



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2006 032 824 A1** 2008.01.17

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2006 032 824.8**

(22) Anmeldetag: **14.07.2006**

(43) Offenlegungstag: **17.01.2008**

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

C07D 403/00 (2006.01)

C07D 401/00 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

(71) Anmelder:

Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen, DE

(72) Erfinder:

Schneider, Dirk, 42115 Wuppertal, DE;
Buchmüller, Anja, Dr., 45239 Essen, DE;
Dittrich-Wengenroth, Elke, Dr., 42113 Wuppertal,
DE; Gerdes, Christoph, Dr., 51373 Leverkusen,
DE; Gnoth, Mark Jean, Dr., 40822 Mettmann, DE;
Heitmeier, Stefan, Dr., 42489 Wülfrath, DE;
Hendrix, Martin, Dr., 51519 Odenthal, DE; Rester,
Ulrich, Dr., 42115 Wuppertal, DE; Saatmann, Uwe,
42117 Wuppertal, DE; Siegel, Stephan, Dr., 42105
Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Substituierte Indazole**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte Indazole und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft substituierte Indazole und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen.

[0002] Die Blutgerinnung (Hämostase) ist ein Schutzmechanismus des Organismus, mit dessen Hilfe Defekte in der Gefäßwand rasch und zuverlässig „abgedichtet“ werden können. So werden im intakten Organismus Blutverluste und Organschäden nach Verletzungen vermieden bzw. minimiert. Die Blutstillung nach Gefäßverletzung erfolgt einerseits durch die Aktivierung von Thrombozyten, andererseits durch das Gerinnungssystem, bei dem eine enzymatische Kaskade komplexer Reaktionen von Plasmaproteinen ausgelöst wird. Hierbei sind zahlreiche Blutgerinnungsfaktoren beteiligt, von denen jeder, sobald aktiviert, die jeweils nächste inaktive Vorstufe in ihre aktive Form überführt. In dieser Reaktionskette spaltet die aktivierte Serinprotease Faktor Xa (FXa) beziehungsweise der FXa enthaltende Prothrombinase Komplex schließlich Prothrombin zu Thrombin, welches wiederum das lösliche Fibrinogen spaltet und in die unlösliche Form des Fibrins überführt und somit das eigentliche Blutgerinnsel bildet.

[0003] Darüber hinaus ist Thrombin über die proteolytische Aktivierung von Plättchenrezeptoren ein potenter Auslöser der Thrombozytenaggregation, die ebenfalls einen erheblichen Beitrag bei der Hämostase leistet. Weitere Funktionen von Thrombin, die zur Blutgerinnung beitragen, sind die Stabilisierung des Fibringerinnsels über die Aktivierung des Faktors XIII, die Verstärkung der Gerinnungsreaktion über die Aktivierung der Kofaktoren V und VIII, sowie die Hemmung der Fibrinolyse über die Aktivierung der Procarboxypeptidase B (syn. TAFI). Schließlich kann Thrombin durch die proteolytische Aktivierung des Protein C einer zu starken Aktivität der Gerinnungskaskade und damit einer überschießenden Hämostase (Thrombose) entgegenwirken

[0004] Im Verlauf vieler Herzkreislauf- und Stoffwechselerkrankungen kommt es jedoch infolge systemischer Faktoren, wie z.B. Hyperlipidämie, Diabetes oder Rauchen, infolge von Blutflussveränderungen mit Stase, wie z.B. beim Vorhofflimmern, oder infolge pathologischer Gefäßwandveränderungen, z.B. endothelialer Dysfunktionen oder Atherosklerose, zu einer erhöhten Neigung von Gerinnungs- und Thrombozytenaktivierung. Diese unerwünschte und überschießende Hämostase kann durch Bildung fibrin- und plättchenreicher Thromben zu thromboembolischen Erkrankungen und thrombotischen Komplikationen mit lebensbedrohlichen Zuständen führen.

[0005] Die aus dem Stand der Technik bekannten Antikoagulantien, d.h. Stoffe zur Hemmung oder Verhinderung der Blutgerinnung, weisen verschiedene, oftmals gravierende Nachteile auf. Eine effiziente Behandlungsmethode bzw. Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen erweist sich in der Praxis deshalb als sehr schwierig und unbefriedigend (D. A. Lane, et al, Directing Thrombin. *Blond* 106, 2605-2612, 2005; D. Gustafsson, et al., *Nature Reviews Drug Discovery*, 3, 649-659, 2004; L. Wallentin, et al., *The Lancet* 362, 789-797, 2003).

[0006] Für die Therapie und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen finden zum einen Heparine Verwendung, die parenteral oder subkutan appliziert werden. Aufgrund günstigerer pharmakokinetischer Eigenschaften wird zwar heutzutage zunehmend niedermolekulares Heparin bevorzugt, allerdings können auch hierdurch die im folgenden geschilderten bekannten Nachteile nicht vermieden werden, die bei der Therapie mit Heparin bestehen. So ist Heparin oral unwirksam und besitzt nur eine vergleichsweise geringe Halbwertszeit. Da Heparin gleichzeitig mehrere Faktoren der Blutgerinnungskaskade hemmt, kommt es zu einer unselektiven Wirkung. Darüber hinaus besteht ein Blutungsrisiko, insbesondere können Hirnblutungen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt auftreten, und es kann zu Thrombocytopenie, Alopecia medicamentosa oder Osteoporose kommen.

[0007] Eine zweite Klasse von Antikoagulantien stellen die Vitamin K-Antagonisten dar. Hierzu gehören beispielsweise 1,3-Indandione, vor allem aber Verbindungen wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicumarol und andere Cumarin-Derivate, die unselektiv die Synthese verschiedener Produkte bestimmter Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren in der Leber hemmen. Durch den Wirkmechanismus bedingt, setzt die Wirkung aber nur sehr langsam ein (Latenzzeit bis zum Wirkeintritt 36 bis 48 Stunden). Die Verbindungen können zwar oral appliziert werden, aufgrund des hohen Blutungsrisikos und des engen therapeutischen Indexes ist aber eine aufwendige individuelle Einstellung und Beobachtung des Patienten notwendig. Darüber hinaus sind weitere Nebenwirkungen wie gastrointestinale Störungen, Haarausfall und Hautnekrosen beschrieben.

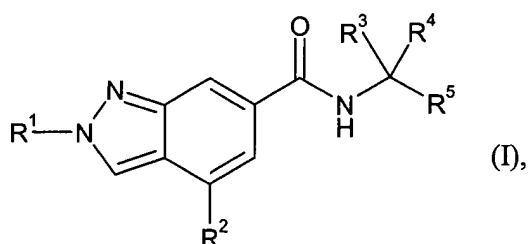
[0008] Neuere Ansätze für orale Antikoagulantien befinden sich in verschiedenen Phasen der klinischen Er-

probung bzw. im klinischen Einsatz, haben jedoch auch Nachteile gezeigt, wie z.B. hochvariable Bioverfügbarkeit, Leberschädigung und Blutungskomplikationen.

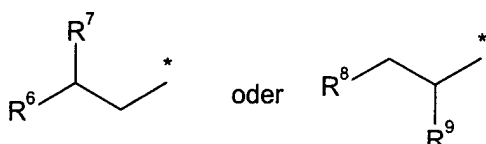
[0009] EP-A 0 574 174 beschreibt unter anderem Indazole als Angiotensin 11 Antagonisten zur Behandlung von Bluthochdruck.

[0010] Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung neuer Verbindungen als Thrombininhibitoren zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen, bei Menschen und Tieren, die eine große therapeutische Bandbreite aufweisen.

[0011] Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



in welcher
R¹ für eine Verbindung der Formel



steht,

wobei * die Anknüpfstelle an das Indazol ist,

R⁶ für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Cycloalkyl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, und

wobei Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl und C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl,

R⁷ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclylcarbonyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 7-gliedrigem Heterocyclyl und 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl,

worin Cycloalkyl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, und

worin Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, und

wobei Heterocyclyl und Heterocyclylcarbonyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, und

wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig vonein-

ander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,

R⁸ für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Cycloalkyl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,

und

wobei Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl und C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl,

R⁹ für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclylcarbonyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 7-gliedrigem Heterocyclyl und 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl,

worin Cycloalkyl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,

und

worin Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,

und

wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,

und

wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,

R² für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylthio oder Cyclopropyl steht,

wobei Alkyl, Alkoxy, Alkylthio und Cyclopropyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen,

R³ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht,

R⁴ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht,

oder

R³ und R⁴ bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-Ring oder einen Cyclobutyl-Ring,

R⁵ für Phenyl, 2-Thienyl oder 3-Thienyl steht,

wobei Phenyl, 2-Thienyl und 3-Thienyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Methyl, Ethinyl und Methoxy,

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

[0012] Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

[0013] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

[0014] Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

[0015] Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

[0016] Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoessäure.

[0017] Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyl-diisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin, N-Methylpiperidin und Cholin.

[0018] Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

[0019] Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff „Prodrugs“ umfasst Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

[0020] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Alkylcarbonylamino stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

[0021] Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy und tert-Butoxy.

[0022] Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, iso-Propylamino, tert-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-iso-Propyl-N-n-propylamino, N-tert-Butyl-N-methylamino, N-Ethyl-N-n-pentylamino und N-n-Hexyl-N-methylamino. C₁-C₃-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

[0023] Alkylthio steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

[0024] Alkylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, iso-Propylcarbonyl, n-Butylcarbonyl und tert-Butylcarbonyl.

[0025] Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, iso-Propoxycarbonyl, n-Butoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

[0026] Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocar-

worin Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, und

wobei Heterocyclyl und Heterocyclylcarbonyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,

R⁸ für C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht, wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy und C₁-C₄-Alkylamino, und

wobei Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino und C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl, R⁹ für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- bis 7-gliedriges Heterocyclylcarbonyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, 5- bis 7-gliedrigem Heterocyclyl und 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl,

worin Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, und

worin Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, und

wobei Heterocyclyl und Heterocyclylcarbonyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,

R² für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylthio oder Cyclopropyl steht,

R³ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

oder

R³ und R⁴ bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-Ring,

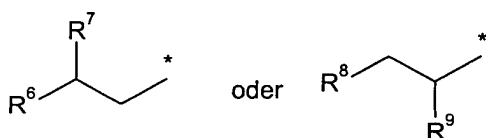
R⁵ für Phenyl, 2-Thienyl oder 3-Thienyl steht,

wobei Phenyl, 2-Thienyl und 3-Thienyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Methyl, Ethinyl und Methoxy,

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

[0034] Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für eine Verbindung der Formel



steht,

wobei * die Anknüpfstelle an das Indazol ist,

R⁶ für C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo und C₁-C₄-Alkyl,

und

wobei Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy,

R⁷ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- bis 7-gliedriges Heterocyclylcarbonyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, 5- bis 7-gliedrigem Heterocyclyl und 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl, worin Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo und C₁-C₄-Alkyl, und

worin Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy, und

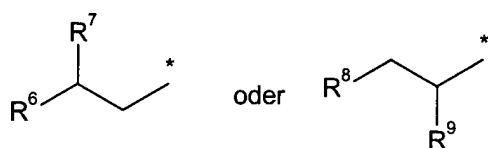
wobei Heterocyclyl und Heterocyclylcarbonyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo und C₁-C₄-Alkyl, R⁸ für C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht, wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo und C₁-C₄-Alkyl, und

wobei Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy, R⁹ für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- bis 7-gliedriges Heterocyclylcarbonyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, 5- bis 7-gliedrigem Heterocyclyl und 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl, worin Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo und C₁-C₄-Alkyl, und

worin Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy, und

wobei Heterocyclyl und Heterocyclylcarbonyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo und C₁-C₄-Alkyl, R² für Wasserstoff, Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl oder Methoxy steht, R³ für Wasserstoff oder Methyl steht, R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht, R⁵ für Phenyl oder 2-Thienyl steht, wobei Phenyl und 2-Thienyl substituiert sind mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Chlor, Fluor, Methyl, Ethinyl und Methoxy, und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

[0035] Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R¹ für eine Verbindung der Formel



steht,

wobei * die Anknüpfstelle an das Indazol ist,

R⁶ für Phenyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit einem Substituenten Oxo,

und

wobei Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy,

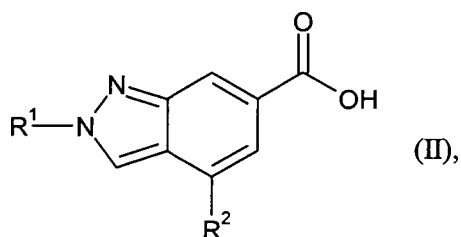
R⁷ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- bis 7-gliedriges Heterocyclylcarbonyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, 5- bis 7-gliedrigem Heterocyclyl und 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl, worin Heterocyclyl substituiert sein kann mit einem Substituenten Oxo,

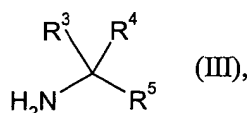
und
 worin Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy,
 und
 wobei Heterocyclyl und Heterocyclylcarbonyl substituiert sein können mit einem Substituenten Oxo, R⁸ für Phenyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,
 wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit einem Substituenten Oxo,
 und
 wobei Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy,
 R⁹ für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- bis 7-gliedriges Heterocyclylcarbonyl steht,
 wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, 5- bis 7-gliedrigem Heterocyclyl und 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl,
 worin Heterocyclyl substituiert sein kann mit einem Substituenten Oxo,
 und
 worin Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy,
 und
 wobei Heterocyclyl und Heterocyclylcarbonyl substituiert sein können mit einem Substituenten Oxo, R² für Wasserstoff oder Methoxy steht,
 R³ für Wasserstoff steht,
 R⁴ für Wasserstoff steht,
 R⁵ für Phenyl oder 2-Thienyl steht,
 wobei Phenyl und 2-Thienyl substituiert sind mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Chlor, Fluor und Methyl,
 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

- [0036]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁷ für Wasserstoff steht.
- [0037]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R² für Wasserstoff, Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl oder Methoxy steht.
- [0038]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R² für Wasserstoff, Chlor, Methyl oder Methoxy steht.
- [0039]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R² für Chlor, Methyl oder Methoxy steht.
- [0040]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R² für Wasserstoff steht.
- [0041]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ für Wasserstoff oder Methyl steht.
- [0042]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ für Wasserstoff steht.
- [0043]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁴ für Wasserstoff steht.
- [0044]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ und R⁴ für Wasserstoff stehen.
- [0045]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁵ für 3-Chlorphenyl steht.
- [0046]** Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ und R⁴ für Wasserstoff stehen und R⁵ für 3-Chlorphenyl steht.
- [0047]** Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei nach Verfahren

[A] Verbindungen der Formel

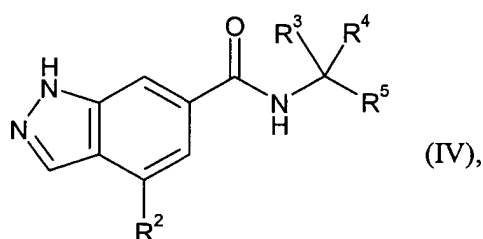


in welcher
 R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
 mit Verbindungen der Formel



in welcher
 R^3 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,
 mit Dehydratisierungsreagenzien umgesetzt werden,
 oder

[B] Verbindungen der Formel



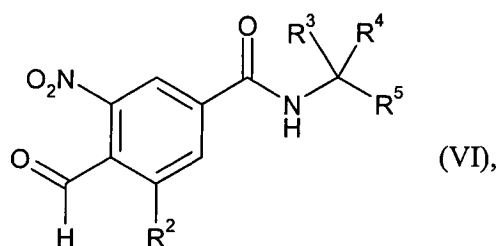
in welcher
 R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,
 mit Verbindungen der Formel

R^1 -X

(V),

in welcher
 R^1 die oben angegebene Bedeutung hat, und
 X für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht,
 in Gegenwart einer Base umgesetzt werden und anschließend die Regioisomere chromatographisch getrennt
 werden,
 oder

[C] Verbindungen der Formel



in welcher
 R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,
 mit Verbindungen der Formel

R¹-NH₂

(VII),

in welcher

R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

in einer zweistufigen Reaktion zunächst mit Dehydratisierungsreagentien unter Bildung des Imins und anschließend unter reduzierenden Bedingungen zyklisiert werden.

[0048] Die Umsetzung nach Verfahren [A] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck.

[0049] Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxo-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat (TPTU), (Benzotriazol-1-yloxy)bisdimethylaminomethylumfluorborat (TBTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen, mit Basen. Vorzugsweise wird die Kondensation mit EDC und HOBt durchgeführt.

[0050] Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine, z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin. Vorzugsweise wird die Kondensation mit Diisopropylethylamin oder 4-Dimethylaminopyridin durchgeführt.

[0051] Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dichlormethan oder Dimethylformamid.

[0052] Die Umsetzung nach Verfahren [B] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, gegebenenfalls in Gegenwart von Kaliumiodid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

[0053] Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenechlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon oder Acetonitril, bevorzugt ist Tetrahydrofuran, Methylenechlorid, Aceton, Acetonitril oder Dimethylformamid.

[0054] Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, bevorzugt ist Kalium-tert.-butylat, Cäsiumcarbonat, DBU, Natriumhydrid, Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat.

[0055] Die chromatographische Trennung der Regioisomere erfolgt im Allgemeinen über HPLC an einer GROM-SIL ODS-4HE, 10 µM stationären Phase mit einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser als Eluent.

