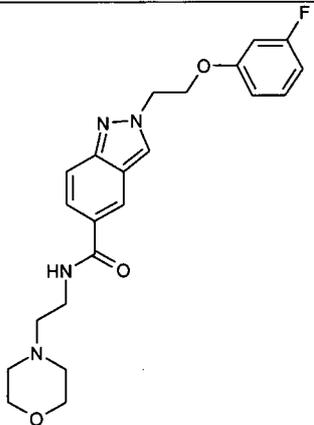
[0296] In Analogie zu Beispiel 152 wurde aus 100 mg des in Beispiel 151a) hergestellten Aldehyds und 50 mg 2-(2-Fluorphenoxy)ethylamin 6 mg der Titelverbindung erhalten.

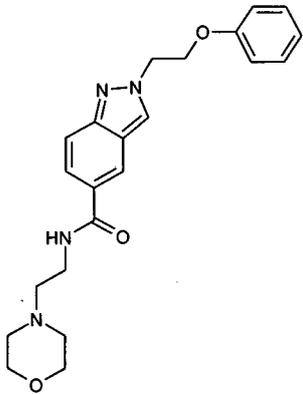
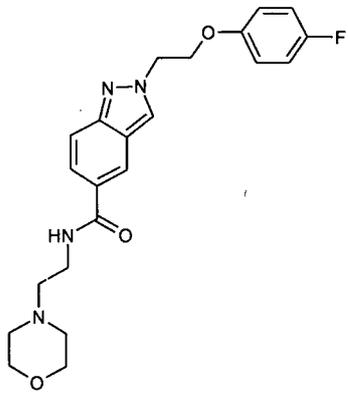
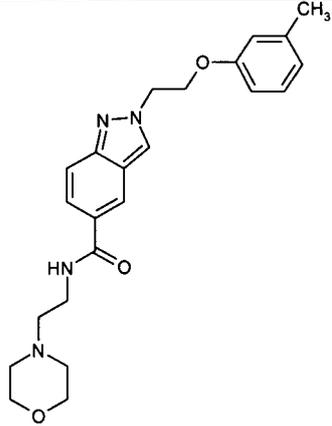
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.38-2.45 (4H), 3.40 (2H), 3.54-3.61 (4H), 4.59 (2H), 4.86 (2H), 6.93 (1H), 7.09 (1H), 7.13-7.21 (2H), 7.63 (1H), 7.69 (1H), 8.29 (1H), 8.37 (1H), 8.63 (1H).

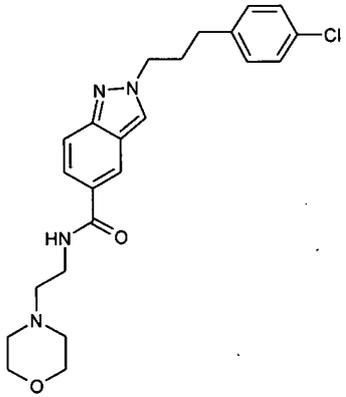
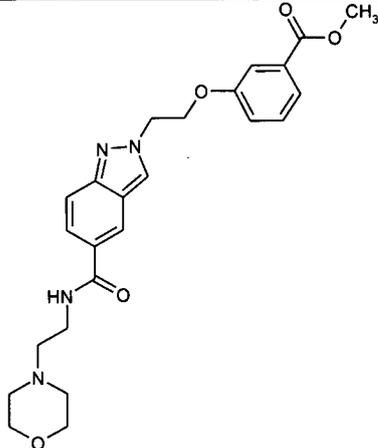
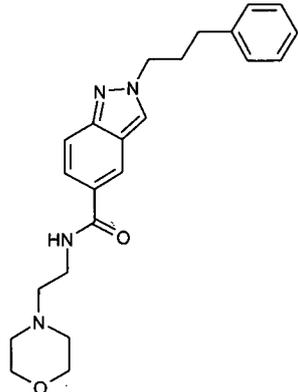
HPLC-MS: Theoretische Masse m/z: 412 Gefundene Masse m/z [M+H]⁺: 413 Retentionszeit [min.]: 0.79.

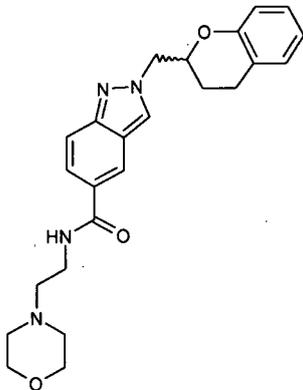
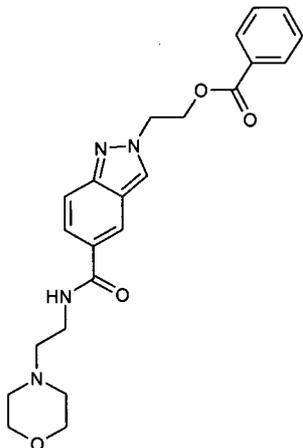
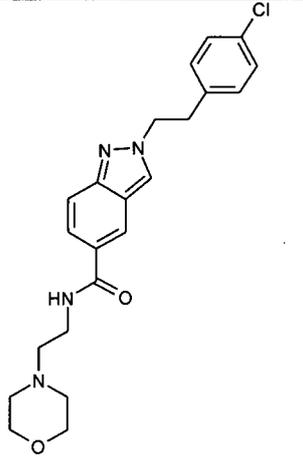
Beispiel 154–167:

[0297] In Analogie zu Beispiel 152 wurden aus 100 mg der in Beispiel 1b) hergestellten Säure und 1 Äquivalent des entsprechenden Amins die Titelverbindungen der Beispiele 154–167, die mittels UPLC-MS charakterisiert wurden, erhalten.

Bei- spiel	Struktur	Name	Theoretische Masse m/z	Gefundene Masse m/z [M+H] ⁺	Reten- tionszeit [min.]
154		2-[2-(3-Chloro- phenoxy)-ethyl]- 2H-indazol-5- carbonsäure-(2- morpholin-4-yl- ethyl)-amid	428	429	0.86
155		2-[2-(3-Fluoro- phenoxy)-ethyl]- 2H-indazol-5- carbonsäure-(2- morpholin-4-yl- ethyl)-amid	412	413	0.76

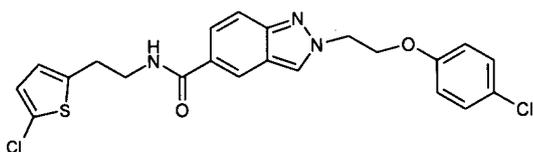
Bei- spiel	Struktur	Name	Theoretische Masse m/z	Gefundene Masse m/z [M+H] ⁺	Reten- tionszeit [min.]
156		2-(2-Phenoxy-ethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid	394	395	0.76
157		2-[2-(4-Fluorophenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid	412	413	0.74
158		2-(2-m-Tolyloxy-ethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid	408	409	0.79

Bei- spiel	Struktur	Name	Theoretische Masse m/z	Gefundene Masse m/z [M+H] ⁺	Reten- tionszeit [min.]
159		2-[3-(4-Chloro-phenyl)-propyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid	426	427	0.91
160		3-{2-[5-(2-Morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-indazol-2-yl]-ethoxy}-benzoesäure-methylester	452	453	0.74
161		2-(3-Phenyl)-propyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid	392	393	0.84