[0056] Die Umsetzung der ersten Stufe nach Verfahren [C] erfolgt im Allgemeinen in reinem Dehydratisierungsreagenz ohne Zusatz von inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck.

[0057] Dehydratisierungsreagentien sind beispielsweise Orthoameisensäuretrimethylester oder wasserfreie Alkohole wie Ethanol oder Methanol.

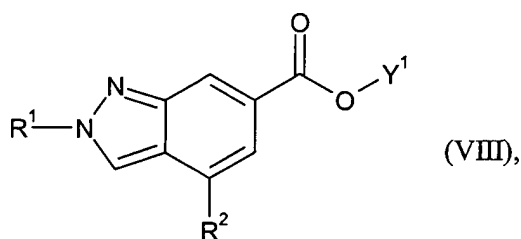
[0058] Die Umsetzung der zweiten Stufe nach Verfahren [C] erfolgt im Allgemeinen in reinem Phosphit, Phosphonit oder Phosphordiamidit, gegebenenfalls unter Zusatz eines inerten Lösungsmittels, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

[0059] Phosphite, Phosphonite und Phosphordiamidite sind beispielsweise Triethylphosphit, Trimethylphosphit, Triisopropylphosphit, Diethylmethylphosphonit, Ethyldiphenylphosphinit oder Ethyl-N-tetraethylphosphordiamidit, bevorzugt ist Triethylphosphit.

[0060] Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Toluol, Benzol oder Xylol.

[0061] Die Verbindungen der Formeln (III), (V) und (VII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

[0062] Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



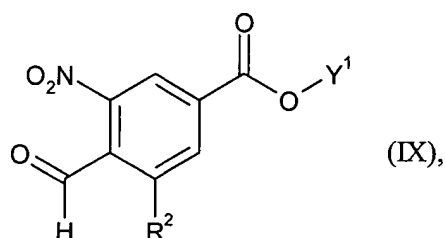
in welcher
R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben, und
Y¹ für Methyl oder Ethyl steht,
mit einer Base umgesetzt werden.

[0063] Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

[0064] Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, bevorzugt ist Lithiumhydroxid.

[0065] Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, oder Gemische von Lösungsmitteln, bevorzugt ist Methanol oder Ethanol.

[0066] Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

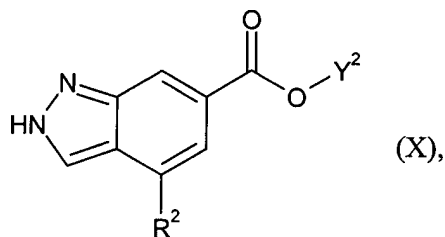


in welcher
R² und Y¹ die oben angegebene Bedeutung haben,
mit Verbindungen der Formel (VII) in einer zweistufigen Reaktion zunächst mit Orthoameisensäuretrimethylester unter Bildung des Imins und anschließend mit Triethylphosphit umgesetzt werden.

[0067] Die Umsetzung erfolgt nach Verfahren [C].

[0068] Die Verbindungen der Formel (IX) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

[0069] Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



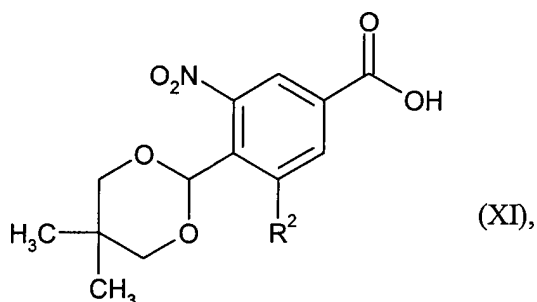
in welcher
 R^2 die oben angegebene Bedeutung hat, und
 Y^2 für Methyl oder Ethyl steht,
 mit Verbindungen der Formel (III) umgesetzt werden.

[0070] Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von Methylaluminoxan, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

[0071] Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Toluol, Benzol, Xylol oder Dichlormethan.

[0072] Die Verbindungen der Formel (X) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

[0073] Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher
 R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,
 mit Verbindungen der Formel (III) umgesetzt werden und anschließend das Acetal mit einer Säure gespalten wird.

[0074] Die Umsetzung mit Verbindungen der Formel (III) erfolgt nach Verfahren [A].

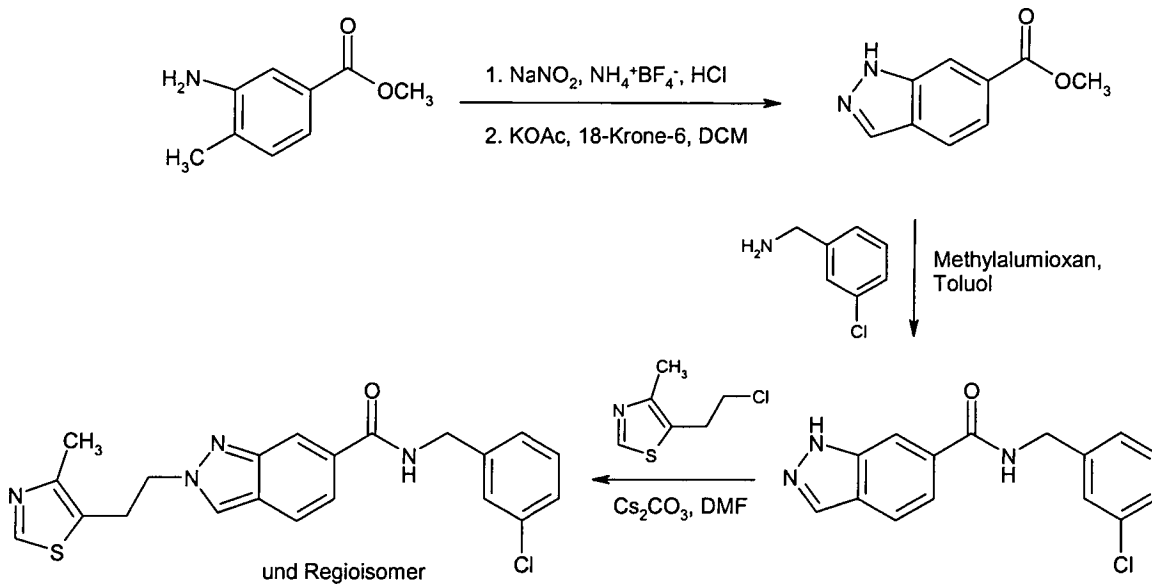
[0075] Die Spaltung des Acetals erfolgt im Allgemeinen in Gegenwart einer Säure, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck.

[0076] Säuren sind beispielsweise Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure, bevorzugt ist ein Gemisch aus Schwefelsäure und Trifluoressigsäure.

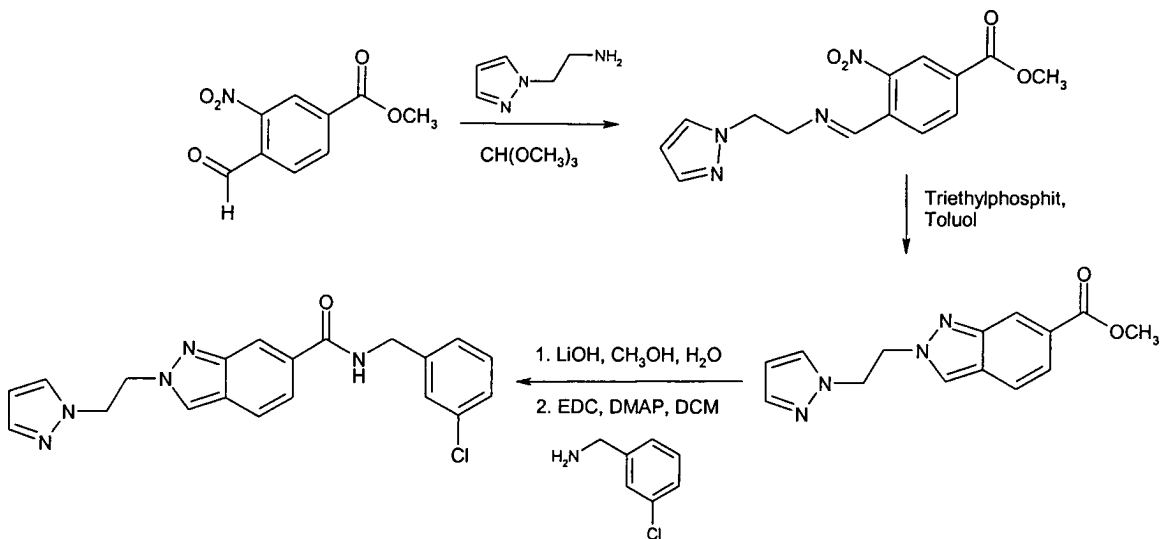
[0077] Die Verbindungen der Formel (XI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

[0078] Die Herstellung der Ausgangsverbindungen und der Verbindungen der Formel (I) kann durch die folgenden Syntheschemata verdeutlicht werden.

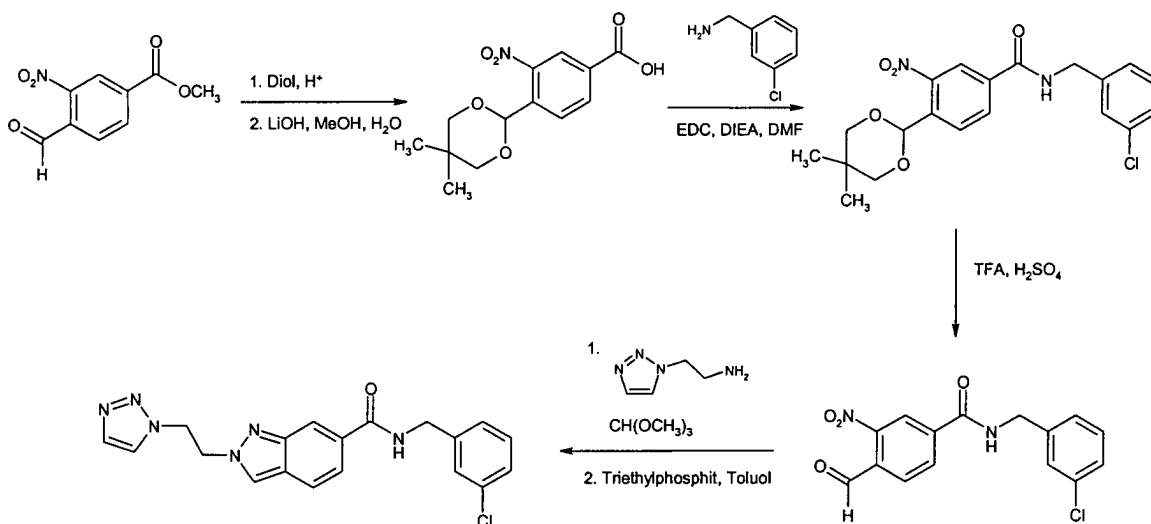
Schema 1:



Schema 2:



Schema 3:



[0079] Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum. Es handelt sich dabei um Verbindungen, die die proteolytische Aktivität der Serinprotease Thrombin beeinflussen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen hemmen die enzymatische Spaltung von Substraten, die eine wesentliche Rolle bei der Aktivierung der Blutgerinnung und der Aggregation von Blutplättchen einnehmen.

[0080] Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

[0081] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen und/oder thromboembolischen Komplikationen.

[0082] Zu den „thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere Erkrankungen wie das akute Koronarsyndrom (ACS), Herzinfarkt mit ST-Segment-Erhöhung (STEMI) und ohne ST-Segment-Erhöhung (non-STEMI), stabile Angina Pectoris, instabile Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach Koronarinterventionen wie Angioplastie, Stentimplantation oder aortokoronarem Bypass, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien, venöse Thrombosen, insbesondere in tiefen Beinvenen und Nierenvenen, transitorische ischämische Attacken sowie thrombotischer und thromboembolischer Hirnschlag.

[0083] Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich daher auch zur Prävention und Behandlung von kardiogenen Thromboembolien, wie beispielsweise Hirn-Ischämien, Schlaganfall und systemischen Thromboembolien und Ischämien, bei Patienten mit akuten, intermittierenden oder persistierenden Herzarrhythmien, wie beispielsweise Vorhofflimmern, und solchen, die sich einer Kardioversion unterziehen, ferner bei Patienten mit Herzklappen-Erkrankungen oder mit künstlichen Herzklappen. Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

[0084] Thromboembolische Komplikationen treten ferner auf bei mikroangiopathischen hämolytischen Anämien, extrakorporalen Blutkreisläufen, wie Hämodialyse, sowie Herzklappenprothesen.

[0085] Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Beeinflussung der Wundheilung, für die Prophylaxe und/oder Behandlung von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen und entzündlichen Erkrankungen wie rheumatische Erkrankungen des Bewegungsapparats, koronaren Herzkrankheiten, von Herzinsuffizienz, von Bluthochdruck, von entzündlichen Erkrankungen, wie z.B. Asthma, entzündlichen Lungenerkrankungen, Glomerulonephritis und entzündlichen Darmerkrankungen in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung. Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Inhibition des Tumorwachstums und der Metastasenbildung, bei Mikroangiopathien, altersbedingter Makula-Degeneration, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie und anderen mikrovaskulären Erkrankungen sowie zur Prävention und Behandlung thromboembolischer Komplikationen, wie beispielsweise venöser Thromboembolien, bei Tumorpatienten, insbesondere solchen, die sich größeren chirurgischen Eingriffen oder einer Chemo- oder Radiotherapie unterziehen, eingesetzt werden.

[0086] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagulation ex vivo eingesetzt werden, z.B. zur Konservierung von Blut- und Plasmaprodukten, zur Reinigung/Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten, zur Beschichtung künstlicher Oberflächen von in vivo oder ex vivo eingesetzten medizinischen Hilfsmitteln und Geräten oder bei biologischen Proben, die Blutplättchen enthalten.

[0087] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

[0088] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

[0089] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung.

[0090] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe.

[0091] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Blutplättchen enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge der erfindungsgemäßen Verbindung zugegeben wird.

[0092] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

[0093] Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

[0094] Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

[0095] Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

[0096] Bevorzugt ist die orale Applikation.

[0097] Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

[0098] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

[0099] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren inerten nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

[0100] Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg je 24 Stunden zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 100 mg je 24 Stunden.

[0101] Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

[0102] Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Ge-

wichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10% w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

A) Beispiele

Abkürzungen:

abs.	absolut
Boc	tert-Butoxycarbonyl
CDCl ₃	Deuteriochloroform
CO ₂	Kohlendioxid
d	Tag
DCM	Dichlormethan
DIEA	N,N-Diisopropylethylamin
DMAP	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMS	O Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
EDC	N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid × HCl
eq.	Äquivalent
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
ges.	gesättigt
h	Stunde
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol × H ₂ O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
min.	Minuten
MS	Massenspektrometrie
MW	Molekulargewicht [g/mol]
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PyB	OP 1-Benzotriazolyl-oxo-tripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
TBTU	(Benzotriazol-1-yl-oxo)bisdimethylaminomethylumfluoroborat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

LC-MS Methoden:

Methode 1: Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2 µ Hydro-RP Mercury 20 mm × 4 mm; Eluent A: 11 Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2: Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 µ Hydro-RP Mercury 20 mm × 4 mm; Eluent A: 11 Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 3: Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm × 4.6 mm; Eluent A: Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure/l; Eluent B: Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure/l; Gradient: 0.0 min 10%B → 7.0 min 95%B → 9.0 min 95%B; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 7.0 min 2.0 ml/min → 9.0 min 2.0 ml/min; Ofen: 35°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4: Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2 µ Hydro-RP Mercury 20 mm × 4 mm; Eluent A: 11 Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5: Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm \times 3.00 mm; Eluent A: 11 Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A \rightarrow 2.5 min 30%A \rightarrow 3.0 min 5%A \rightarrow 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6: Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm \times 4 mm; Eluent A: 11 Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A \rightarrow 0.2 min 100%A \rightarrow 2.9 min 30%A \rightarrow 3.1 min 10%A \rightarrow 5.5 min 10%A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

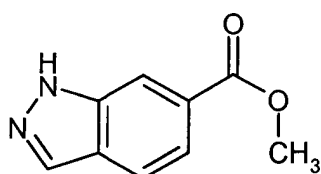
[0103] Enantiomerentrennung: Die Enantiomerentrennung entsprechender Ausführungsbeispiele kann erreicht werden unter Verwendung einer Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ M 250 mm \times 20 mm Säule mit einem Laufmittelgemisch aus iso-Hexan und Ethanol und Diethylamin Zusatz.