Bei- spiel	Struktur	Name	Theoretische Masse m/z	Gefundene Masse m/z [M+H] ⁺	Reten- tionszeit [min.]
162		(+/-)-2-Chroman-2-ylmethyl-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid	420	421	0.80
163		Benzoessäure-2-[5-(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-indazol-2-yl]-ethylester	422	423	0.74
164		2-[2-(4-Chlorophenyl)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid	412	413	0.85

Bei- spiel	Struktur	Name	Theoretische Masse m/z	Gefundene Masse m/z [M+H] ⁺	Reten- tionszeit [min.]
165		2-[2-(3-Chloro-phenyl)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid	412	413	0.84
166		2-(4-Chloro-benzyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid	398	399	0.80
167		2-(3-Chloro-benzyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid	398	399	0.80

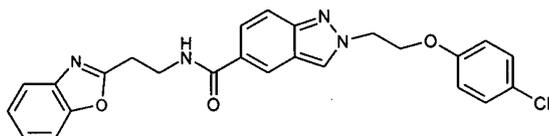
Beispiel 168: 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(5-chlor-thiophen-2-yl)-ethyl]-amid



[0298] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 125 mg der in Beispiel 61b) hergestellten Säure und 47 mg 2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)ethylamin 53 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.98 (2H), 3.45 (2H), 4.48 (2H), 4.80 (2H), 6.75 (1H), 6.87-6.93 (3H), 7.22-7.29 (2H), 7.60 (1H), 7.66 (1H), 8.25 (1H), 8.56 (1H), 8.62 (1H).

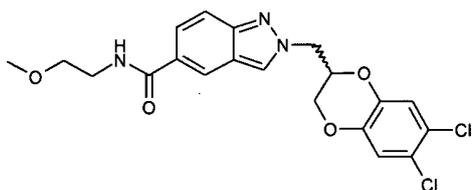
Beispiel 169: 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-benzoxazol-2-yl-ethyl)-amid



[0299] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 125 mg der in Beispiel 61b) hergestellten Säure und 50 mg (2-Benzoxazol-2-yl-ethyl)-amin 59 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.18 (2H), 3.72 (2H), 4.47 (2H), 4.79 (2H), 6.86-6.93 (2H), 7.22-7.35 (5H), 7.55-7.68 (5H), 8.23 (1H), 8.60 (1H), 8.65 (1H).

Beispiel 170: (+/-)-2-(6,7-Dichlor-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid

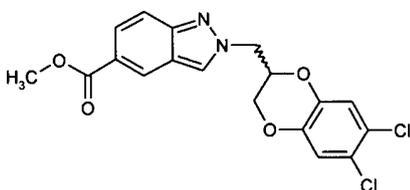


[0300] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 170b) hergestellten Säure und 15 mg 2-Methoxyethylamin 38 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.24 (3H), 3.36-3.47 (4H), 4.11 (1H), 4.41 (1H), 4.68-4.80 (2H), 4.80-4.91 (1H), 7.12 (1H), 7.22 (1H), 7.60 (1H), 7.69 (1H), 8.29 (1H), 8.45 (1H), 8.56 (1H).

[0301] Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

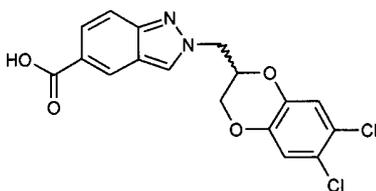
Beispiel 170a: (+/-)-2-(6,7-Dichlor-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäuremethylester



[0302] Ein Gemisch aus 316 mg 3-Formyl-4-nitro-benzoesäuremethylester, 354 mg des nach WO2007/137167 hergestellten (6,7-Dichloro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-methylamins, 160 mg Natriumcarbonat und 500 mg getrocknetem gemahlenem 4A Molsieb in 5,7 ml Dioxan wurde eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurden 7,7 ml Triethylphosphit zugegeben und für weitere drei Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum (75°C Badtemperatur) weitestgehend eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/0–100% Ethylacetat gereinigt. Ausbeute: 479 mg der Titelverbindung

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.82 (3H), 4.12 (1H), 4.42 (1H), 4.72-4.90 (3H), 7.12 (1H), 7.22 (1H), 7.65 (1H), 7.74 (1H), 8.50 (1H), 8.62 (1H).

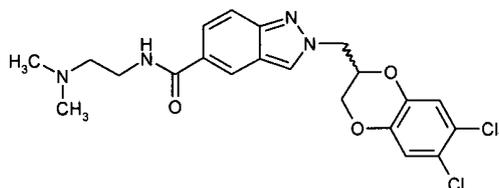
Beispiel 170b: (+/-)-2-(6,7-Dichlor-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure



[0303] In Analogie zu Beispiel 1b wurden aus 470 mg des in Beispiel 170a) hergestellten Esters 256 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.11 (1H), 4.42 (1H), 4.71-4.90 (3H), 7.14 (1H), 7.22 (1H), 7.61 (1H), 7.74 (1H), 8.44 (1H), 8.58 (1H).

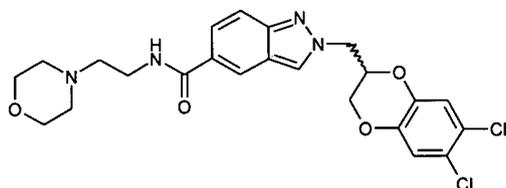
Beispiel 171: (+/-)-2-(6,7-Dichlor-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid



[0304] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 170b) hergestellten Säure und 17 mg 2-Dimethylaminoethylamin 17 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.51 (6H), 2.83 (2H), 3.46 (2H), 4.11 (1H), 4.42 (1H), 4.68-4.81 (2H), 4.81-4.92 (1H), 7.11 (1H), 7.23 (1H), 7.63 (1H), 7.69 (1H), 8.29 (1H), 8.48 (1H), 8.58 (1H).

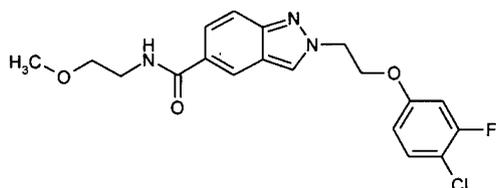
Beispiel 172: (+/-)-2-(6,7-Dichlor-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid



[0305] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 170b) hergestellten Säure und 26 mg (Morpholin-4-yl)-ethylamin 34 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.63 (4H), 3.21-3.47 (8H), 4.11 (1H), 4.41 (1H), 4.68-4.81 (2H), 4.81-4.91 (1H), 7.12 (1H), 7.22 (1H), 7.62 (1H), 7.69 (1H), 8.28 (1H), 8.43 (1H), 8.57 (1H).

Beispiel 173: 2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid

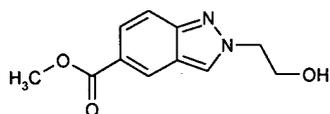


[0306] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 173c) hergestellten Säure und 17 mg 2-Methoxyethylamin 38 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.23 (3H), 3.35-3.47 (4H), 4.51 (2H), 4.80 (2H), 6.77 (1H), 7.04 (1H), 7.40 (1H), 7.58 (1H), 7.67 (1H), 8.27 (1H), 8.43 (1H), 8.60 (1H).

[0307] Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

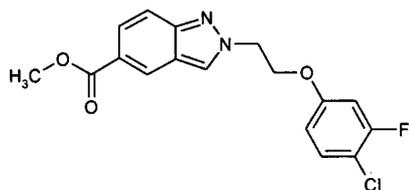
Beispiel 173a: 2-(2-Hydroxy-ethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-methylester



[0308] In Analogie zu Beispiel 170a) wurden aus 3,4 g 3-Formyl-4-nitro-benzoesäuremethylester und 1,0 g 2-Aminoethanol erhielt 1,4 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.82 (3H), 3.84 (2H), 4.45 (2H), 4.98 (1H), 7.63 (1H), 7.71 (1H), 8.48 (1H), 8.56 (1H).

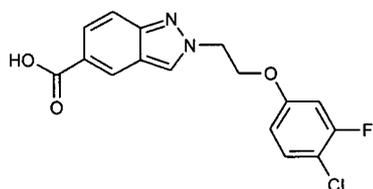
Beispiel 173b: 2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-methylester



[0309] Zu einer Lösung aus 375 mg des in Beispiel 173a) hergestellten Alkohols, 516 mg 4-Chlor-3-fluorphenol und 924 mg Triphenylphosphin in 11,3 ml Tetrahydrofuran wurden 810 mg Azodicarbonsäure-di-tert.-butylester gegeben und bei 25°C für 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/0–100% Ethylacetat gereinigt. Ausbeute: 460 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.82 (3H), 4.52 (2H), 4.83 (2H), 6.77 (1H), 7.04 (1H), 7.40 (1H), 7.63 (1H), 7.72 (1H), 8.48 (1H), 8.66 (1H).

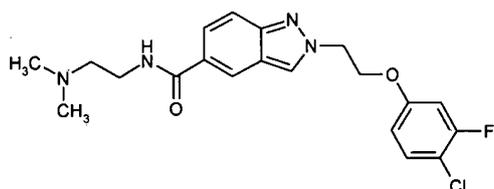
Beispiel 173c: 2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure



[0310] In Analogie zu Beispiel 1b wurden aus 460 mg des in Beispiel 173b) hergestellten Esters 430 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.51 (2H), 4.82 (2H), 6.77 (1H), 7.04 (1H), 7.40 (1H), 7.60 (1H), 7.71 (1H), 8.43 (1H), 8.63 (1H), 12.67 (1H).

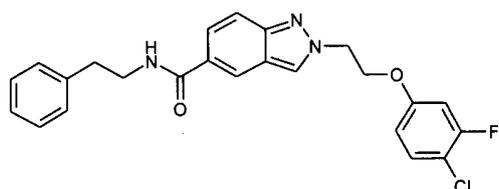
Beispiel 174: 2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid



[0311] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 173c) hergestellten Säure und 20 mg 2-Dimethylamin ethylamin 10 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.82 (6H), 3.24 (2H), 3.57 (2H), 4.52 (2H), 4.81 (2H), 6.76 (1H), 7.03 (1H), 7.40 (1H), 7.63 (1H), 7.68 (1H), 8.29 (1H), 8.61 (1H), 8.64 (1H).

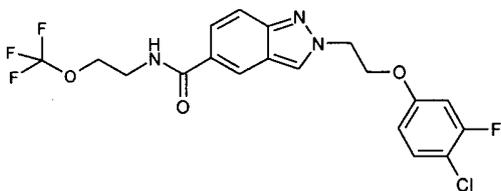
Beispiel 175: 2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-phenethyl-amid



[0312] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 173c) hergestellten Säure und 27 mg 2-Phenylethylamin 62 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.82 (2H), 3.45 (2H), 4.51 (2H), 4.80 (2H), 6.77 (1H), 7.04 (1H), 7.12-7.29 (5H), 7.40 (1H), 7.58 (1H), 7.66 (1H), 8.24 (1H), 8.49 (1H), 8.60 (1H).

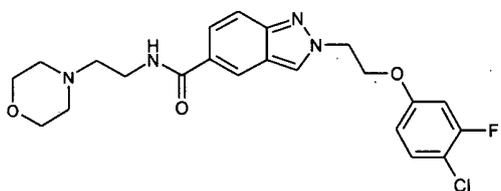
Beispiel 176: 2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-trifluormethoxy-ethyl)-amid



[0313] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 173c) hergestellten Säure und 37 mg 2-(Trifluormethoxy)-ethylamin Hydrochlorid 48 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.54 (2H), 4.17 (2H), 4.52 (2H), 4.81 (2H), 6.77 (1H), 7.04 (1H), 7.40 (1H), 7.61 (1H), 7.67 (1H), 8.28 (1H), 8.62 (1H), 8.66 (1H).

Beispiel 177: 2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid



[0314] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 75 mg der in Beispiel 173c) hergestellten Säure und 29 mg (Morpholin-4-yl)-ethylamin 66 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.39 (4H), 2.45 (2H); 3.36 (2H), 3.54 (4H), 4.52 (2H), 4.80 (2H), 6.77 (1H), 7.04 (1H), 7.40 (1H), 7.59 (1H), 7.66 (1H), 8.25 (1H), 8.33 (1H), 8.60 (1H).

Biologische Beispiele:

1. Nachweis des Antagonismus des humanen Prostaglandin-E₂-(Subtyp EP₂) Rezeptorsignals

1. 1 Nachweisprinzip

[0315] Die Bindung von PGE₂ an den EP₂-Subtyp des humanen PGE₂-Rezeptors induziert die Aktivierung membranständiger Adenylatzyklen und führt zur Bildung von cAMP. In Gegenwart des Phosphodiesteraseinhibitors IBMX wird das aufgrund dieser Stimulation akkumulierte und mittels Zell-Lyse freigesetzte cAMP in einem kompetitiven Nachweisverfahren eingesetzt. In diesem Test konkurriert das im Lysat vorhandene cAMP mit einem fluoreszenzmarkierten cAMP (cAMP-d₂) um die Bindung an einen Eu-Kryptatmarkierten Anti-cAMP Antikörper.

[0316] In Abwesenheit von zellulärem cAMP entsteht ein maximales Signal, welches auf die Bindung dieses cAMP-d₂ Moleküls an den Antikörper zurückzuführen ist. Nach Anregung des cAMP-d₂ Moleküls bei 337 nm kommt es zu einem Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (FRET) zu den EU-Kryptat Molekülen des (damit markierten) Anti-cAMP Antikörpers, gefolgt von einem langanhaltenden Emissionssignal bei 665 nm (sowie bei 620 nm). Beide Signale werden in einem geeigneten Messgerät zeitlich versetzt, d. h. nach Abklingen der Hintergrundfluoreszenz gemessen. Jegliche Erhöhung des durch Prostaglandin-E₂-Gabe bedingten niedrigen FRET-Signals (gemessen als Well-Ratio-Veränderung = $\text{Emission}_{665\text{nm}}/\text{Emission}_{620\text{nm}} \cdot 10000$) zeigt die Wirkung von Antagonisten.

1.2. Nachweisverfahren

1.2.1. Test auf Antagonismus (Angaben pro Vertiefung einer 384-Loch-Platte):

[0317] Zu einer Testplatte mit den bereits vorgelegten Substanzlösungen (0.05 μ l; 100% DMSO) wurden 4 μ l einer cAMP-d₂/Zellsuspension zugegeben. (625000 Zellen/ml). Nach einer 20-minütigen Vorinkubation bei Raumtemperatur (RT) wurden 2 μ l einer 3 \times PGE₂ Lösung (1.5 nM, in PBS-IBMX) zugegeben und in Gegenwart

des Agonisten für weitere 60 min bei RT inkubiert (Volumen: ~ 6 µl). Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 µl Lysispuffer gestoppt und vor der eigentlichen Messung für weitere 20 min bei RT inkubiert (Volumen: 8 µl).