Ausgangsverbindungen

[0104]

Beispiel 1A

Methyl-1H-indazol-6-carboxylat



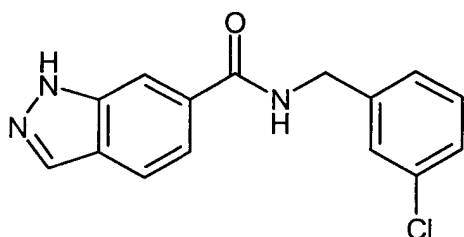
[0105] In einem 500 ml Dreihalskolben mit mechanischem Rührer werden 20 g (121 mmol) 3-Amino-4-methylbenzoesäuremethylester, 17.14 g Ammoniumtetrafluoroborat und 217 ml Wasser auf 0°C gekühlt und dann werden 24.6 ml konzentrierte Salzsäure dazugetropft. Anschließend wird eine Lösung von 8.35 g (121.1 mmol) Natriumnitrit in 21.7 ml Wasser innerhalb von 20 min zugetropft und 40 min bei 3°C nachgerührt. Es wird über eine Fritte abgesaugt und der Filterkuchen mit Methanol (100 ml) verrührt, getrocknet und danach mit Methyl-tert.-butylether verrührt und ebenfalls getrocknet. Nach Trocknen am Vakuum erhält man 26.99 g (84% d. Th.) des Diazoniumtetrafluoroboratsalzes, das ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt wird. Zur Herstellung des entsprechenden Indazolderivates werden in einem 1 l Rundkolben 26.99 g des Diazoniumsalzes (102.2 mmol) in 500 ml Dichlormethan suspendiert und bei RT 1.43 g (5.4 mmol) 18-Krone-6-Ether und 22.8 g (232.1 mmol) Kaliumacetat zugegeben und 3 h bei RT gerührt. Zu der Suspension werden 100 ml Wasser gegeben, die Dichlormethan-Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Man chromatographiert an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester und erhält 17.54 g (97 % d. Th.) des Produktes als Feststoff.

LCMS (Methode 1): $R_t = 1.41$ min. ($m/z = 177$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13.95$ (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 3.90 (s, 3H).

Beispiel 2A

N-(3-Chlorbenzyl)-1H-indazol-6-carboxamid



[0106] 2.95 g (16.76 mmol) Methyl-1H-indazol-6-carboxylat (Beispiel 1A) und 2.61 g (18.44 mmol) 3-Chlorbenzylamin werden in einem Gemisch aus 54 ml Dichlormethan und 54 ml Toluol vorgelegt. Langsam wird eine 10%ige Lösung von Methylaluminumoxan in Toluol zugetropft. Es findet eine exotherme Reaktion statt. Man lässt für 16 h bei RT rühren und gibt dann ein weiteres Äquivalent 3-Chlorbenzylamin zu und lässt bei 40°C für wei-

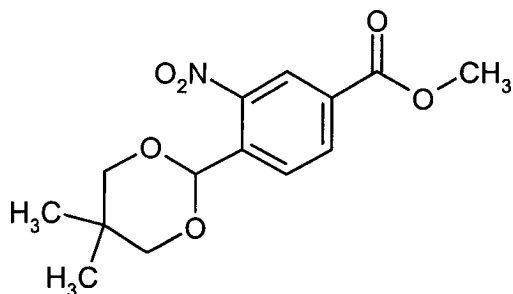
tere 16 h rühren. Man gießt den Rohansatz auf ein Gemisch aus Eis/2N Salzsäure und extrahiert bei pH 4 mit Essigsäureethylester. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 4.36 g (83% d. Th.) des Produktes als Feststoff.

LCMS (Methode 4): $R_t = 2.08$ min. ($m/z = 286$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13.36$ (s, 1H), 9.18 (t, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.25-7.41 (m, 4H), 4.51 (d, 2H).

Beispiel 3A

Methyl 4-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-3-nitrobenzoat



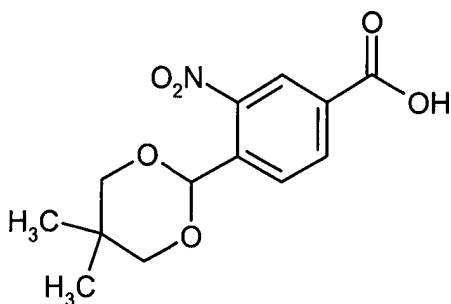
[0107] In 300 ml Toluol werden 7 g (33.5 mmol) Methyl-4-formyl-3-nitrobenzoat, 69.7 g (0.67 mol) 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol und 576 mg (3.35 mmol) 4-Toluolsulfonsäure für 18 h am Wasserabscheider erhitzt. Das Lösungsmittel wird reduziert, mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt und dann dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels der erhaltene Feststoff ohne weitere Reinigung eingesetzt.

MS (DCI, NH₃): $m/z = 313$ (M+NH₄)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.35$ (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (s, 4H), 1.13 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

Beispiel 4A

4-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-3-nitrobenzoesäure



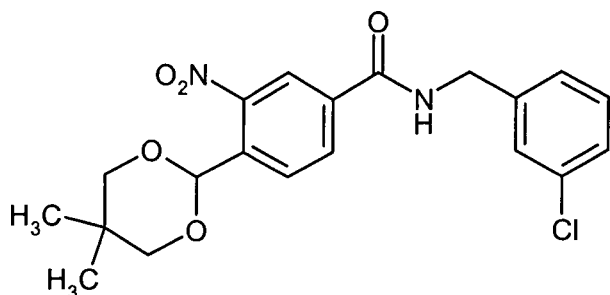
[0108] In einem Gemisch aus 180 ml Methanol und 60 ml Wasser werden 9.88 g (33.47 mmol) des Esters aus Beispiel 3A gelöst, 3.27 g (0.134 mol) Lithiumhydroxid zugegeben und für 16 h bei RT gerührt. Man stellt mit Salzsäure einen pH 6 ein und extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels der erhaltene Feststoff (9.4 g, 99% d. Th.) ohne weitere Reinigung umgesetzt.

LCMS (Methode 4): $R_t = 2.28$ min. ($m/z = 282$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.23$ (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.38 (s, 1H, breit), 5.89 (s, 1H), 3.67 (s, 4H), 1.14 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

Beispiel 5A

N-(3-Chlorbenzyl)-4-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-3-nitrobenzamid



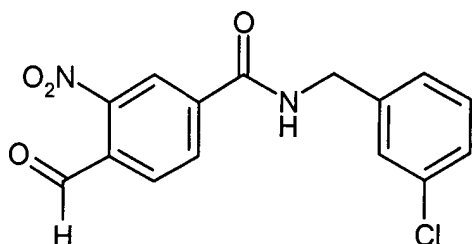
[0109] In 250 ml Dichlormethan und 30 ml DMF werden 12 g (42.66 mmol) der Säure aus Beispiel 4A vorgelegt, 7.82 g (64 mmol) DMAP, 16.54 g (128 mmol) DIEA, 16.36 g (85.33 mmol) EDC und schließlich 6.65 g (46.93 mmol) 3-Chlorbenzylamin zugegeben und für 16 h bei RT gerührt. Man gibt Wasser zu und extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels der erhaltene Feststoff an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Ethanol). Man erhält 9.3 g (54% d. Th.) des Produktes als Feststoff.

LCMS (Methode 4): $R_t = 2.63$ min. ($m/z = 405$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.39$ (t, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.28-7.41 (m, 4H), 5.92 (s, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.69 (s, 4H), 1.14 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

Beispiel 6A

N-(3-Chlorbenzyl)-4-formyl-3-nitrobenzamid



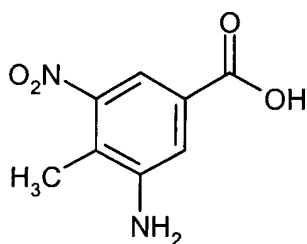
[0110] In einem Gemisch aus 115 ml Trifluoressigsäure und 42 ml 10%iger Schwefelsäure werden 4.21 g (8.53 mmol) des Acetals aus Beispiel 5A vorgelegt und 4 h bei RT gerührt. Die Mischung wird auf Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und dann vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 3.2 g (85% d. Th.) des Aldehydes.

LCMS (Methode 4): $R_t = 2.15$ min. ($m/z = 319$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.30$ (s, 1H), 9.55 (t, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.29-7.43 (m, 4H), 4.53 (d, 2H).

Beispiel 7A

3-Amino-4-methyl-5-nitrobenzoesäure



[0111] In einem Gemisch aus 500 ml Methanol und 125 ml Wasser werden 20 g (88.44 mmol) 4-Methyl-3,5-dinitro-benzoesäure suspendiert und portionsweise 53.1 g (265.3 mmol) Natriumdithionit zugegeben. Anschlie-

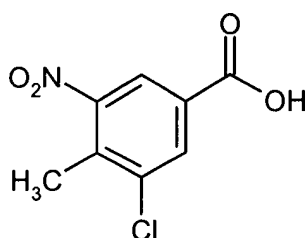
ßend wird für 16 h bei RT gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt. Von dem Filtrat wird das Methanol abdestilliert und anschließend die wässrige Phase mit Essigsäureethylester fünfmal extrahiert. Die wässrige Phase wird mit ca. 200 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt und für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird viermal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten Essigsäureethylester-Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Man erhält 13.96 g (80% d. Th.) der Säure als Feststoff.

LCMS (Methode 4): $R_t = 1.32$ min. ($m/z = 197$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13.13$ (s, 1H, breit), 7.49 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 2.14 (s, 3H).

Beispiel 8A

3-Chlor-4-methyl-5-nitrobenzoesäure



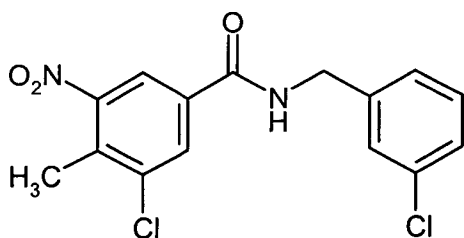
[0112] In 120 ml Acetonitril werden 4.73 g (45.8 mmol) tert.-Butylnitrit und 4.94 g (36.7 mmol) Kupfer(II)-chlorid vorgelegt und portionsweise über 5 min 6 g (30.59 mmol) des Anilins aus Beispiel 7A hinzugefügt. Die Mischung wird 10 min auf 65°C erhitzt und nach dem Abkühlen werden 500 ml 6N Salzsäure zugegeben. Man extrahiert mehrmals mit Essigsäureethylester, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und trocknet mit Magnesiumsulfat. Man erhält nach Entfernen des Lösungsmittels 5.9 g (79% d. Th.) des Chloraromaten als Feststoff, der ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

MS (ES⁻): $m/z = 214$ (M-H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13.82$ (s, 1H, breit), 8.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 2.54 (s, 3H).

Beispiel 9A

3-Chlor-N-(3-chlorbenzyl)-4-methyl-5-nitrobenzamid



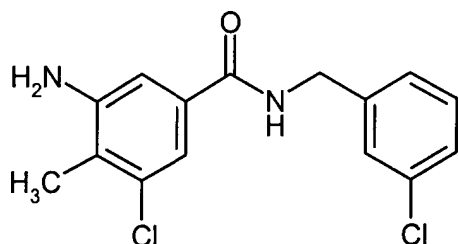
[0113] 7 g (32.47 mmol) der Säure aus Beispiel 8A werden in 340 ml Dichlormethan suspendiert und 5.98 g (42.21 mmol) 3-Chlorbenzylamin, 5.95 g (48.7 mmol) DMAP, 12.59 g (97.41 mmol) DIEA und 12.45 g (64.94 mmol) EDC werden zugegeben. Man rührt die Suspension für 15 h bei RT. Man gibt 2M Salzsäure zu und extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 10.57 g (74% d. Th.) des Produktes als Feststoff, der ohne weitere Aufreinigung eingesetzt wird.

LCMS (Methode 4): $R_t = 2.54$ min. ($m/z = 339$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.41$ (t, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.27-7.42 (m, 4H), 4.50 (d, 2H), 2.54 (s, 3H).

Beispiel 10A

3-Amino-5-chlor-N-(3-chlorbenzyl)-4-methylbenzamid



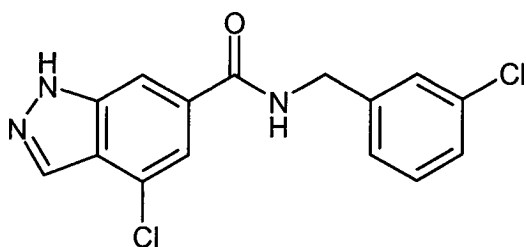
[0114] In 260 ml Ethanol werden 10.4 g (30.66 mmol) der Nitroverbindung aus Beispiel 9A gelöst und 23.56 g (122.65 mmol) Zinn(II)-chlorid zugegeben. Man erhitzt für 16 h unter Rückfluss, kühlt ab, fügt Essigsäureethylester zu und stellt mit 20%iger Natronlauge basisch. Der Niederschlag wird abgesaugt, mehrmals mit Essigsäureethylester nachgewaschen und die vereinigten organischen Phasen werden eingedampft. Nach Chromatographie mit Cyclohexan/Essigsäureethylester an Kieselgel erhält man 6.48 g (68% d. Th.) des Anilins als Feststoff.

LCMS (Methode 4): $R_t = 2.14$ min. ($m/z = 309$ ($M+H$)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.92$ (t, 1H), 7.22-7.39 (m, 4H), 7.11 (d, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 2.14 (s, 3H).

Beispiel 11A

4-Chlor-N-(3-chlorbenzyl)-1H-indazol-6-carboxamid



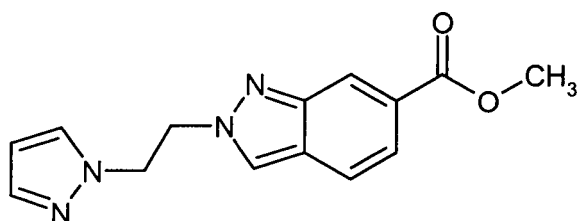
[0115] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1A werden 1 g (3.23 mmol) des Anilins aus Beispiel 10A mit 0.67 g (9.7 mmol) Natriumnitrit in Salzsäure diazotiert und anschließend zum entsprechenden Indazolderivat cyclisiert. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 640 mg (79% d. Th.) Produkt als Feststoff, der aus Acetonitril/Wasser auskristallisiert.

LCMS (Methode 4): $R_t = 2.07$ min. ($m/z = 320$ ($M+H$)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13.77$ (s, 1H), 9.30 (t, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.29-7.41 (m, 4H), 4.51 (d, 2H).

Beispiel 12A

Methyl-2-[2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxylat



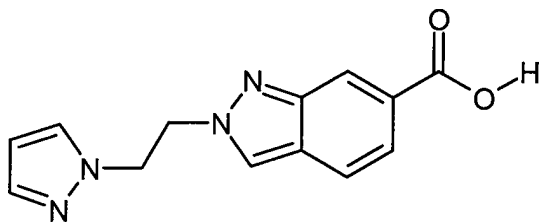
[0116] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 1 g (4.64 mmol) Methyl-4-formyl-3-nitrobenzoat mit 515.5 mg (4.64 mmol) 2-(1H-Pyrazol-1-yl)ethanamin zum entsprechenden Indazolderivat cyclisiert. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 528 mg (42% d. Th.) Produkt.

MS (DCI, NH₃): $m/z = 271$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.29$ (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.44 (s, 2H), 6.12 (t, 1H), 4.92 (t, 2H), 4.72 (t, 2H), 3.88 (s, 3H).

Beispiel 13A

2-[2-(1H-Pyrazol-1-yl)ethyl]-2H-indazol-6-carbonsäure



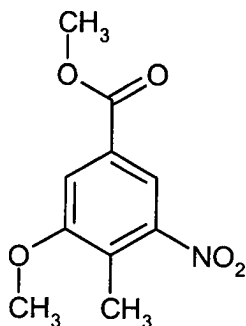
[0117] In einem Gemisch aus 60 ml Methanol und 20 ml Wasser werden 528 mg (1.95 mmol) des Esters aus Beispiel 12A gelöst und 140 mg (5.86 mol) Lithiumhydroxid zugegeben und für 3 h bei 50°C gerührt. Man stellt mit Salzsäure einen pH 6 ein und extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels der erhaltene Feststoff (468 mg, 92% d. Th.) ohne weitere Reinigung umgesetzt.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1.42$ min. ($m/z = 257.2$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.89$ (s, breit, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (s, 2H), 6.12 (t, 1H), 4.91 (t, 2H), 4.72 (t, 2H).

Beispiel 14A

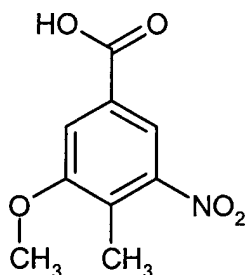
Methyl-3-methoxy-4-methyl-5-nitrobenzoat



Zur Herstellung des Esters siehe: M. Harris, et al., J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 437.

Beispiel 15A

3-Methoxy-4-methyl-5-nitrobenzoesäure



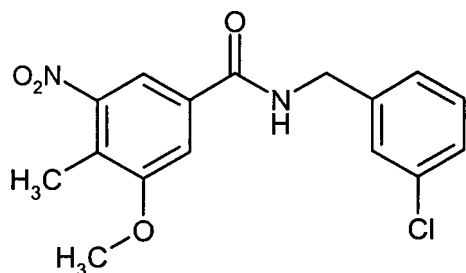
[0118] In einem Gemisch aus 30 ml Methanol und 10 ml Wasser werden 1.63 g (7.25 mmol) Methyl-3-methoxy-4-methyl-5-nitrobenzoat (Beispiel 14A) gelöst und 708.8 mg (29 mmol) Lithiumhydroxid zugegeben. Man rührt für 16 h bei RT, stellt dann mit 2N Salzsäure sauer und extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und anschließend vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 1.49 g Produkt (86% d. Th.) als Feststoff.