2. Nachweis des Antagonismus des humanen Prostaglandin-E₂-Subtyp EP4 Rezeptorsignals

2. 1 Nachweisprinzip

[0318] Die Bindung von PGE₂ an den EP₄-Subtyp des humanen PGE₂-Rezeptors induziert die Aktivierung membranständiger Adenylatzyklasen und führt zur Bildung von cAMP. In Gegenwart des Phosphodiesteraseinhibitors IBMX wird das aufgrund dieser Stimulation akkumulierte und mittels Zell-Lyse freigesetzte cAMP in einem kompetitiven Nachweisverfahren eingesetzt. In diesem Test konkurriert das im Lysat vorhandene cAMP mit einem fluoreszenzmarkierten cAMP (cAMP-d2) um die Bindung an einen Eu-Kryptatmarkierten Anti-cAMP Antikörper.

[0319] In Abwesenheit von zellulärem cAMP entsteht ein maximales Signal, welches auf die Bindung dieses cAMP-d2 Moleküls an den Antikörper zurückzuführen ist. Nach Anregung des cAMP-d2 Moleküls bei 337 nm kommt es zu einem Fluoreszenz Resonanz Energie Transfer (FRET) zu den EU-Kryptat Molekülen des (damit markierten) Anti-cAMP Antikörpers, gefolgt von einem langanhaltenden Emissionssignal bei 665 nm (sowie bei 620 nm). Beide Signale werden in einem geeigneten Messgerät zeitlich versetzt, d. h. nach Abklingen der Hintergrundfluoreszenz gemessen. Jegliche Erhöhung des durch Prostaglandin-E₂-Gabe bedingten niedrigen FRET-Signals (gemessen als Well-Ratio-Veränderung = $\text{Emission}_{665\text{nm}}/\text{Emission}_{620\text{nm}} \cdot 10000$) zeigt die Wirkung von Antagonisten.

2.2. Nachweisverfahren

2.2.1. Test auf Antagonismus (Angaben pro Vertiefung einer 384-Loch-Platte):

[0320] Zu einer Testplatte mit den bereits vorgelegten Substanzlösungen (0,05 µl; 100% DMSO) wurden 4 µl einer cAMP-d2/Zellsuspension zugegeben (312500 Zellen/ml). Nach einer 20-minütigen Vorinkubation bei Raumtemperatur (RT) wurden 2 µl einer 3 × PGE₂ Lösung (0,3 nM, in PBS-IBMX) zugegeben und in Gegenwart des Agonisten für weitere 60 min bei RT inkubiert (Volumen: ~ 6 µl). Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 µl Lysispuffer gestoppt und vor der eigentlichen Messung für weitere 20 min bei RT inkubiert (Volumen: 8 µl).

3. Nachweis des Antagonismus des humanen Prostaglandin D-Rezeptorsignals

3. 1 Nachweisprinzip

[0321] Die Bindung von Prostaglandin D₂ an den humanen PGD-Rezeptor induziert die Aktivierung membranständiger Adenylatzyklasen und führt zur Bildung von cAMP. In Gegenwart des Phosphodiesteraseinhibitors IBMX wird das aufgrund dieser Stimulation akkumulierte und mittels Zell-Lyse freigesetzte cAMP in einem kompetitiven Nachweisverfahren eingesetzt. In diesem Test konkurriert das im Lysat vorhandene cAMP mit einem fluoreszenzmarkierten cAMP (cAMP-d2) um die Bindung an einen Eu-Kryptat markierten Anti-cAMP Antikörper. In Abwesenheit von zellulärem cAMP entsteht ein maximales Signal, welches auf die Bindung dieses cAMP-d2 Moleküls an den Antikörper zurückzuführen ist. Nach Anregung des cAMP-d2 Moleküls bei 337 nm kommt es zu einem Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (FRET) zu den EU-Kryptat Molekülen des (damit markierten) Anti-cAMP Antikörpers, gefolgt von einem langanhaltenden Emissionssignal bei 665 nm (sowie bei 620 nm). Beide Signale werden in einem geeigneten Messgerät zeitlich versetzt, d. h. nach Abklingen der Hintergrundfluoreszenz gemessen. Jegliche Erhöhung des durch Prostaglandin-E₂-Gabe bedingten niedrigen FRET-Signals (gemessen als Well-Ratio-Veränderung = $\text{Emission}_{665\text{nm}}/\text{Emission}_{620\text{nm}} \cdot 10000$) zeigt die Wirkung von Antagonisten.

3.2. Nachweisverfahren

3.2.1. Test auf Antagonismus (Angaben pro Vertiefung einer 384-Loch-Platte):

[0322] Zu einer Testplatte mit den bereits vorgelegten Substanzlösungen (0,05 µl; 100% DMSO) wurden 4 µl einer cAMP-d2/Zellsuspension zugegeben (625000 Zellen/ml). Nach einer 20-minütigen Vorinkubation bei Raumtemperatur (RT) wurden 2 µl einer 3 × PGD₂ Lösung (6 nM, in PBS-IBMX) zugegeben und in Gegenwart

des Agonisten für weitere 30 min bei RT inkubiert (Volumen: ~ 6 µl). Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 µl Lysispuffer gestoppt und vor der eigentlichen Messung für weitere 20 min bei RT inkubiert (Volumen: 8 µl).

4. Der EP₂-Subtyp des PGE₂-Rezeptors und die prä-ovulatorische Kumulus-Expansion

4.1. Hintergrund:

[0323] Im prä-ovulatorischen antralen Follikel ist die Eizelle von Kumulus-Zellen umgeben, die einen dichten Zellkranz um die Eizelle bilden. Nach dem LH-Peak (Lutenisierendes Hormon) wird eine Reihe von Prozessen aktiviert, die eine starke morphologische Veränderung dieses Zellkranzes aus Kumulus-Zellen zur Folge hat. Hierbei bilden die Kumulus-Zellen eine extrazelluläre Matrix, die zur sogenannten Kumulus-Expansion führt (Vanderhyden et al. Dev Biol. 1990 Aug; 140 (2): 307–317). Diese Kumulus-Expansion ist ein wichtiger Bestandteil des ovulatorischen Prozesses und der nachfolgenden Möglichkeit zur Fertilisation.

[0324] Bei der Kumulus-Expansion sind Prostaglandine und hier das Prostaglandin E₂, dessen Synthese durch den LH-Peak induziert wird, von entscheidender Bedeutung. Prostanoid EP₂ Knock-out Mäuse (Hizaki et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Aug 31; 96 (18): 10501–6.) zeigen eine deutlich verminderte Kumulus Expansion und starke Subfertilität, was die Bedeutung des Prostanoid-EP₂-Rezeptors für diesen Prozess demonstriert.

4.2. Kumulus-Expansionstest in vitro

[0325] In immaturren weiblichen Mäusen (Stamm: B6D2F1 von Charles River) wurde in einem Alter von 14–18 Tagen die Follikulogenese durch eine einmalige Gabe (intraperitoneal) von 10 I. E. PMSG (Pregnant Mare Serum Gonadotropine; Sigma G-4877, Lot 68H0909) induziert. 47–50 Stunden nach der Injektion wurden die Ovarien entnommen und die Kumulus-Eizell Komplexe entnommen. Der Kumulus Komplex ist in diesem Stadium noch nicht expandiert. Die Kumulus-Eizell Komplexe wurden nun für 20–24 Stunden mit Prostaglandin E₂ (PGE₂) (0,3 µM), Vehikel-Kontrolle (Ethanol) oder Testsubstanzen inkubiert. Medium: alpha- MEM Medium mit 0,1 mM IBMX, Pyruvate (0,23 mM) Glutamine (2 mM), Pen/Strep 100 IU/ml Pen. und 100 µg/ml Strep.), HSA (8 mg/ml) und Newborn Calf Serum (FBS, 10%). Danach wurde die Kumulus Expansion durch die Einteilung in vier Stadien (nach Vanderhyden et al. Dev Biol. 1990 Aug; 140 (2): 307–317) festgestellt.

5. Bestimmung der metabolischen Stabilität in humanen Lebermikrosomen

[0326] Es wurden isolierte humane Lebermikrosomen (HLM) zur Beurteilung der metabolischen Stabilität von Verbindungen eingesetzt.

[0327] Die Inkubationen wurden mit 2,4 ml HLM-lösung (0,5 mg/ml Proteingehalt), 30 µl der Testverbindung (finale Konzentration 1 µM) und 0,6 ml des Cofaktorgemisches (= NADPH-generierendes System aus 3 IU Glucose-6-phosphatdehydrogenase, 14,6 mg Glucose-6-phosphat, 1,2 mg NADP) bei 37°C in 100 mM Phosphatpuffer bei pH 7,4 durchgeführt. Es wurden zu 6 Zeitpunkten (2–60 min) Proben entnommen, mit gleichem Volumen Methanol gefällt und der Wiederfund der eingesetzten Testsubstanzen im Überstand mittels LC-MS/MS-Analytik ermittelt. Aus der daraus ermittelten Halbwertszeit des Substanzabbaus wurde die sogenannte intrinsische Clearance der Substanz im Lebermikrosomenansatz berechnet. Mit Hilfe dieser wurde unter Zuhilfenahme verschiedener physiologischer Kenngrößen (humaner Leberblutfluss: 1,3 L·kg/h; spezifisches Lebergewicht (pro kg Körpergewicht): 21 g (kg; mikrosomaler Proteingehalt: 40 mg/g Leber) nach dem well-stirred Modell eine (metabolische) in vivo Clearance in Bezug auf Phase I Reaktionen vorhersagt. Weiterhin wurde unter den Annahmen, dass (i) die Absorption der Prüfsubstanz 100% beträgt, und (ii) der First pass vollständig vom Lebermikrosomenmetabolismus abgebildet wird, eine maximale orale Bioverfügbarkeit (F_{max}) errechnet.

Tabelle 1: Beispiel für die biologische Wirksamkeit der erfindungsge-
mäßigen Verbindungen (gemessen mittels cAMP Antagonismustest):

Substanz gemäß Beispiel	Antagonismus IC ₅₀ [nM]
1	20
2	28
3	106
4	127

5	246
6	278
7	401
8	487
9	600
10	730
11	798
12	1158
13	1227
14	1244
15	1694
16	2086
17	2147
18	2532
19	2977
20	3289
21	1034
22	371
23	282
24	716
25	1169
26	4118
27	280
28	13
29	14

30	18
31	20
32	20
33	20
34	29
35	31
36	36
37	45
38	48
39	91
40	99
41	125
42	132
43	136
44	150
45	172

46	181
47	193
48	326
49	392
50	584
51	723
52	752
53	760
54	849
55	999
56	1283
57	1311
58	2403
59	2887
60	3148
61	20

62	21
63	25
64	44
65	60
66	121
67	29
68	27
69	4
70	65
71	19
72	22
73	76
74	83
75	87
76	96
77	109
78	153
79	171
80	182
81	207
82	210
83	264
84	302
85	360
86	469

87	647
88	675
89	695
90	726
91	819
92	823
93	850

94	923
95	1054
96	1055
97	1166
98	1204
99	1261
100	1311
101	1446
102	1598
103	1616
104	1975
105	2628
106	4768
107	4883
108	4
109	4
110	39
111	79
112	128
113	138
114	167
115	264
116	324
117	360
118	368
119	511
120	602
121	1038
122	1044
123	1316
124	1605
125	1634

126	2393
127	4187
128	3482
129	4347
130	9
131	14
132	32
133	13
134	19
135	34
136	43
137	76
138	228
139	253
140	340
141	341
142	787
143	858
144	881
145	1350
146	2049
147	85
148	53
149	39
150	67
151	230
152	1383
153	109
154	98
155	140
156	205
157	226

158	373
159	421
160	822
161	1017
162	90
163	2175
164	2519
165	3502
166	4383

167	4747
168	15
169	4502
170	17
171	34
172	52
173	35
174	71
175	44
176	93
177	67

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

- US 2005059742 [0005]
- EP 1467738 [0005]
- WO 03/016254 [0006]
- WO 04/032964 [0006]
- WO 04/39807 [0007]
- US 2004102508 [0008]
- WO 03/037433 [0009]
- WO 03/064391 [0010]
- WO 2007/057232 [0012]
- WO 2007/071456 [0012]
- WO 2008/028689 [0012]
- WO 2008/028690 [0012]
- WO 2008/028691 [0012]
- WO 2008/0152099 [0012]
- WO 2008/0152097 [0012]
- WO 2008/0152094 [0012]
- WO 2009/007421 [0012]
- WO 2009/007422 [0012]
- WO 2007/091107 [0013]
- WO 2008/070599 [0013]
- WO 2009/063365 [0014]
- WO 2008/139287 [0014]
- WO 2008057856 [0133, 0195]
- WO 2007/137167 [0302]