LCMS (Methode 2): $R_t = 2.00$ min. ($m/z = 210$ (M-H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13.56$ (s, 1H, breit), 7.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

Beispiel 16A

N-(3-Chlorbenzyl)-3-methoxy-4-methyl-5-nitrobenzamid

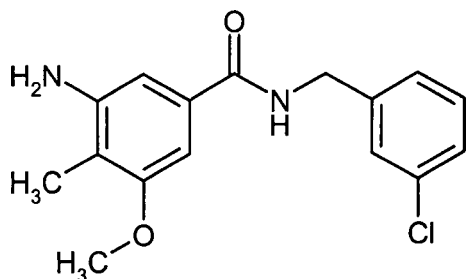


[0119] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 9A werden 1.47 g (6.96 mmol) der Säure aus Beispiel 15A mit 1.08 g (7.66 mmol) 3-Chlorbenzylamin zum entsprechenden Amid umgesetzt. Man erhält nach Aufarbeitung 2.12 g (73% d. Th.) Produkt als Feststoff.

LCMS (Methode 2): $R_t = 2.61$ min. ($m/z = 333$ (M-H)⁺)

Beispiel 17A

3-Amino-N-(3-chlorbenzyl)-5-methoxy-4-methylbenzamid



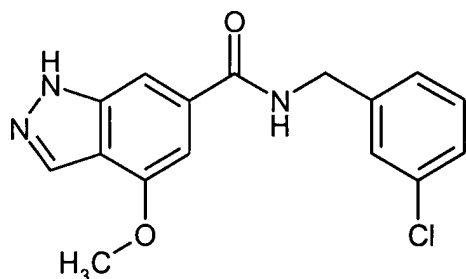
[0120] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 10A werden 2.12 g (6.33 mmol) der Nitroverbindung aus Beispiel 16A mit 4.8 g (25.3 mmol) Zinn(II)chlorid zum entsprechenden Anilinderivat reduziert. Man erhält nach Reinigung über Kieselgel 1.56 g (81% d. Th.) Produkt als Harz.

LCMS (Methode 2): $R_t = 2.07$ min. ($m/z = 305$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.87$ (t, 1H), 7.20-7.40 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.44 (d, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

Beispiel 18A

N-(3-Chlorbenzyl)-4-methoxy-1H-indazol-6-carboxamid



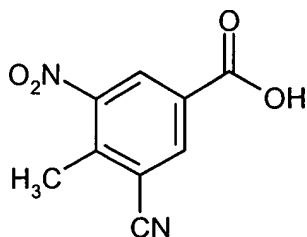
[0121] In 8 ml THF werden 329 mg (1.1 mmol) 3-Amino-N-(3-chlorbenzyl)-5-methoxy-4-methylbenzamid (Beispiel 17A) bei -10°C vorgelegt und nacheinander langsam 0.274 ml (2.16 mmol) Bortrifluorid-Etherat und 0.19 g (1.62 mmol) Isoamylnitrit, gelöst in 0.7 ml THF, dazugetropft. Dann wird 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Man gibt Diethylether zu, lässt 15 min rühren und saugt den Niederschlag ab. Dieser wird in 9 ml Dichlormethan aufgenommen und es werden 0.015 g (0.057 mmol) 18-Krone-6-Ether und 0.241 g (2.45 mmol) Kaliumacetat zugegeben. Man lässt 15 h bei RT rühren und erhält nach Reinigung über präp. HPLC 65 mg (18% d. Th.) Produkt als Feststoff.

LCMS (Methode 2): $R_t = 2.06$ min. ($m/z = 314$ (M-H)⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.43 (s, 1H), 9.18 (t, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.25-7.41 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 4.51 (d, 2H), 3.97 (s, 3H).

Beispiel 19A

3-Cyano-4-methyl-5-nitrobenzoesäure



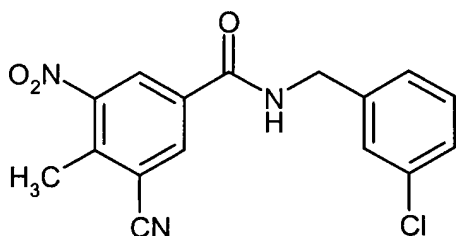
[0122] 1.1 g (12.24 mmol) Kupfercyanid werden in 9 ml Wasser suspendiert und 1.7 g (34.67 mmol) Natriumcyanid zugegeben und bei 40°C für 30 min gerührt. Zu einer Suspension von 2 g (10.20 mmol) 3-Amino-4-methyl-5-nitrobenzoesäure (Beispiel 7A) in 18.5 ml Wasser und 3 ml konz. Salzsäure wird bei 0°C unter rühren langsam eine Lösung von 0.89 g (12.95 mmol) Natriumnitrit in 2.8 ml Wasser getropft, wobei die Temperatur unter 5°C gehalten wird. Anschließend wird diese Lösung in einen mit Eiswasser gekühlten Tropftrichter gefüllt und langsam zu der Natriumcyanid/Kupfercyanid-Lösung getropft. Man lässt 4 h bei RT rühren (Gasentwicklung). Man extrahiert mehrmals mit Essigsäureethylester, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und trocknet mit Magnesiumsulfat. Man erhält nach Entfernen des Lösungsmittels 1.75 g (69% d. Th.) der Titelverbindung als Feststoff, der ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

MS (ES⁻): m/z = 205 (M-H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 14.01 (s, 1H, breit), 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 2.71 (s, 3H).

Beispiel 20A

N-(3-Chlorbenzyl)-3-cyano-4-methyl-5-nitrobenzamid



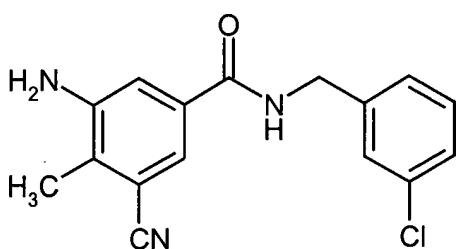
[0123] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 9A werden 1.73 g (8.392 mmol) der Säure aus Beispiel 19A mit 1.31 g (9.231 mmol) 3-Chlorbenzylamin zum entsprechenden Amid umgesetzt. Man erhält nach Aufarbeitung 2.76 g Produkt (76% d. Th.) als Feststoff.

LCMS (Methode 4): R_t = 2.31 min. (m/z = 330 (M+H)⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.47 (t, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.27-7.43 (m, 4H), 4.51 (d, 2H), 2.71 (s, 3H).

Beispiel 21A

3-Amino-N-(3-chlorbenzyl)-5-cyano-4-methylbenzamid



[0124] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 10A werden 1.38 g (4.185 mmol) der Nitroverbindung (Beispiel 20A) mit 3.17 g (16.74 mmol) Zinn(II)chlorid zum entsprechenden Anilinderivat reduziert. Man

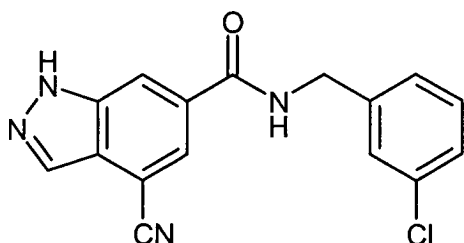
erhält nach Reinigung über Kieselgel 1.13 g (90% d. Th.) als Feststoff.

LCMS (Methode 2): $R_t = 2.15$ min. ($m/z = 300$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.03$ (t, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23-7.38 (m, 4H), 5.65 (s, 2H), 4.43 (d, 2H), 2.26 (s, 3H).

Beispiel 22A

N-(3-Chlorbenzyl)-4-cyano-1H-indazol-6-carboxamid



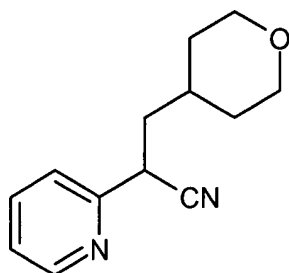
[0125] Analog der Herstellung von Beispiel 18A werden 170 mg (21% d. Th.) des Indazolderivates ausgehend von 0.5 g (1.668 mmol) 3-Amino-N-(3-chlorbenzyl)-5-cyano-4-methylbenzamid (Beispiel 21A) als Feststoff isoliert.

LCMS (Methode 2): $R_t = 2.10$ min. ($m/z = 309$ (M-H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 14.04$ (s, 1H), 9.39 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.28-7.43 (m, 4H), 4.53 (d, 2H).

Beispiel 23A

2-Pyridin-2-yl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propannitril



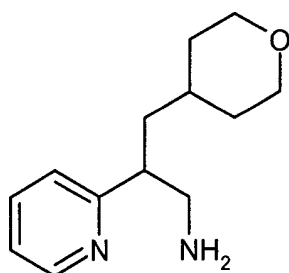
[0126] 750 mg (6.35 mmol) 2-Pyridylactonitril und 69.13 mg (0.254 mmol) Benzyltriethylammoniumbromid werden in 10 ml 25%iger Natronlauge vorgelegt, dann werden 1.35 g (7.56 mmol) 4-(Brommethyl)tetrahydro-2H-pyran zugegeben, und es wird 15 h bei RT gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und Extraktion mit Essigsäureethylester wird das Rohprodukt durch präp HPLC gereinigt. Man erhält 401 mg (29% d. Th.) des Produktes als Öl.

LCMS (Methode 6): $R_t = 1.57$ min. ($m/z = 217$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.59$ (d, 1H), 7.85 (dt, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 1H), 1.77-1.86 (m, 1H), 1.52-1.70 (m, 3H), 1.14-1.27 (m, 2H).

Beispiel 24A

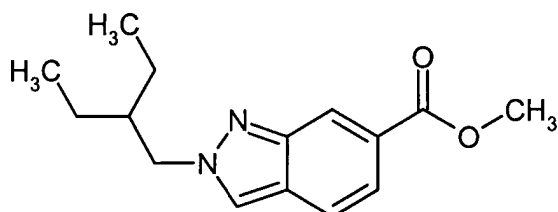
2-Pyridin-2-yl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propan-1-amin



[0127] 400 mg (1.85 mmol) 2-Pyridin-2-yl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propannitril (Beispiel 23A) werden in 15 ml Methanol gelöst und bei 0°C werden 880 mg (3.70 mmol) Kobalt-(II)chlorid Hexahydrat und anschließend 749 mg (19.79 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Man rührt 30 min bei 0°C und lässt dann auf RT kommen. Nach ca. 1 h gibt man 2N Salzsäure zu bis sich der Niederschlag gelöst hat und stellt dann mit konz. Ammoniaklösung basisch. Man filtriert vom Niederschlag ab. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 317 mg (78% d. Th.) Produkt als Feststoff, der ohne weitere Aufreinigung eingesetzt wird.
LCMS (Methode 6): $R_t = 2.13$ min. ($m/z = 221$ (M+H)⁺)

Beispiel 25A

Methyl-2-(2-ethylbutyl)-2H-indazol-6-carboxylat



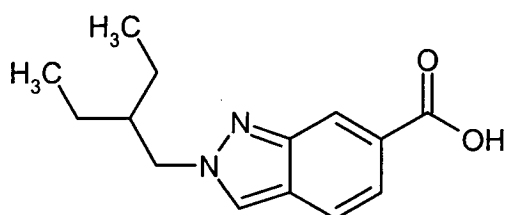
[0128] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 wird aus Methyl-4-formyl-3-nitrobenzoat mit 2-Ethylbutan-1-amin das entsprechende Indazolderivat hergestellt.

LCMS (Methode 1): $R_t = 2.65$ min. ($m/z = 261$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.51$ (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 4.38 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.98 (pent, 1H), 1.24 (pent, 4H), 0.86 (t, 6H).

Beispiel 26A

2-(2-Ethylbutyl)-2H-indazol-6-carbonsäure



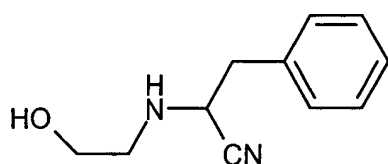
[0129] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 4A wird der Ester aus Beispiel 25A verseift. Man erhält das Produkt in einer Ausbeute von 95% d. Th. als Feststoff.

LCMS (Methode 1): $R_t = 2.23$ min. ($m/z = 247$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.85$ (s, 1H, breit), 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.37 (d, 2H), 1.98 (pent, 1H), 1.24 (pent, 4H), 0.86 (t, 6H).

Beispiel 27A

2-[(2-Hydroxyethyl)amino]-3-phenylpropannitril

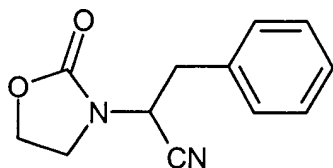


[0130] 1000 mg (8.32 mmol) Phenylacetaldehyd werden in 35 ml Dichlormethan vorgelegt, 533.8 mg (8.74 mmol) 2-Aminoethanol und 1 g 4A Molsieb werden zugegeben. Man rührt bei RT für 1.5 h. Dann werden 982.6 mg (9.9 mmol) Trimethylsilylcyanid zugetropft und bei RT für 48 h gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand roh weiter eingesetzt.

LCMS (Methode 5): $R_t = 1.16$ min. ($m/z = 191$ (M+H)⁺)

Beispiel 28A

3-(2-Amino-1-benzylethyl)-1,3-oxazolidin-2-on



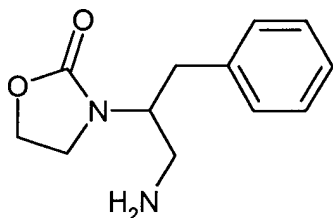
[0131] 1583 mg (8.32 mmol) 2-[(2-Hydroxyethyl)amino]-3-phenylpropionitril und 2024 mg (12.49 mmol) 1,1'-Carbonylbis(1H-imidazol) werden zusammen mit 102 mg (0.832 mmol) DMAP in 30 ml Acetonitril gelöst und für 16 h auf 60°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt. Man erhält 123.8 mg (7% d. Th.) Produkt.

LCMS (Methode 6): $R_t = 3.08$ min. ($m/z = 217$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.25-7.37$ (m, 5H), 5.13 (dd, 1H), 4.37 (sext, 1H), 4.25 (dd, 1H), 3.72 (sext, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.13-3.27 (m, 2H).

Beispiel 29A

3-(2-Amino-1-benzylethyl)-1,3-oxazolidin-2-on



[0132] 120 mg (0.56 mmol) 3-(2-Amino-1-benzylethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Beispiel 28A) werden in 5 ml Methanol gelöst und bei 0°C werden 264 mg (1.11 mmol) Kobalt(II)chlorid Hexahydrat und anschließend 214.1 mg (5.66 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Man rührt 30 min bei 0°C und lässt dann auf RT kommen. Nach ca. 1 h gibt man 1N Salzsäure zu bis sich der Niederschlag gelöst hat und stellt dann mit konz. Ammoniaklösung basisch. Man filtriert vom Niederschlag ab. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 106.8 mg (84% d. Th.) Produkt.

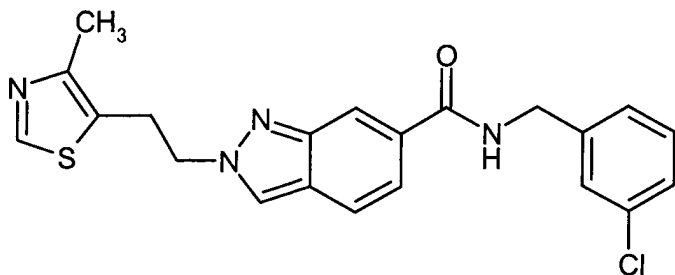
LCMS (Methode 6): $R_t = 2.30$ min. ($m/z = 221$ (M+H)⁺)

Ausführungsbeispiele

[0133]

Beispiel 1

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



[0134] In 4 ml DMF werden 150 mg (0.48 mmol) des Indazols aus Beispiel 2A vorgelegt und nacheinander 233 mg (0.72 mmol) Cäsiumcarbonat, 116 mg (0.72 mmol) 5-(2-Chlorethyl)-4-methyl-1,3-thiazol und eine katalytische Menge Kaliumiodid zugegeben. Man erhitzt unter Argon für 16 h bei 50°C und reinigt das Rohgemisch, welches zwei N-alkylierte Regioisomere im Verhältnis ca. 2.5:1 enthält, mittels präp. HPLC. Die gewünschte Verbindung ist das in geringeren Mengen entstehende Isomer. Man erhält 16 mg (8% d. Th.) des

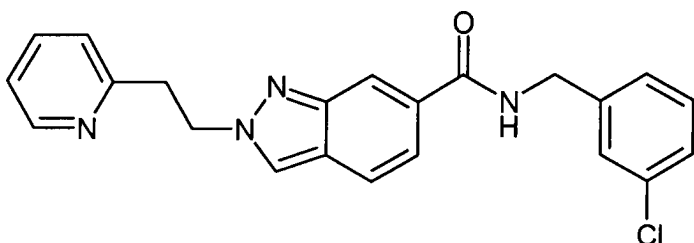
Indazols als Harz.

MS (ESIpos): $m/z = 353 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 12.92$ (s, 1H, breit), 10.66 (s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.73 (dd, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.20 (t, 2H).

Beispiel 2

N-(3-Chlorbenzyl)-2-(2-pyridin-2-ylethyl)-2H-indazol-6-carboxamid



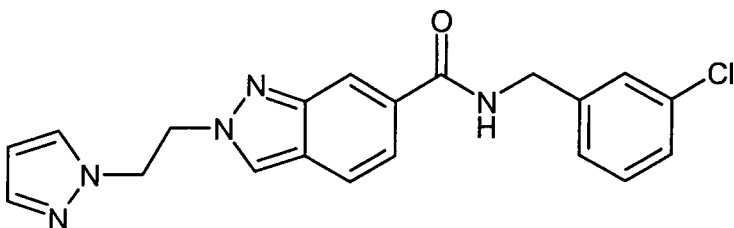
[0135] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1 werden 150 mg (0.51 mmol) des Indazols aus Beispiel 2A mit 109.3 mg (0.772 mmol) 2-(2-Chlorethyl)pyridin zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 6 mg (3% d. Th.) Produkt als Harz.

MS ($\text{DCI}(\text{NH}_3)$): $m/z = 391 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.11$ (t, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.65 (dt, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.28-7.41 (m, 4H), 7.17-7.25 (m, 2H), 4.88 (t, 2H), 4.49 (d, 2H), 3.44 (t, 2H).

Beispiel 3

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



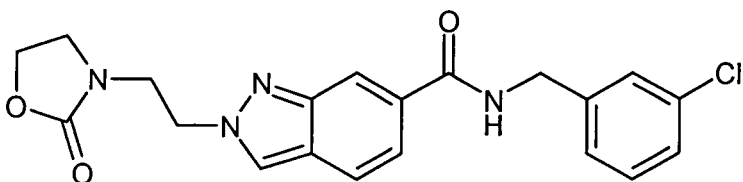
[0136] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1 werden 500 mg (1.52 mmol) des Indazols aus Beispiel 2A mit 399.7 mg (2.28 mmol) 1-(2-Bromethyl)-1H-pyrazol bei RT 16 h gerührt und zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 152.8 mg (25% d. Th.) Produkt als Feststoff.

LCMS (Methode 1): $R_t = 2.15$ min. ($m/z = 380 (M+H)^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.11$ (t, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.27-7.45 (m, 6H), 6.11 (s, 1H), 4.90 (t, 2H), 4.72 (t, 2H), 4.50 (d, 2H).

Beispiel 4

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



[0137] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1 werden 250 mg (0.79 mmol) des Indazols aus Beispiel 2A mit 179 mg (1.19 mmol) 3-(2-Chlorethyl)-1,3-oxazolidin-2-on bei RT 16 h gerührt und zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 72.6 mg (22% d. Th.) Produkt als Feststoff.

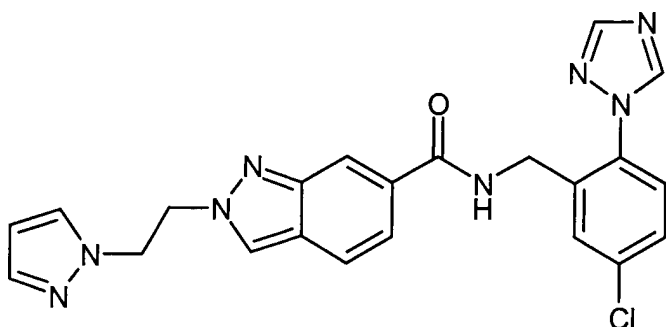
MS ($\text{DCI}(\text{NH}_3)$): $m/z = 399 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.14$ (t, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.28-7.41

(m, 4H), 4.65 (t, 2H), 4.50 (d, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.37 (t, 2H).

Beispiel 5

N-[5-Chlor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzyl]-2-[2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



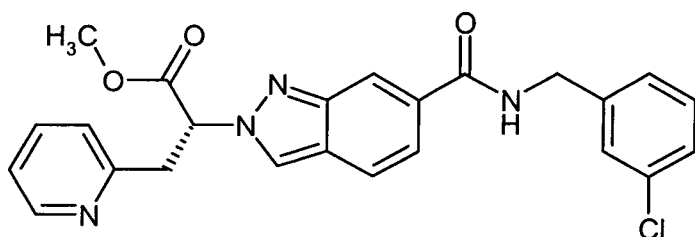
[0138] 40 mg (0.156 mmol) der Carbonsäure aus Beispiel 13A werden in DMF vorgelegt und 44.9 mg (0.23 mmol) EDC und 23.2 mg (0.17 mmol) HOBt zugegeben. Anschließend wird für 2 h bei RT gerührt. Danach werden 76 mg (0.22 mmol) des entsprechenden Benzylamins (J. Med. Chem. 2004, 47, 2995) zugegeben und die Lösung für 16 h bei RT gerührt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 37.7 mg (54% d. Th.) Produkt als Feststoff.

MS (DCI(NH₃)): m/z = 447 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.01 (t, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (s, 3H), 7.43 (t, 3H), 6.11 (s, 1H), 4.90 (t, 2H), 4.72 (t, 2H), 4.41 (d, 2H).

Beispiel 6

Methyl(2R)-2-(6-[[[(3-chlorbenzyl)amino]carbonyl]-2H-indazol-2-yl]-3-pyridin-2-yl)propanoat



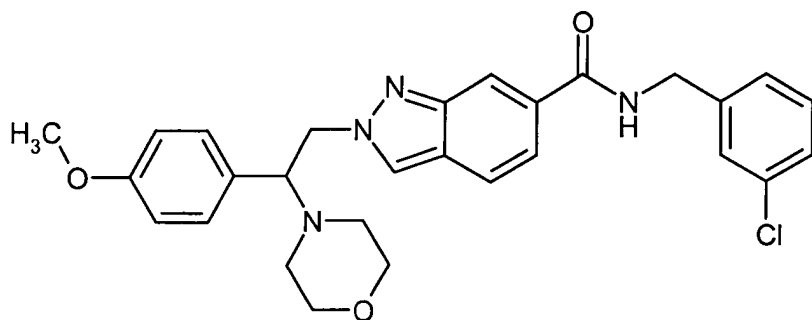
[0139] 119.3 mg (0.47 mmol) des Bis-Hydrochlorid-Salzes von Methyl-3-pyridin-2-yl-L-alanin werden zunächst durch Behandeln mit Amberlyst A-21 in Acetonitril in die freie Base überführt. Diese wird in 2.5 ml Orthoameisensäuretrimethylester gelöst und der Aldehyd aus Beispiel 6A dazugegeben. Man rührt für 16 h bei RT, gibt dann ca. 20 ml Wasser zu und extrahiert dreimal mit Methyl-tert.-butylether. Man wäscht die vereinigten Etherphasen noch zweimal mit Wasser und trocknet die organische Phase mit Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das gebildete Imin in 2 ml Triethylphosphit gelöst und 3 h auf 105°C unter Argon erhitzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 9 mg (5% d. Th.) Produkt als Feststoff.

LCMS (Methode 2): R_t = 2.03 min. (m/z = 449 (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.49 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.44 (t, 1H), 5.96 (dd, 1H), 4.65 (d, 2H), 3.78-3.93 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.3-1.38 (m, 2H).

Beispiel 7

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(4-methoxyphenyl)-2-morpholin-4-ylethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



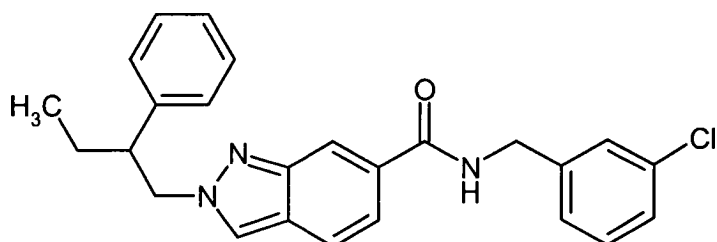
[0140] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 70 mg (0.159 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 48.7 mg (0.21 mmol) 2-(4-Methoxyphenyl)-2-morpholin-4-ylethanamin zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 23.6 mg (30% d. Th.) Produkt als Feststoff.

MS (DCI(NH₃)): m/z = 505.6 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.10 (t, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.25-7.40 (m, 4H), 7.19 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.03 (dd, 1H), 4.79 (dd, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.19 (t, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (t, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.21-2.35 (m, 2H).

Beispiel 8

N-(3-Chlorbenzyl)-2-(2-phenylbutyl)-2H-indazol-6-carboxamid



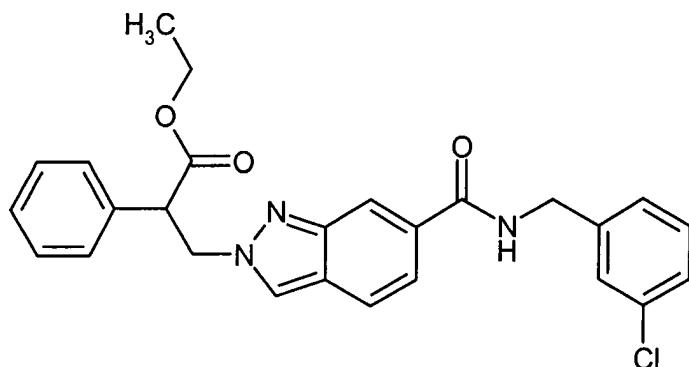
[0141] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1 werden 150 mg (0.48 mmol) des Indazols aus Beispiel 2A mit 203.6 mg (0.955 mmol) [1-(Brom-methyl)propyl]benzol zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung und Trennung der Isomeren über präp. HPLC 11 mg (6% d. Th.) Produkt als Feststoff.

LCMS (Methode 2): R_f = 2.69 min. (m/z = 418 (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.14 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 6H), 7.07 (d, 2H), 6.47 (t, 1H), 4.66 (d, 2H), 4.63 (dd, 1H), 4.49 (dd, 1H), 3.27 (pent, 1H), 1.65-1.78 (m, 2H), 0.83 (t, 3H).

Beispiel 9

Ethyl-3-(6-[[3-chlorbenzyl]amino]carbonyl)-2H-indazol-2-yl)-2-phenylpropanoat



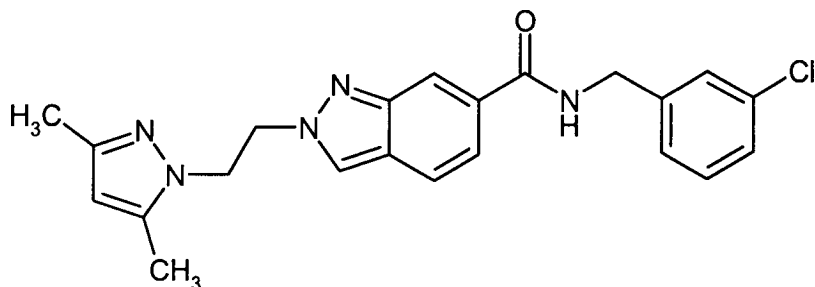
[0142] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 527 mg (1.19 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 300 mg (1.55 mmol) Ethyl-3-amino-2-phenylpropanoat zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 125 mg (23% d. Th.) Produkt als Feststoff.

MS (DCI(NH₃)): m/z = 462.5 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.13 (t, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.21-7.40 (m, 9H), 5.11 (d, 1H), 4.83 (dd, 1H), 4.45-4.55 (m, 3H), 3.96-4.12 (m, 2H), 1.04 (t, 3H).

Beispiel 10

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



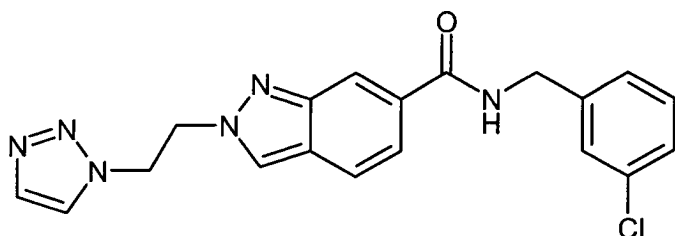
[0143] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1 werden 150 mg (0.48 mmol) des Indazols aus Beispiel 2A mit 113.7 mg (0.72 mmol) 1-(2-Chlorethyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung und Trennung der Isomeren über präp. HPLC 46 mg (23% d. Th.) Produkt als Öl.

LCMS (Methode 1): R_t = 2.24 min. (m/z = 408 (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.12 (t, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.28-7.41 (m, 4H), 5.66 (s, 1H), 4.81 (t, 2H), 4.49 (d, 2H), 4.47 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.71 (s, 3H).

Beispiel 11

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



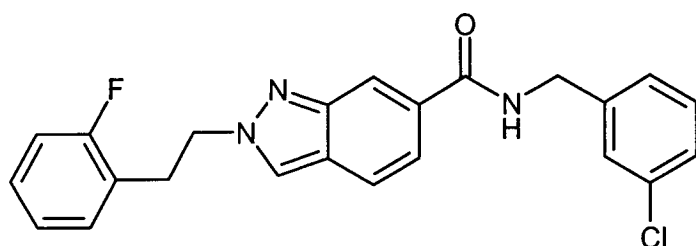
[0144] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 40 mg (1.13 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 14.1 mg (0.126 mmol) 2-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)ethanamin zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 5.2 mg (11% d. Th.) Produkt als Öl.

LCMS (Methode 1): R_t = 2.05 min. (m/z = 381 (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.16 (t, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.27-7.41 (m, 4H), 4.96-5.06 (m, 4H), 4.49 (d, 2H).

Beispiel 12

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



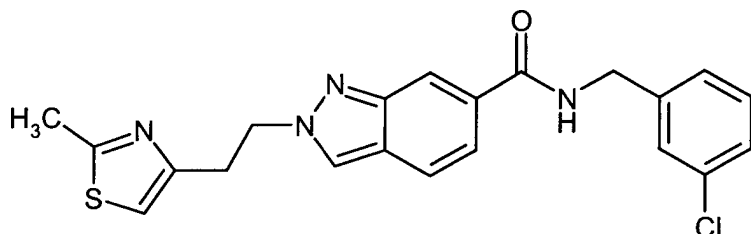
[0145] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 50 mg (0.113 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 20.49 mg (0.147 mmol) 2-(2-Fluorphenyl)ethanamin zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 27.1 mg (59% d. Th.) Produkt.

MS (DCI(NH₃)): m/z = 408.5 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.12 (t, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.35-7.41 (m, 3H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.25 (q, 1H), 7.15 (q, 2H), 7.05 (t, 1H), 4.72 (t, 2H), 4.50 (d, 2H), 3.32 (t, 2H).

Beispiel 13

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



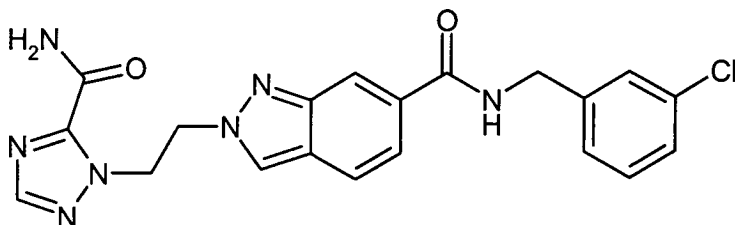
[0146] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 50 mg (0.157 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 28.03 mg (0.157 mmol) des Hydrochlorid-Salzes von 2-(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethanamin zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 3.95 mg (6% d. Th.) Produkt.

LCMS (Methode 1): R_t = 2.35 min. (m/z = 411.7 (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.11 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.28-7.42 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 4.79 (t, 2H), 4.50 (d, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.63 (s, 3H).

Beispiel 14

2-{2-[5-(Aminocarbonyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]ethyl}-N-(3-chlorbenzyl)-2H-indazol-6-carboxamid



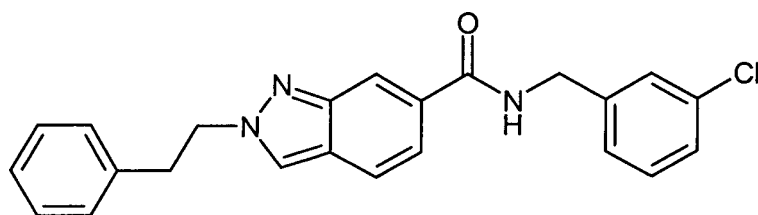
[0147] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1 werden 150 mg (0.48 mmol) des Indazols aus Beispiel 2A mit 166.8 mg (0.955 mmol) 1-(2-Chlorethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamid zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung und Trennung der Isomeren über präp. HPLC 2.29 mg (1% d. Th.) Produkt als Feststoff.

LCMS (Methode 4): R_t = 1.66 min. (m/z = 424.1 (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.1 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.06 (s, 1H, breit), 6.61 (t, 1H), 5.65 (s, 1H, breit), 5.27 (t, 2H), 4.94 (t, 2H), 4.65 (d, 2H).

Beispiel 15

N-(3-Chlorbenzyl)-2-(2-phenylethyl)-2H-indazol-6-carboxamid

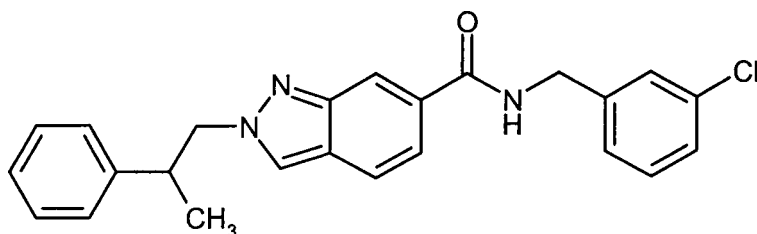


[0148] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1 werden 250 mg (0.76 mmol) des Indazols aus Beispiel 2A mit 211.31 mg (1.14 mmol) (2-Bromethyl)benzol zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man

erhält nach Reinigung und Trennung der Isomeren über präp. HPLC 89 mg (28% d. Th.) Produkt als Feststoff.
 MS (DCI(NH₃)): m/z = 390.4 (M+H)⁺.
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.12 (t, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.14-7.41 (m, 9H), 4.72 (t, 2H), 4.50 (d, 2H), 3.28 (t, 2H).

Beispiel 16

N-(3-Chlorbenzyl)-2-(2-phenylpropyl)-2H-indazol-6-carboxamid



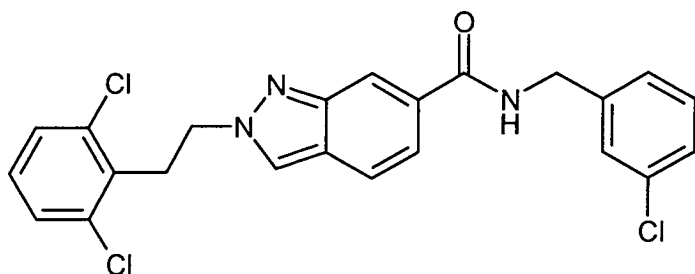
[0149] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1 werden 150 mg (0.48 mmol) des Indazols aus Beispiel 2A mit 142.7 mg (0.72 mmol) (2-Brom-1-methylethyl)benzol zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung und Trennung der Isomeren über präp. HPLC 5.7 mg (3% d. Th.) Produkt als Öl.

LCMS (Methode 1): R_t = 2.66 min. (m/z = 404.2 (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.15 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.20-7.31 (m, 7H), 7.13 (d, 1H), 6.48 (t, 1H), 4.67 (d, 2H), 4.53 (d, 2H), 3.56 (tq, 1H), 1.31 (d, 3H).

Beispiel 17

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(2,6-dichlorphenyl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



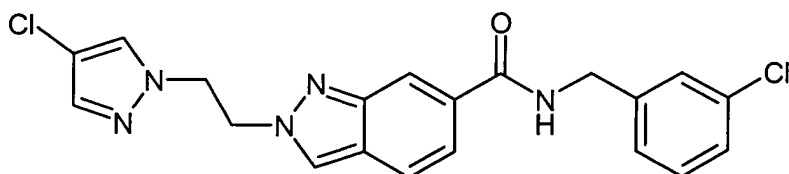
[0150] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 70 mg (0.159 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 39.18 mg (0.21 mmol) 2-(2,6-Dichlorphenyl)ethanamin zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 26 mg Produkt (33% d. Th.).

MS (DCI(NH₃)): m/z = 458.4 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.12 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.28-7.41 (m, 5H), 4.69 (t, 2H), 4.49 (d, 2H), 3.53 (t, 2H).

Beispiel 18

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(4-chlor-1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



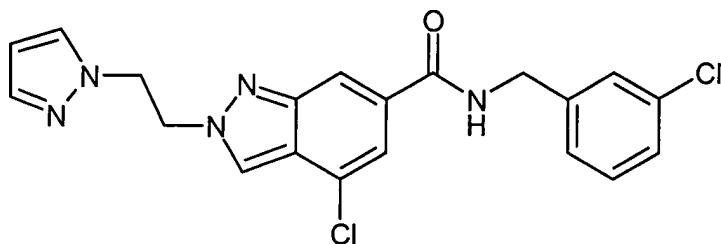
[0151] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1 werden 150 mg (0.46 mmol) des Indazols aus Beispiel 2A mit 113.1 mg (0.69 mmol) 4-Chlor-1-(2-chlorethyl)-1H-pyrazol zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung und Trennung der Isomeren über präp. HPLC 24 mg (13% d. Th.) Produkt als Öl.

LCMS (Methode 1): R_t = 2.33 min. (m/z = 414 (M+H)⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.12 (t, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.28-7.41 (m, 4H), 4.91 (t, 2H), 4.69 (t, 2H), 4.50 (d, 2H).

Beispiel 19

4-Chlor-N-(3-chlorbenzyl)-2-[2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



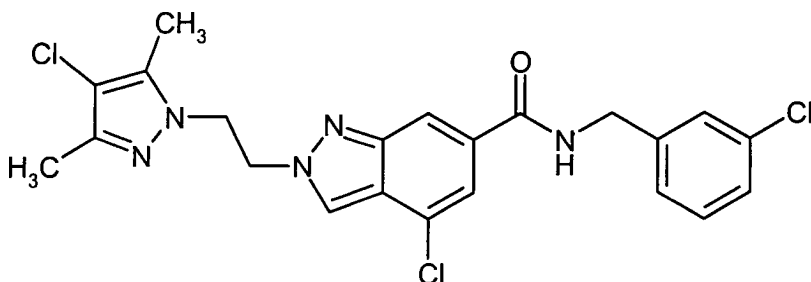
[0152] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1 werden 80 mg (0.245 mmol) des Indazols aus Beispiel 11A mit 63.9 mg (0.49 mmol) 1-(2-Chlorethyl)-1H-pyrazol zum entsprechenden 4-Chlor-Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung und Trennung der Isomeren über präp. HPLC 25.8 mg (25% d. Th.) Produkt als Kristalle.

LCMS (Methode 2): R_t = 2.28 min. (m/z = 414.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.22 (t, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H), 6.14 (t, 1H), 4.93 (t, 2H), 4.74 (t, 2H), 4.50 (d, 2H).

Beispiel 20

4-Chlor-N-(3-chlorbenzyl)-2-[2-(4-chlor-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



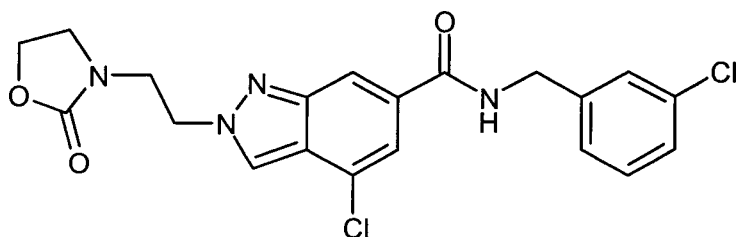
[0153] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1 werden 80 mg (0.245 mmol) des Indazols aus Beispiel 11A mit 94.55 mg (0.49 mmol) 4-Chlor-1-(2-chlorethyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol zum entsprechenden 4-Chlor-Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung und Trennung der Isomeren über präp. HPLC 19.2 mg (16% d. Th.) Produkt als Kristalle.

LCMS (Methode 2): R_t = 2.63 min. (m/z = 478.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.23 (t, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.28-7.42 (m, 4H), 4.86 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.50 (d, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).

Beispiel 21

4-Chlor-N-(3-chlorbenzyl)-2-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



[0154] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1 werden 80 mg (0.245 mmol) des Indazols aus Beispiel 11A mit 149.58 mg (0.49 mmol) 3-(2-Chlorethyl)-1,3-oxazolidin-2-on zum entsprechenden 4-Chlor-Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung und Trennung der Isomeren über präp. HPLC 23.3 mg (22%

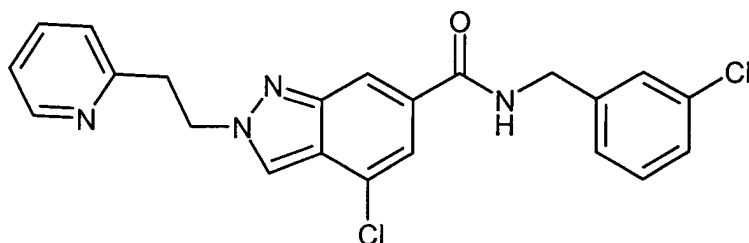
d. Th.) Produkt als Kristalle.

LCMS (Methode 2): $R_t = 2.11$ min. ($m/z = 433.2$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.23$ (t, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.28-7.41 (m, 4H), 4.68 (t, 2H), 4.50 (d, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.43 (t, 2H).

Beispiel 22

4-Chlor-N-(3-chlorbenzyl)-2-(2-pyridin-2-ylethyl)-2H-indazol-6-carboxamid



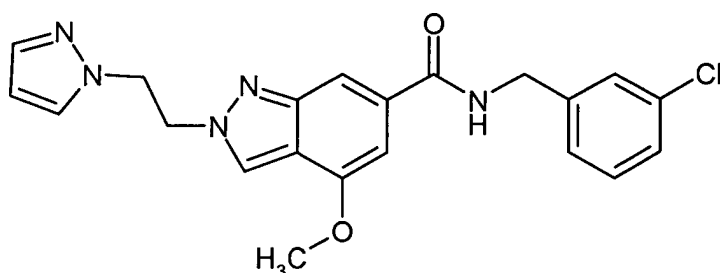
[0155] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1 werden 80 mg (0.245 mmol) des Indazols aus Beispiel 11A mit 141.6 mg (0.49 mmol) 2-(2-Chlorethyl)pyridin zum entsprechenden 4-Chlor-Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung und Trennung der Isomeren über präp. HPLC 14.1 mg (13% d. Th.) Produkt als Öl.

LCMS (Methode 2): $R_t = 2.05$ min. ($m/z = 425.2$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.21$ (t, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.67 (dt, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.28-7.41 (m, 4H), 7.22 (d, 2H), 4.91 (t, 2H), 4.50 (d, 2H), 3.46 (t, 2H).

Beispiel 23

N-(3-Chlorbenzyl)-4-methoxy-2-[2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



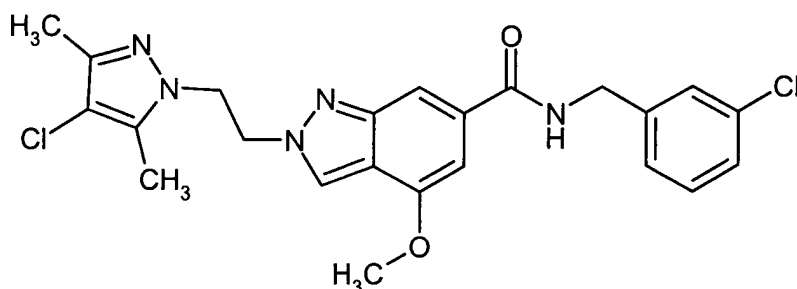
[0156] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1 werden 30 mg (0.092 mmol) des Indazols aus Beispiel 18A mit 32.3 mg (0.184 mmol) 1-(2-Bromethyl)-1H-pyrazol zum entsprechenden 4-Methoxy-Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung und Trennung der Isomeren über präp. HPLC 6 mg (14% d. Th.) Produkt als Feststoff.

LCMS (Methode 4): $R_t = 1.94$ min. ($m/z = 410$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.10$ (t, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.25-7.45 (m, 6H), 6.85 (s, 1H), 6.12 (t, 1H), 4.86 (t, 2H), 4.70 (t, 2H), 4.49 (d, 2H), 3.90 (s, 3H).

Beispiel 24

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(4-chlor-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-4-methoxy-2H-indazol-6-carboxamid



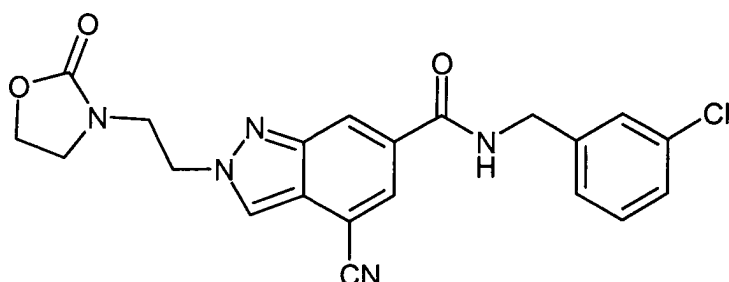
[0157] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1 werden 30 mg (0.092 mmol) des Indazols aus Beispiel 18A mit 35.6 mg (0.184 mmol) 4-Chlor-1-(2-chlorethyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol zum entsprechenden 4-Methoxy-Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung und Trennung der Isomeren über präp. HPLC 5 mg (11% d. Th.) Produkt als Feststoff.

LCMS (Methode 2): $R_t = 2.46$ min. ($m/z = 472$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.10$ (t, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.24-7.41 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 4.78 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 4.89 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).

Beispiel 25

N-(3-Chlorbenzyl)-4-cyano-2-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



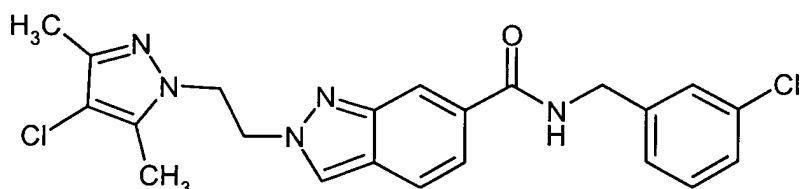
[0158] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1 werden 80 mg (0.257 mmol) des Indazols aus Beispiel 22A mit 77 mg (0.515 mmol) 3-(2-Chlorethyl)-1,3-oxazolidin-2-on zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung und Trennung der Isomeren über präp. HPLC 31 mg (27% d. Th.) Produkt als Feststoff.

MS (ESIpos): $m/z = 442$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.14$ (t, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.28-7.42 (m, 4H), 4.83 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.50 (d, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.74 (s, 3H).

Beispiel 26

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(4-chlor-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



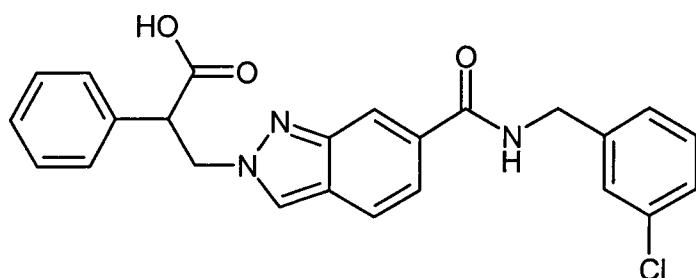
[0159] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1 werden 150 mg (0.514 mmol) des Indazols aus Beispiel 2A mit 149 mg (0.772 mmol) 4-Chlor-1-(2-chlorethyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung und Trennung der Isomeren über präp. HPLC 27 mg (12% d. Th.) Produkt als Feststoff.

MS (ESIpos): $m/z = 442$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.14$ (t, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.28-7.42 (m, 4H), 4.83 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.50 (d, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.74 (s, 3H).

Beispiel 27

3-{6-[(3-Chlorbenzyl)carbamoyl]-2H-indazol-2-yl}-2-phenylpropansäure



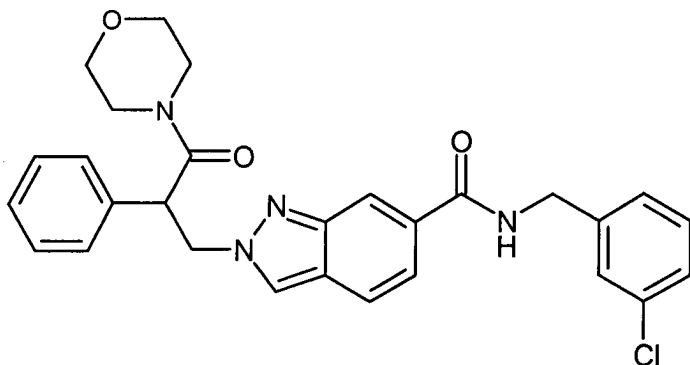
[0160] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 15A werden 112 mg (0.242 mmol) des Esters aus Beispiel 9 zur entsprechenden Säure verseift. Man erhält nach Reinigung durch Extraktion 84 mg (72% d. Th.) Produkt als Feststoff.

MS (ESIpos): $m/z = 434.1$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.74$ (s, 1H), 9.12 (t, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.22-7.41 (m, 9H), 5.08 (dd, 1H), 4.78 (dd, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.44 (t, 1H).

Beispiel 28

N-(3-Chlorbenzyl)-2-(3-morpholin-4-yl-3-oxo-2-phenylpropyl)-2H-indazol-6-carboxamid



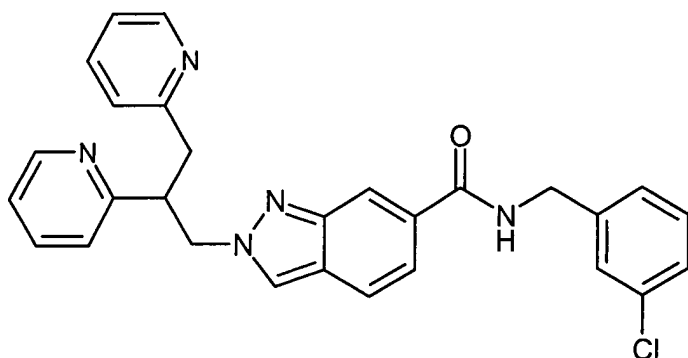
[0161] 35 mg (0.081 mmol) der Säure aus Beispiel 27 werden in 2 ml Dichlormethan und 1 ml DMF vorgelegt, 23.2 mg (0.121 mmol) EDC, 12 mg (0.09 mmol) HOBT, 20.9 mg (0.161 mmol) DIEA und dann 9.8 mg (0.11 mmol) Morpholin werden dazugegeben. Man rührt die Lösung für 16 h bei RT. Man gibt 2M Salzsäure zu und trennt dann über präp. HPLC. Man erhält 15 mg (37% d. Th.) des Produktes als Feststoff.

MS (CI): $m/z = 503.3$ (M)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.12$ (t, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.21-7.41 (m, 9H), 5.06 (dd, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.67 (dd, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.33-3.44 (m, 5H), 3.20-3.27 (m, 1H), 2.96-3.05 (m, 1H).

Beispiel 29

N-(3-Chlorbenzyl)-2-(2,3-dipyridin-2-ylpropyl)-2H-indazol-6-carboxamid



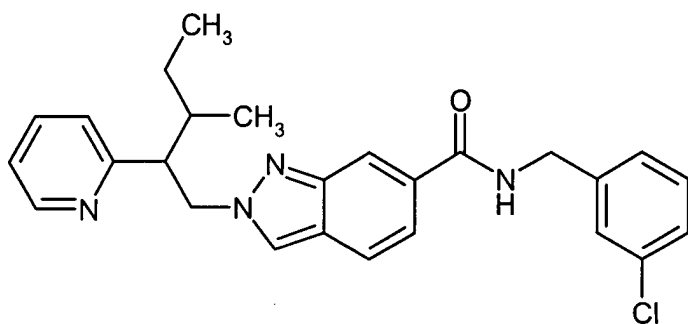
[0162] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 70 mg (0.187 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 159 mg (0.747 mmol) 2,3-Dipyridin-2-ylpropan-1-amin (hergestellt analog zu Beispiel 24A) zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 4 mg (4% d. Th.) des Produktes.

LCMS (Methode 5): $R_t = 1.83$ min. ($m/z = 482$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.09$ (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.55 (dt, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.90 (dd, 1H), 4.78 (dd, 1H), 4.48 (d, 2H), 4.12-4.21 (m, 1H), 3.24 (dd, 1H), 3.05 (dd, 1H).

Beispiel 30

N-(3-Chlorbenzyl)-2-(3-methyl-2-pyridin-2-ylpentyl)-2H-indazol-6-carboxamid



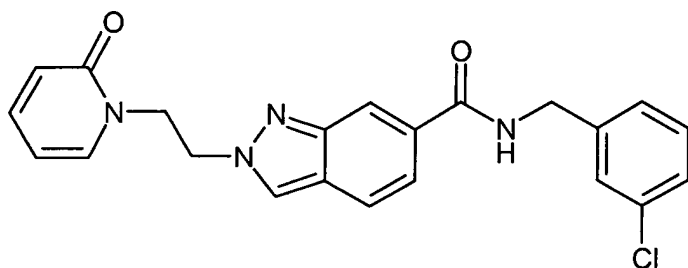
[0163] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1 werden 137 mg (0.481 mmol) des Indazols aus Beispiel 2A mit 190.2 mg (0.962 mmol) 2-[1-(Chlormethyl)-2-methylbutyl]pyridin, das aus dem entsprechenden Ethylester durch Reduktion und anschließende Überführung des Alkohols in das Chlorid unter Standardbedingungen erhalten wird, zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung und Trennung der Isomeren über präp. HPLC 11 mg (5% d. Th.) Produkt als Öl.

MS (ESIpos): $m/z = 447$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.08$ (t, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.80-8.2 (m, breit, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.25-7.39 (m, 4H), 4.89-5.08 (m, 2H), 4.47 (d, 2H), 1.80-1.96 (m, 1H), 1.48-1.63 (m, 1H), 1.12-1.40 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.91 (t, 2H), 0.83 (t, 2H), 0.77 (d, 1H).

Beispiel 31

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(2-oxopyridin-1(2H)-yl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



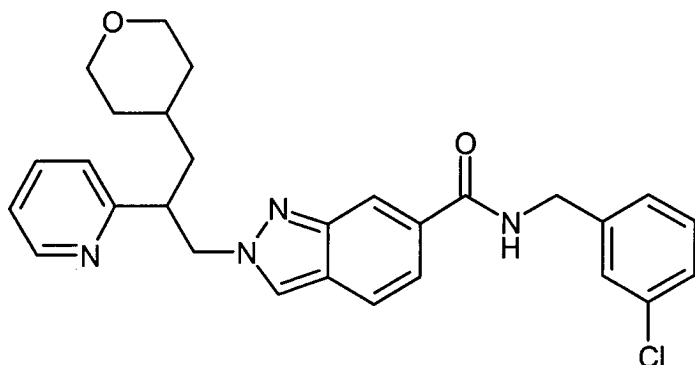
[0164] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1 werden 150 mg (0.53 mmol) des Indazols aus Beispiel 2A mit 157.6 mg (0.79 mmol) 1-(2-Chlorethyl)pyridin-2(1H)-on zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung und Trennung der Isomeren über präp. HPLC 37 mg (17% d. Th.) Produkt als Feststoff.

MS (ESIpos): $m/z = 447$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.13$ (t, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.27-7.41 (m, 5H), 7.03 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.95 (t, 1H), 4.80 (t, 2H), 4.50 (d, 2H), 4.45 (t, 2H).

Beispiel 32

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-pyridin-2-yl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl]-2H-indazol-6-carboxamid



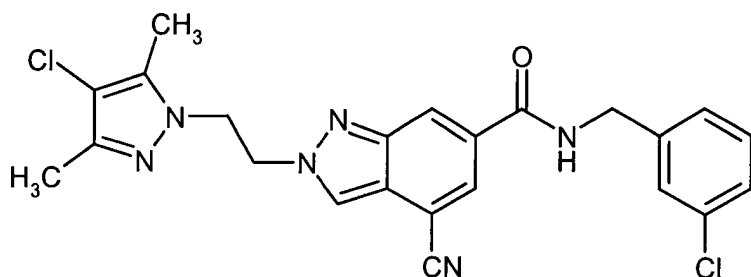
[0165] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 70 mg (0.187 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 53.47 mg (0.24 mmol) 2-Pyridin-2-yl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propan-1-amin (Beispiel 24A) zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 14 mg (12% d. Th.) Produkt als Öl.

LCMS (Methode 2): $R_t = 2.11$ min. ($m/z = 489$ ($M+H$)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.09$ (t, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.59 (dt, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.27-7.40 (m, 4H), 7.19 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.48 (d, 2H), 3.63-3.79 (m, 3H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.08 (dd, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.50-1.61 (m, 1H), 1.28-1.47 (m, 2H), 0.98-1.22 (m, 2H).

Beispiel 33

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(4-chlor-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-4-cyano-2H-indazol-6-carboxamid



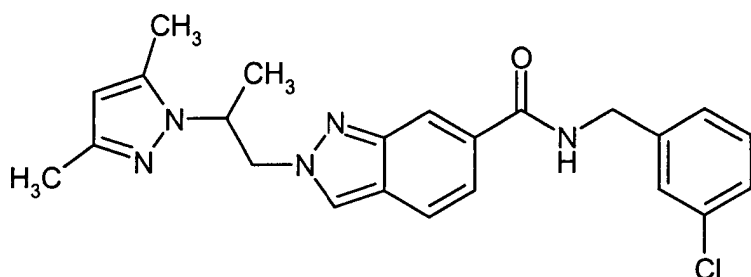
[0166] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 1 werden 80 mg (0.26 mmol) des Indazols aus Beispiel 22A mit 99.4 mg (0.52 mmol) 4-Chlor-1-(2-chlorethyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung und Trennung der Isomeren über präp. HPLC 23 mg (19% d. Th.) Produkt als Feststoff.

MS (DCI, NH_3): $m/z = 467$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.31$ (t, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.29-7.44 (m, 4H), 4.90 (t, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.52 (d, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

Beispiel 34

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)propyl]-2H-indazol-6-carboxamid



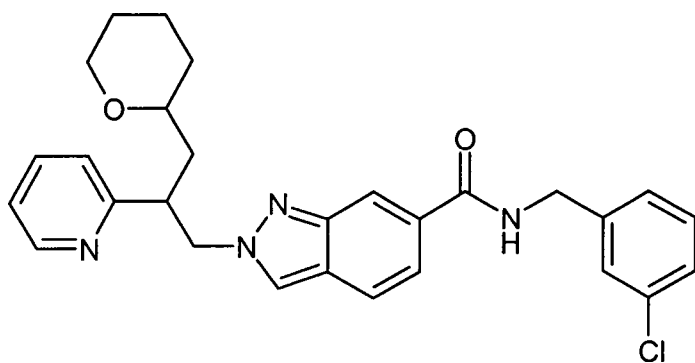
[0167] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 50 mg (0.157 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 35.5 mg (0.157 mmol) 2-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-amin Dihydrochlorid zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 11 mg (16% d. Th.) Produkt.

MS (DCI, NH₃): m/z = 422.5 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.13 (t, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H), 4.83 (m, 1H), 4.75 (d, 2H), 4.49 (d, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.43 (d, 3H).

Beispiel 35

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-pyridin-2-yl-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propyl]-2H-indazol-6-carboxamid



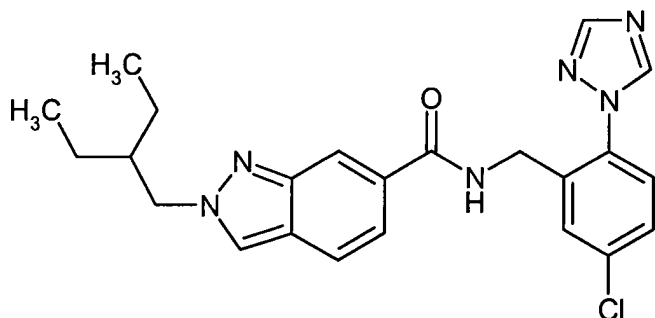
[0168] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 70 mg (0.158 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 139.4 mg (0.633 mmol) 2-Pyridin-2-yl-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propan-1-amin (hergestellt analog zu Beispiel 24A) zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 14 mg (12% d. Th.) diastereomerenreines Produkt als Öl.

LCMS (Methode 2): R_t = 2.11 min. (m/z = 489 (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.09 (t, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.59 (dt, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.27-7.40 (m, 4H), 7.19 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.48 (d, 2H), 3.63-3.79 (m, 3H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.08 (dd, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.50-1.61 (m, 1H), 1.28-1.47 (m, 2H), 0.98-1.22 (m, 2H).

Beispiel 36

N-[5-Chlor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzyl]-2-(2-ethylbutyl)-2H-indazol-6-carboxamid



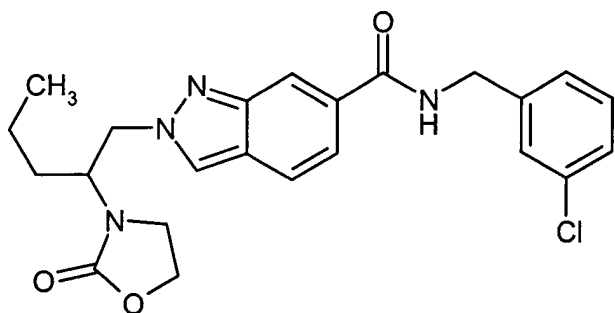
[0169] 13.6 mg (0.055 mmol) der Säure aus Beispiel 26A werden in 3 ml Dichlormethan vorgelegt und 14.9 mg (0.072 mmol) 1-[5-Chlor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]methanamin (J. Med. Chem. 2004, 47, 2995-3008), 10.08 mg (0.083 mmol) DMAP und 21.09 mg (0.11 mmol) EDC werden dazugegeben. Man rührt die Suspension für 24 h bei RT. Man gibt Zitronensäurelösung zu und extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Trennung über präp. HPLC erhält man 3 mg (12% d. Th.) des Produktes als Öl.

LCMS (Methode 1): R_t = 2.20 min. (m/z = 437 (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.49 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.51 (d, 2H), 4.34 (d, 2H), 2.66 (s, breit, 1H), 2.05 (pent, 1H), 1.23-1.40 (m, 4H), 0.91 (t, 6H).

Beispiel 37

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pentyl]-2H-indazol-6-carboxamid



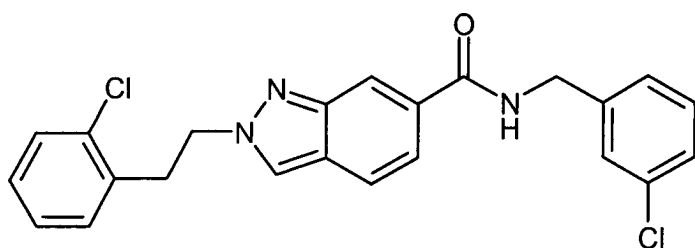
[0170] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 70 mg (0.159 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 45.22 mg (0.21 mmol) 3-[1-(Aminomethyl)butyl]-1,3-oxazolidin-2-on zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 35 mg (50% d. Th.) Produkt.

MS (DCI, NH₃): m/z = 457.8 (M+NH₄)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.14 (t, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.28-7.41 (m, 4H), 4.55-4.65 (m, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.12-4.28 (m, 3H), 3.71 (dd, 1H), 3.37 (q, 1H), 1.56-1.68 (m, 1H), 1.44-1.55 (m, 1H), 1.18-1.40 (m, 3H), 0.90 (t, 3H).

Beispiel 38

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(2-chlorphenyl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



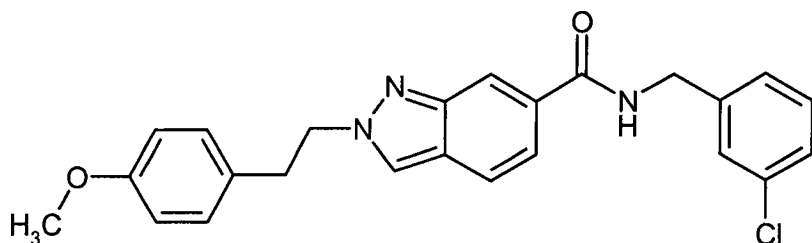
[0171] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 50 mg (0.157 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 24.4 mg (0.157 mmol) 2-(2-Chlorphenyl)ethylanin zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 13 mg (20% d. Th.) Produkt.

MS (DCI, NH₃): m/z = 424.4 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.12 (t, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.15-7.41 (m, 7H), 4.73 (t, 2H), 4.50 (d, 2H), 3.40 (t, 2H).

Beispiel 39

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



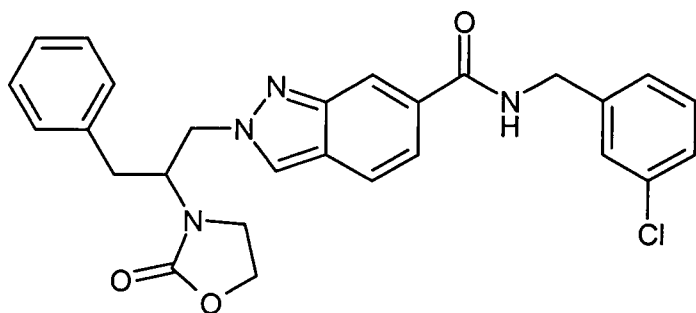
[0172] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 50 mg (0.157 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 24.4 mg (0.157 mmol) 2-(4-Methoxyphenyl)ethanamin zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 11 mg (17% d. Th.) Produkt.

MS (DCI, NH₃): m/z = 420.4 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.12 (t, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.28-7.41 (m, 4H), 7.06 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 4.67 (t, 2H), 4.50 (d, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.21 (t, 2H).

Beispiel 40

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-3-phenylpropyl]-2H-indazol-6-carboxamid



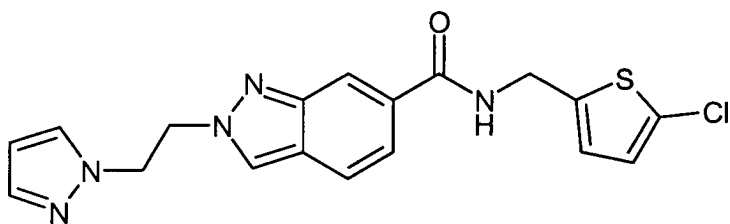
[0173] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 70 mg (0.159 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 57.84 mg (0.206 mmol) 3-(2-Amino-1-benzylethyl)-1,3-oxazolidin-2-on zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 41 mg (50% d. Th.) Produkt.

MS (DCI, NH₃): m/z = 505.8 (M+NH₄)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.13 (t, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.19-7.41 (m, 8H), 4.65-4.75 (m, 2H), 4.46-4.56 (m, 4H), 4.02-4.15 (m, 2H), 3.62-3.70 (m, 1H), 3.36-3.46 (m, 1H), 2.89-3.03 (m, 2H).

Beispiel 41

N-[(5-Chlor-2-thienyl)methyl]-2-[2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



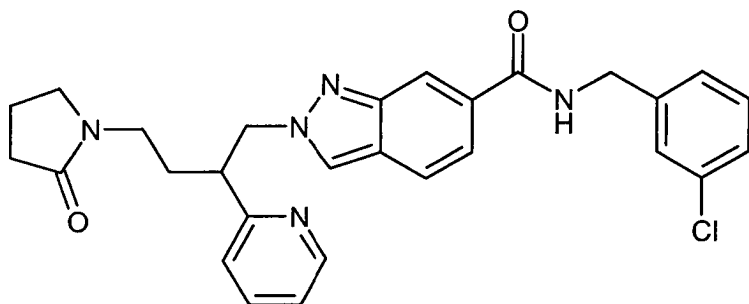
[0174] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 5 werden 50 mg (0.195 mmol) der Carbonsäure aus Beispiel 13A mit 40.3 mg (0.273 mmol) 1-(5-Chlor-2-thienyl)methanamin zum entsprechenden Amid umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 46 mg (60% d. Th.) Produkt.

MS (DCI, NH₃): m/z = 386 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.22 (t, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.90 (t, 2H), 4.71 (t, 2H), 4.55 (d, 2H).

Beispiel 42

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-2-pyridin-2-ylbutyl]-2H-indazol-6-carboxamid

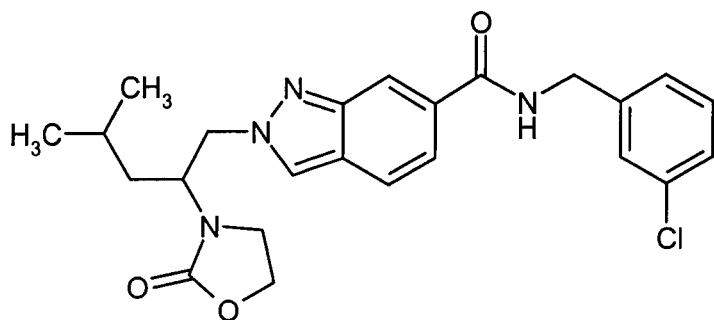


[0175] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 70 mg (0.187 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 174.2 mg (0.75 mmol) 1-(4-Amino-3-pyridin-2-ylbutyl)pyrrolidin-2-on (Synthese analog Beispiel 24A) zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 4 mg (4% d. Th.) Produkt.

LCMS (Methode 2): R_t = 1.88 min. (m/z = 502 (M+H)⁺)

Beispiel 43

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[4-methyl-2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pentyl]-2H-indazol-6-carboxamid

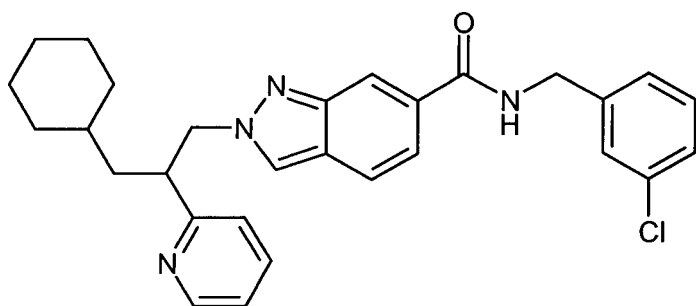


[0176] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 70 mg (0.159 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 48.9 mg (0.206 mmol) 3-[1-(Aminomethyl)-3-methylbutyl]-1,3-oxazolidin-2-on zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 15 mg (20% d. Th.) Produkt. LCMS (Methode 4): $R_t = 2.13$ min. ($m/z = 455$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.14$ (t, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.27-7.42 (m, 4H), 4.54-4.63 (m, 1H), 4.46-4.54 (m, 2H), 4.14-4.35 (m, 3H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.78 (q, 1H), 1.45-1.68 (m, 2H), 1.15-1.34 (m, 2H), 0.92 (d, 3H), 0.88 (d, 3H).

Beispiel 44

N-(3-Chlorbenzyl)-2-(3-cyclohexyl-2-pyridin-2-ylpropyl)-2H-indazol-6-carboxamid

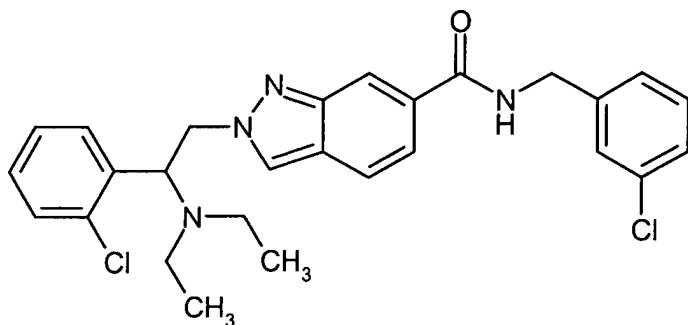


[0177] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 70 mg (0.159 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 57.33 mg (0.206 mmol) 3-Cyclohexyl-2-pyridin-2-ylpropan-1-amin zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 20 mg (21% d. Th.) Produkt. LCMS (Methode 4): $R_t = 2.58$ min. ($m/z = 487$ (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.10$ (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H), 4.64-4.78 (m, 2H), 4.48 (d, 2H), 3.65-3.75 (m, 1H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.33-1.62 (m, 5H), 0.70-1.30 (m, 6H).

Beispiel 45

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(2-chlorphenyl)-2-(diethylamino)ethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



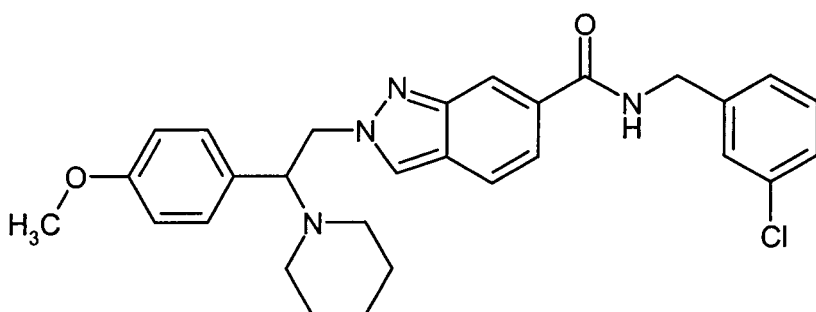
[0178] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 60.79 mg (0.138 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 40.59 mg (0.179 mmol) 1-(2-Chlorphenyl)-N¹,N¹-diethylethan-1,2-diamin zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 27 mg (40% d. Th.) Produkt.

LCMS (Methode 4): R_t = 1.66 min. (m/z = 495 (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.08 (t, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.22-7.40 (m, 7H), 4.97-5.09 (m, 2H), 4.77-4.85 (dd, 1H), 4.48 (d, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 0.87 (t, 6H).

Beispiel 46

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(4-methoxyphenyl)-2-piperidin-1-ylethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



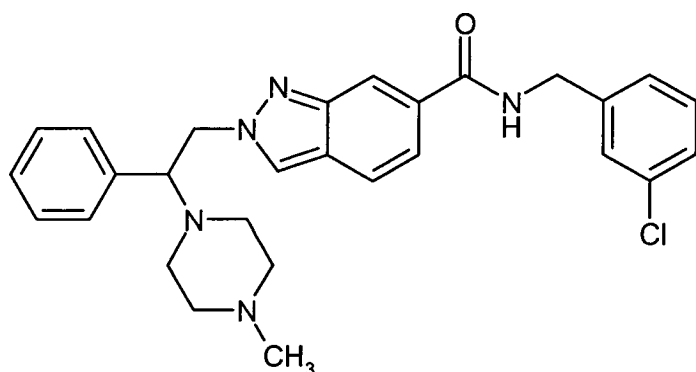
[0179] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 60.79 mg (0.138 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 41.95 mg (0.179 mmol) 2-(4-Methoxyphenyl)-2-piperidin-1-ylethanamin zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 32 mg (45% d. Th.) Produkt.

LCMS (Methode 4): R_t = 1.59 min. (m/z = 503 (M+H)⁺)

¹H-NMR ((400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.08 (t, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.26-7.40 (m, 4H), 4.20 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 4.94-5.04 (m, 1H), 4.76-4.86 (m, 1H), 4.89 (d, 2H), 4.22 (t, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.42-2.48 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 2H), 1.41 (m, 4H), 1.20-1.30 (m, 2H).

Beispiel 47

N-(3-Chlorbenzyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylethyl]-2H-indazol-6-carboxamid



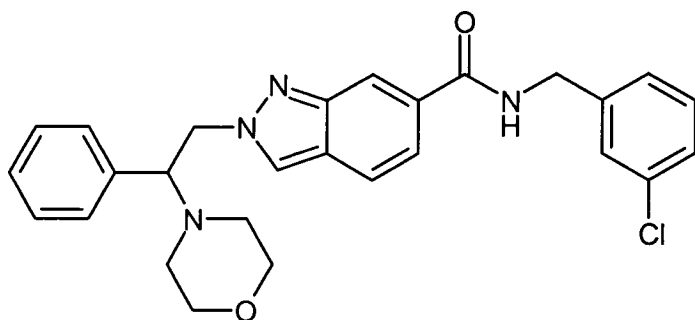
[0180] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 60.79 mg (0.138 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 39.21 mg (0.179 mmol) 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-phenylethanamin zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 18 mg (26% d. Th.) Produkt.

LCMS (Methode 4): R_t = 1.53 min. (m/z = 488 (M+H)⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.08 (t, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.21-7.41 (m, 10H), 5.06 (dd, 1H), 4.82 (dd, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.31 (m, 1H), 2.51-2.53 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.0-2.50 (m, 5H).

Beispiel 48

N-(3-Chlorbenzyl)-2-(2-morpholin-4-yl-2-phenylethyl)-2H-indazol-6-carboxamid



[0181] Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 6 werden 60.79 mg (0.138 mmol) des Aldehydes aus Beispiel 6A mit 39.26 mg (0.179 mmol) 2-Morpholin-4-yl-2-phenylethanamin zum entsprechenden Indazolderivat umgesetzt. Man erhält nach Reinigung über präp. HPLC 18 mg (26% d. Th.) Produkt.

LCMS (Methode 4): $R_t = 1.83$ min. ($m/z = 475$ (M+H)⁺)

¹H-MMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.08$ (t, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.21-7.40 (m, 9H), 5.07 (dd, 1H), 4.82 (dd, 1H), 4.48 (d, 2H), 4.24 (t, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.27-2.37 (m, 2H), 2.17 (t, 2H), 1.90 (m, 2H).

B) Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

[0182] Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen kann in folgenden Assaysystemen gezeigt werden:

In vitro Enzym Assay

Messung der Thrombin-Hemmung

[0183] Zur Bestimmung der Thrombin-Hemmung der oben aufgeführten Substanzen wird ein biochemisches Testsystem verwendet, in dem die Umsetzung eines Thrombin-Substrates zur Ermittlung der enzymatischen Aktivität von humanem Thrombin benutzt wird. Dabei spaltet Thrombin aus dem peptischen Substrat Aminomethylcoumarin ab, das fluoreszent gemessen wird. Die Bestimmungen werden in Mikrotiterplatten durchgeführt.

[0184] Zu testende Substanzen werden in unterschiedlichen Konzentrationen in Dimethylsulfoxid gelöst und 15 min mit humanem Thrombin (0.06 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 100 mmol/l NaCl, 0.1% BSA [bovines Serumalbumin], pH 7.4) bei 22°C inkubiert. Anschließend wird das Substrat (5 μ mol/l Boc-Asp(OBzl)-Pro-Arg-AMC von der Firma Bachem) hinzugefügt. Nach einer Inkubation von 30 min wird die Probe bei einer Wellenlänge von 360 nm angeregt und die Emission bei 460 nm gemessen. Die gemessenen Emissionen der Testansätze mit Prüfsubstanz werden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz (ausschließlich Dimethylsulfoxid anstatt Prüfsubstanz in Dimethylsulfoxid) verglichen und aus den Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen IC₅₀-Werte berechnet.

Tabelle A

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ [nM]
4	216
26	110

Bestimmung der Selektivität

[0185] Zum Nachweis der Selektivität der Substanzen bezüglich Thrombin-Hemmung werden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Faktor Xa, Faktor XIa, Trypsin und Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Faktor Xa (1.3 nmol/l von Kordia), Faktor XIa (0.4 nmol/l von Kordia), Trypsin (83 mU/ml von Sigma) und Plasmin (0.1 μ g/ml von Kordia) werden diese Enzyme gelöst (50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 100 mmol/l NaCl, 0.1% BSA

[bovines Serumalbumin], 5 mmol/l Calciumchlorid, pH 7.4) und für 15 min mit Prüfsubstanz in verschiedenen Konzentrationen in Dimethylsulfoxid sowie mit Dimethylsulfoxid ohne Prüfsubstanz inkubiert. Anschließend wird die enzymatische Reaktion durch Zugabe der entsprechenden Substrate gestartet (5 µmol/l Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC von Bachem für Faktor Xa und Trypsin, 5 µmol/l Boc-Glu(OBzl)-Ala-Arg-AMC von Bachem für Faktor XIa, 50 µmol/l MeOSuc-Ala-Phe-Lys-AMC von Bachem für Plasmin). Nach einer Inkubationszeit von 30 min bei 22°C wird die Fluoreszenz gemessen (Anregung: 360 nm, Emission: 460 nm). Die gemessenen Emissionen der Testansätze mit Prüfsubstanz werden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz (ausschließlich Dimethylsulfoxid anstatt Prüfsubstanz in Dimethylsulfoxid) verglichen und aus den Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen IC₅₀-Werte berechnet.

Thrombin Plasma Assay

[0186] In einer 96-Well Flachbodenplatte werden 20 µl Substanzverdünnung (in Wasser) mit 20 µl Ecarin (Ecarin Reagenz, Firma Sigma E-0504, Endkonz. 20 mU/ml, 20 mU Endkonzentration im Well) in Ca-Puffer (200 mM Hepes + 560 mM NaCl + 10 mM CaCl₂ + 0.4% PEG) gemischt. In den ersten oberen 3 Well's A1-A3 wird nur Ca-Puffer beigelegt, diese Proben dienen als unstimulierte Kontrollen. Desweiteren wird in jedes Well 20 µl Fluorogenes Thrombinsubstrat (Firma Bachem I-1120, 50 µM Endkonz. im Well) und 20 µl Citratplasma (Firma Octapharma) zugegeben und gut homogenisiert. Die Platte wird im Spectra fluor plus Reader mit einem Excitationsfilter 360 nm und Emissionsfilter 465 nm über 20 Min. jede Minute gemessen. Die IC₅₀ Wert Ermittlung erfolgt nach ca. 12 Minuten, wenn 70% des Maximalwertes erreicht ist.

Thrombin Generation Assay (Thrombogram)

[0187] Die Wirkung der Prüfsubstanzen auf das Thrombogram (Thrombin Generation Assay nach Hemker) wird in vitro in Humanplasma (Octaplas® von der Firma Octapharma) bestimmt.

[0188] Im Thrombin Generation Assay nach Hemker wird die Aktivität von Thrombin in gerinnendem Plasma durch die Messung der fluoreszenten Spaltprodukte des Substrats I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC, Bachem) bestimmt. Die Reaktionen werden in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel durchgeführt. Um die Reaktion zu starten werden Reagenzien der Firma Thrombinoscope verwendet (PPP Reagenz: 30 pM recombinant tissue factor, 24 µM phospholipids in HEPES). Außerdem wird ein Thrombin Calibrator der Firma Thrombinoscope verwendet, dessen amidolytische Aktivität zur Berechnung der Thrombinaktivität in einer Probe mit unbekannter Menge an Thrombin benötigt wird. Die Testdurchführung erfolgt nach Herstellerangaben (Thrombinoscope BV): 4 µl der Prüfsubstanz oder des Lösungsmittels, 76 µl Plasma und 20 µl PPP-Reagenz oder Thrombin Calibrator werden 5 min bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 20 µl 2.5 mM Thrombinsubstrat in 20 mM Hepes, 60 mg/ml BSA, 102 mM CaCl₂ wird die Thrombin Generierung 120 min alle 20 s gemessen. Die Messung wird mit einem Fluorometer (Fluoroskan Ascent) der Firma Thermo Electron durchgeführt, der mit einem 390/460 nm Filterpaar und einem Dispenser ausgestattet ist.

[0189] Durch die Verwendung der „thrombinoscope software“ wird das Thrombogramm berechnet und graphisch dargestellt. Die folgenden Parameter werden berechnet: lag time, time to Peak, Peak, ETP (endogenous thrombin potential) und start tail.

Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

[0190] Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wird in vitro in Human-, Kaninchen- und Rattenplasma bestimmt. Dazu wird Blut unter Verwendung einer 0.11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9 abgenommen. Das Blut wird unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 15 Minuten bei ca. 4000 g zentrifugiert. Der Überstand wird abpipettiert.

[0191] Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wird in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin® von der Firma Boehringer Mannheim oder Hemoliance® RecombiPlastin von der Firma Instrumentation Laboratory) bestimmt. Die Testverbindungen werden 3 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wird die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

[0192] Die Thrombinzeit (TT) wird in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem ent-

sprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Thrombin Reagent von der Firma Roche) bestimmt. Die Testverbindungen werden 3 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe des Thrombin Reagenz die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wird die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Thrombinzeit bewirkt.

[0193] Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) wird in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (PTT Reagent von der Firma Roche) bestimmt. Die Testverbindungen werden 3 Minuten bei 37°C mit dem Plasma und dem PTT Reagenz (Cephalin, Kaolin) inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe von 25 mM CaCl₂ die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wird die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der APTT bewirkt.

Venöses Stase-Modell (Ratte)