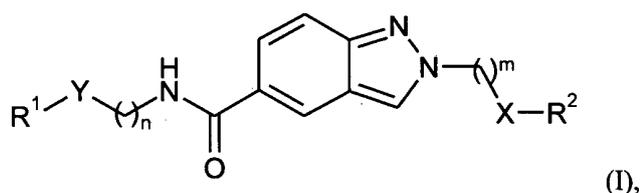
Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Matsumoto et al., 2001, Biology of Reproduction 64, 1557–1565 [0003]
- Hizaki et al. Proc Natl Acad Sci U. S. A. 1999 Aug 31; 96 (18): 10501–10506 [0003]
- Vanderhyden et al. Dev Biol. 1990 Aug; 140 (2): 307–317 [0073]
- Hizaki et al.. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Aug 31; 96 (18): 10501–6 [0073]
- Sales, Jabbour, 2003, Reproduction 126, 559–567 [0078]
- Kuwano et al., 2004, FASER J. 18, 300–310 [0078]
- Kamiyama et al., 2006, Oncogene 25, 7019–7028 [0078]
- Chang et al. 2005, Prostaglandins & other Lipid Mediators 76, 48–58 [0078]
- Banu et al. 2009, Molecular Endocrinology 23: 1291–1305 [0079]
- Bulun 2009, N Engl J Med; 360, 268–279 [0079]
- Abberton et al., 1999, Hum. Reprod. 14, 1072–1079 [0079]
- Rogers et al. 2003, Microsc Res Tech. 60 (4), 412–419 [0079]
- Sales, Jabbour, 2003, Reproduction 126, 559–567 [0081]
- Smith et al. (Human Reproduction Vol. 22, No. 5 pp. 1450–1456, 2007 [0081]
- Imir et al. 2007, J Clin Endocrinol Metab 92, 1979–1982 [0083]
- Fulton et al. Cancer Res 2006; 66 (20): 9794–7 [0085]
- Castellone et al. Science VOL 310 2005, 1504–1510 [0085]
- Chang et al. Cancer Res 2005; 65 (11): 4496–9 [0085]
- Hull et al. Mol Cancer Ther 2004; 3 (8): 1031–9 [0085]
- Richards et al. J Clin Endocrinol Metab 88: 2810–2816, 2003 [0085]
- Sinha et al. 2007, Cancer Res; 67 (9): 4507–13 [0085]
- Wang et al. 2004, Seminars in Oncology, Vol 31, No 1, Suppl 3: pp 64–73 [0085]
- Yu et al. 2008; JPET Published an June 26, 2008 as DOI:10.1124/jpet.108.141275 [0085]
- Li et al. 2006; Circ Res. 98: 642–650 [0087]
- Hoshino et al., J Biol Chem. 2007; 282 (45): 32676–88 [0089]
- Liang et al., The Journal of Neuroscience, 2005; 25 (44): 10180–10187 [0089]
- Jin et al. J Neuroinflammation. 2007 Jan 4; 4: 2. [0089]
- Liang et al. Ann Neurol 2008; 4: 304–314 [0089]
- Cimino et al. 2008, Current Medicinal Chemistry, 2008, 1863–1869 [0089]
- Elberg et al., Am J Physiol Renal Physiol 293: F1622–F1632, 2007 [0091]
- J. Clin. Invest. 115, 673–679 (2005) [0093]
- Zeilhofer; Biochemical Pharmacology 73,; 165–174, (2007) [0093]
- Patwardhan et al. (J Dent Res 87 (3): 262–266, 2008) [0093]
- Serezani et al. (Am Respir Cell Mol Biol Vol 37. pp 562–570, 2007 [0095]
- Sadikot et al. Eur. J. Immunol. 2007. 37: 1001–1009 [0095]
- Aronoff et al. The Journal of Immunology, 2004, 173: 559–565 [0095]
- Medeiros et al., 2009, J Exp Med. 206 (1): 61–68 [0095]

- Sheibanie et al., The Journal of Immunology, 2007, 178: 8138–8147 [[0097](#)]
- Ballinger et al. 2006, The Journal of Immunology, 177: 5499–5508 [[0099](#)]
- Togo et al. 2008, Am J Respir Crit Care Med, 178: 248–260 [[0101](#)]
- Vanderhyden et al. Dev Biol. 1990 Aug; 140 (2): 307–317 [[0323](#)]
- Hizaki et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Aug 31; 96 (18): 10501–6. [[0324](#)]
- Vanderhyden et al. Dev Biol. 1990 Aug; 140 (2): 307–317 [[0325](#)]

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

R¹: H, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, einen gegebenenfalls 1–4-fach substituierten 3–7-gliedrigen Heterocycl-yl-, 6–10-gliedrigen Aryl-, 5–10-gliedrigen Heteroaryl-, einen 9–12-gliedrigen Arylheterocycl-ylrest,

wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄-Alkyl)-O-C(O)-, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -SO₂NH₂, Nitril, C₂-C₄-Acyl, (C₁-C₄-Alkyl)NH-C(O)-, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₄-Alkyl)NH-S(O)₂-, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-S(O)₂-, C₁-C₄-Alkyl-C(O)-NH-, C₁-C₄-Alkyl-C(O)-N(C₁-C₄-Alkyl)-, C₁-C₄-Alkyl-S(O)₂-NH-, C₁-C₄-Alkyl-S(O)₂-N(C₁-C₄-Alkyl);

R²: C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, einen gegebenenfalls 1–4-fach substituierten 3–7-gliedrigen Heterocycl-yl-, 6–10-gliedrigen Aryl-, 5–10-gliedrigen Heteroaryl-, einen 9–12-gliedrigen Arylheterocycl-ylrest,

wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄-Alkyl)-O-C(O)-, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -SO₂NH₂, Nitril, C₂-C₄-Acyl, (C₁-C₄-Alkyl)NH-C(O)-, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₄-Alkyl)NH-S(O)₂-, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-S(O)₂-, C₁-C₄-Alkyl-C(O)-NH-, C₁-C₄-Alkyl-C(O)-N(C₁-C₄-Alkyl)-, C₁-C₄-Alkyl-S(O)₂-NH-, C₁-C₄-Alkyl-S(O)₂-N(C₁-C₄-Alkyl);

R³: H, C₁-C₄-Alkyl;

R⁴, R⁵: unabhängig voneinander H, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy;

m: 1–6;

X: -O-, -O-CH₂-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -NR³-C(O)-, -C(O)-NR³-, -NR³-SO₂-, -SO₂-NR³-, -NR³-, -S-, -S(O)-, -SO₂- oder eine Bindung;

n: 0–6,

wobei im Fall von n: 1 – 6

Y: -O-, -O-CH₂-, -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -NR³-C(O)-, -C(O)-NR³-, -NR³-SO₂-, -SO₂-NR³-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -NR³-, -CR⁴R⁵- oder eine Bindung,

bzw.

im Fall von n: 0

Y: -C(O)-, -SO₂-, -NR³-, -CR⁴R⁵- oder eine Bindung;

bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

R²: einen gegebenenfalls 1–4-fach substituierten 3–7-gliedrigen Heterocycl-yl-, 6–10-gliedrigen Aryl-, 5–10-gliedrigen Heteroaryl-, einen 9–12-gliedrigen Arylheterocycl-ylrest,

wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄-Alkyl)-O-C(O)-, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -SO₂NH₂, Nitril, C₂-C₄-Acyl, (C₁-C₄-Alkyl)NH-C(O)-, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₄-Alkyl)NH-S(O)₂-, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-S(O)₂-, C₁-C₄-Alkyl-C(O)-NH-, C₁-C₄-Alkyl-C(O)-N(C₁-C₄-Alkyl)-, C₁-C₄-Alkyl-S(O)₂-NH-, C₁-C₄-Alkyl-S(O)₂-N(C₁-C₄-Alkyl);

bedeuten sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate und R¹, R³, R⁴, R⁵, X, Y, m und n die oben angegebenen Bedeutungen haben.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

X: -O-, -O-CH₂-, -O-C(O)-, -NR³-C(O)-, -NR³-SO₂-, -NR³-, -S-, -S(O)-, -SO₂- oder eine Bindung;

bedeutet sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate und R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Y, m und n die oben angegebenen Bedeutungen haben.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

m: 1–3;

R²: einen gegebenenfalls 1–4-fach substituierten 3–7-gliedrigen Heterocycl-yl-, 6–10-gliedrigen Aryl-, 5–10-gliedrigen Heteroaryl-, einen 9–12-gliedrigen Arylheterocycl-ylrest,

wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄-Alkyl)-O-C(O)-, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -SO₂NH₂, Nitril, C₂-C₄-Acyl, (C₁-C₄-Alkyl)NH-C(O)-, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-

C_4 -Alkyl)NH-S(O)₂⁻, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-S(O)₂⁻, C₁-C₄-Alkyl-C(O)-NH-, C₁-C₄-Alkyl-C(O)-N(C₁-C₄-Alkyl)-, C₁-C₄-Alkyl-S(O)₂-NH-, C₁-C₄-Alkyl-S(O)₂-N(C₁-C₄-Alkyl);

bedeuten sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate und R¹, R³, R⁴, R⁵, X, Y und n die oben angegebenen Bedeutungen haben.

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

m: 1–3;

X: -O-, -O-CH₂⁻, -O-C(O)-, -NR₃-C(O)-, -NR³-SO₂⁻, -NR³-, -S-, -S(O)-, -SO₂⁻ oder eine Bindung;

bedeuten sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate und R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Y und n die oben angegebenen Bedeutungen haben.

6. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

m: 1–3;

X: -O-, -O-CH₂⁻, -O-C(O)-, -NR³-C(O)-, -NR³-SO₂⁻, -NR³-, -S-, -S(O)-, -SO₂⁻ oder eine Bindung;

R²: einen gegebenenfalls 1–4-fach substituierten 3–7-gliedrigen Heterocyclyl-, 6–10-gliedrigen Aryl-, 5–10-gliedrigen Heteroaryl-, einen 9–12-gliedrigen Arylheterocyclylrest,

wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄-Alkyl)-O-C(O)-, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -SO₂NH₂, Nitril, C₂-C₄-Acyl, (C₁-C₄-Alkyl)NH-C(O)-, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₄-Alkyl)NH-S(O)₂⁻, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-S(O)₂⁻, C₁-C₄-Alkyl-C(O)-NH-, C₁-C₄-Alkyl-C(O)-N(C₁-C₄-Alkyl)-, C₁-C₄-Alkyl-S(O)₂-NH-, C₁-C₄-Alkyl-S(O)₂-N(C₁-C₄-Alkyl);

bedeuten sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate und R¹, R³, R⁴, R⁵, Y und n die oben angegebenen Bedeutungen haben.

7. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1–6, ausgewählt aus einer Gruppe, die die folgenden Verbindungen enthält:

1. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
2. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid
3. (+/-)-2-[(R/S)-1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)methyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-[(R/S)-1-(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-amid
4. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[(1,4]dioxan-2-ylmethyl)-amid
5. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid
6. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
7. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(thiazol-2-ylmethyl)-amid
8. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-amid
9. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amid
10. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(pyridin-2-ylmethyl)-amid
11. (+/-)-{[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonyl]-amino}-essigsäure ethylester
12. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amid
13. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2N-indazol-5-carbonsäure-[2-(3-oxo-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid
14. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-dimethylamino-propyl)-amid
15. (+/-)-2-[(R/S)-1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)methyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-[(R/S)-1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)methyl]-amid
16. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(pyridin-3-ylmethyl)-amid
17. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäuremethylamid
18. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(5-methyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-amid
19. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-ethyl]-amid
20. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(pyridin-4-ylmethyl)-amid
21. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
22. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N-(3-hydroxypropyl)-2H-indazol-5-carboxamid
23. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N-(4-hydroxybutyl)-2H-indazol-5-carboxamid
24. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N-(5-hydroxypentyl)-2H-indazol-5-carboxamid
25. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N-(6-hydroxyhexyl)-2H-indazol-5-carboxamid
26. 2-[(2-Methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)methyl]-N-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid-2-(1,3-Benzothiazol-2-ylmethyl)-N-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid

28. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(4-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
29. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-trifluormethylsulfanyl-ethyl)-amid
30. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-cyclopentyloxy-ethyl)-amid
31. ((+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-tert-butoxy-ethyl)-amid
32. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-cyclopropylmethoxy-ethyl)-amid
33. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-ethyl]-amid
34. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(2-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
35. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-trifluormethoxy-ethyl)-amid
36. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(3-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
37. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-amid
38. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid
39. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-methoxy-propyl)-amid
40. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(3-hydroxy-phenyl)-ethyl]-amid
41. (+/-)-2-((2R/S)-2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(R/S)-2-methan-sulfanyl-ethyl]-amid
42. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid
43. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-butylamid
44. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-amid
45. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-ethoxy-propyl)-amid
46. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(4-chlor-phenyl)-ethyl]-amid
47. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(3-chlor-phenyl)-ethyl]-amid
48. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(2-chlor-phenyl)-ethyl]-amid
49. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methylsulfonyl-ethyl)-amid
50. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-tert-butylsulfanyl-ethyl)-amid
51. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ethyl)-amid
52. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-benzyloxy-ethyl)-amid
53. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(4-methoxy-phenoxy)-ethyl]-amid
54. (+/-)-2-([2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonyl]-amino)-ethyl)-benzoesäure-remethylester
55. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-amid
56. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-phenoxy-ethyl)-amid
57. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-phenyl-propyl)-amid
58. (+/-)-2-((2R/S)-2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[(2R/S)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)-ethyl]-amid
59. (+/-)-3-([2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonyl]-amino)-ethyl)-benzoesäure-reethylester
60. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-oxetan-3-ylamid
61. 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid
62. 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
63. 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-tert-butoxy-ethyl)-amid

64. 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-trifluormethoxy-ethyl)-amid
65. (+/-)-2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-([1,4]dioxan-2-ylmethyl)-amid
66. (+/-)-2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amid
67. 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-trifluormethylsulfanyl-ethyl)-amid
68. 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-cyclopentyloxy-ethyl)-amid
69. 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-amid
70. 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-thiazol-2-yl-ethyl)-amid
71. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-phenethylamid
72. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amid
73. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-chloro-phenyl)-amid
74. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(thiophen-3-ylmethyl)-amid
75. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
76. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-chloro-phenyl)-amid
77. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-benzylamid
78. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(1-methyl-1H-pyrazol-3-ylmethyl)-amid
79. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-4-fluoro-benzylamid
80. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-naphthalen-1-ylamid
81. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid
82. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-chinolin-8-ylamid
83. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäurecyclo-propylmethylamid
84. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-isochinolin-8-ylamid
85. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-phenylamid
86. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-cyano-phenyl)-amid
87. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-carbamoyl-phenyl)-amid
88. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-amid
89. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-chinolin-5-ylamid
90. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-sulfamoyl-phenyl)-amid
91. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-3-methoxybenzylamid
92. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-2-chloro-benzylamid
93. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-4-chloro-benzylamid
94. (+/-)-3-[[2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonyl]-amino-propionsäuremethylester
95. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-isochinolin-5-yl-amid
96. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-pyridazin-3-ylamid
97. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-2-methoxy-benzylamid
98. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid
99. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(1H-pyrazol-3-ylmethyl)-amid
100. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-ethylamid
101. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(4-chloro-phenyl)-amid
102. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-benzo[1,3]dioxol-5-ylamid
103. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-acetylamino-phenyl)-amid
104. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-pyridin-4-ylamid
105. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(4-cyanophenyl)-amid
106. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-amid
107. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-imidazol-1-yl-propyl)-amid
108. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-amid
109. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-amid
110. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amid
111. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-3-fluoro-benzylamid
112. (+/-)-2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(4-fluoro-phenyl)-amid

113. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-fluoro-phenyl)-amid
114. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-2-fluoro-benzylamid
115. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-fluoro-phenyl)-amid
116. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-pyridin-2-yl-amid
117. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(3-methoxy-phenyl)-amid
118. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-phenyl)-amid
119. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2,2-difluoro-2-phenyl-ethyl)-amid
120. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-oxo-2-piperidin-1-yl-ethyl)-amid
121. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-pyridin-3-yl-amid
122. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(4-methoxy-phenyl)-amid
123. (+/-)-2-[(R/S)-1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)]-2H-indazol-5-carbonsäure-[(R/S)-1-(pyrrolidin-3-yl-methyl)]-amid
124. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(1-methyl-azetidin-3-yl)-amid
125. (+/-)-2-({[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonyl]-amino}-methyl)-benzoesäuremethylester
126. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-amid
127. (+/-)-3-{{[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonyl]-amino}-benzoesäuremethylester
128. (+/-)-2-[(R/S)-1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)methyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-[(R/S)-2-methoxy-2-phenyl-ethyl]-amid
129. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-carbamoyl-ethyl)-amid
130. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(5-chloro-thiophen-2-yl)-ethyl]-amid(-)- 2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid(+)- 2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
133. 2-[2-(3,4-Dichloro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
134. 2-[2-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
135. 2-[2-(3-Chloro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
136. 2-(2-Phenoxy-ethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
137. 2-[2-(3-Trifluoromethyl-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
138. 2-[2-(4-Chloro-benzyloxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
139. 2-[2-(2-Chloro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
140. 2-[3-(4-Chloro-phenyl)-propyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
141. Benzoesäure-2-[5-(2-methoxy-ethylcarbamoyl)-indazol-2-yl]-ethylester
142. 2-(3-Phenoxy-propyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
143. 2-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
144. 2-(2-o-Tolyloxy-ethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
145. 2-(4-Chloro-benzyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
146. 2-[2-(Methyl-phenyl-amino)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
147. 2-[2-(4-Chloro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
148. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
149. (-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
150. (+)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
151. (+/-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-3-chlor-benzylamid
152. 2-[2-(2-Chloro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
153. 2-[2-(2-Fluoro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
154. 2-[2-(3-Chloro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
155. 2-[2-(3-Fluoro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
156. 2-(2-Phenoxy-ethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
157. 2-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
158. 2-(2-m-Tolyloxy-ethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
159. 2-[3-(4-Chloro-phenyl)-propyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
160. 3-[2-[5-(2-Morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-indazol-2-yl]-ethoxy]-benzoesäure-methylester
161. 2-(3-Phenyl)-propyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
162. (+/-)-2-Chroman-2-ylmethyl-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
163. Benzoesäure-2-[5-(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-indazol-2-yl]-ethylester

164. 2-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
165. 2-[2-(3-Chloro-phenyl)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
166. 2-(4-Chloro-benzyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
167. 2-(3-Chloro-benzyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
168. 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-[2-(5-chlor-thiophen-2-yl)-ethyl]-amid
169. 2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-benzoxazol-2-yl-ethyl)-amid
170. (+/-)-2-(6,7-Dichlor-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
171. (+/-)-2-(6,7-Dichlor-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid
172. (+/-)-2-(6,7-Dichlor-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
173. 2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid
174. 2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid
175. 2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-phenethyl-amid
176. 2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-trifluormethoxy-ethyl)-amid
177. 2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenoxy)-ethyl]-2H-indazol-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

8. Verwendung der Verbindungen gemäß Formel I für die Herstellung eines Arzneimittels enthaltend geeignete Formulierungs- und Trägerstoffe.

9. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen verwendet wird.

10. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8, zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit dem EP₂-Rezeptor stehen.

11. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1–7 und der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Fertilitätskontrolle/Kontrazeption.

12. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Prophylaxe und Behandlung von Endometriose.

13. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Prophylaxe und Behandlung von Menstruationsbeschwerden, wobei es sich bei den Menstruationsbeschwerden um starke und langanhaltende Blutungen sowie Schmerzen handeln kann.

14. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Prophylaxe und Behandlung von Fibroiden (Myome).

15. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Prophylaxe und Behandlung von Krebs.

16. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Prophylaxe und Behandlung von Arteriosklerose.

17. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Prophylaxe und Behandlung von neurodegenerativen, neuroentzündlichen und ischämischen Erkrankungen wie beispielsweise der Alzheimerschen Erkrankung, der Parkinsonschen Erkrankung, ALS und Schlaganfall..

18. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Prophylaxe und Behandlung von polyzystischen Nierenerkrankungen

19. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Prophylaxe und Behandlung von Schmerz, wobei es sich bei Schmerz um inflammatorische Hyperalgesie handeln kann.

20. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Prophylaxe und Behandlung von Infektionserkrankungen der Lunge.

21. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Prophylaxe und Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen, wobei es sich bei den entzündlichen Darmerkrankungen um Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa handeln kann.

22. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Prophylaxe und Behandlung von Knochenmarkstransplantationen.

23. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Prophylaxe und Behandlung von chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen.

24. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) in Kombination mit einem COX-Inhibitor zur Behandlung von Erkrankungen, wobei es sich bei den COX-Inhibitoren beispielsweise um Aspirin, Naproxen, Indomethacin, Meloxicam, Ibuprofen, Ketoprofen, Piroxicam, Tenoxicam, Nimesulide, Mefenamic Acid, Ketoralac, Celecoxib (4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(Trifluoromethyl)-1H-Pyrazol-1-yl]Benzenesulfonamid), Parecoxib (N-[4-(5-Methyl-3-Phenyl-4-Isoxazolyl)Phenyl]Sulfonylpropionamide), Rofecoxib (4-(4-Mesylphenyl)-3-Phenylfuran-2(5H)-one), Valdecoxib (4-[5-Methyl-3-Phenyl-4-isoxazolyl]Benzenesulfonamide), NS-398 (N-Methyl-2-Cyclohexanoxy-4-Nitrobenzenesulfonamide), Lumiracoxib [2-(2'-chloro-6'-fluorophenyl)-amino-5-methylbenzeneacetic, Ceracoxib und Etoricoxib handelt.

25. Arzneimittel gemäß Anspruch 24, wobei es sich bei den Erkrankungen um infektiöse Erkrankungen, Krebs, virale Infektionen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, angiogenetische Erkrankungen, Störungen der Uteruskontraktion, Schmerz, neuroinflammatorische Erkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen, immunomodulatorische Infektionen, Prävention von Infektionen, Autoimmunerkrankungen, nephrologische Erkrankungen handelt und wobei die Arzneimittel auch für die Behandlung von Schmerz und Transplantationen sowie zur Fertilitätskontrolle eingesetzt werden.

26. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1–7, in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale, vaginale und orale Applikation.

27. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel (II) mit einem Amin der allgemeinen Formel (III) oder einem Amin der allgemeinen Formel (XI), wobei R^1 , R^2 , X, Y, m, n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist und o: 2–6 bedeutet, umgesetzt wird und/oder gegebenenfalls benötigte Schutzgruppen anschließend gespalten und/oder vorhandene Alkohole gegebenenfalls verethert, verestert, oxidiert oder weiter in ein Amin, Sulfid, Sulfoxid oder Sulfon überführt werden.

28. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) mit einem Amin der allgemeinen Formel (V) oder einem Amin der allgemeinen Formel (VI), wobei R^1 , R^2 , X, Y, m, n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist und l: 2–6 bedeutet, umgesetzt wird und/oder gegebenenfalls benötigte Schutzgruppen anschließend gespalten und/oder vorhandene Alkohole gegebenenfalls verethert, verestert, oxidiert oder weiter in ein Amin, Sulfid, Sulfoxid oder Sulfon überführt werden.

29. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel (XV) mit einem Amin der allgemeinen Formel (II), wobei R^1 , R^2 , X, Y, m, n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist, und Molybdänhexacarbonyl unter Palladium(O)-Katalyse umgesetzt wird und/oder gegebenenfalls benötigte Schutzgruppen anschließend gespalten werden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen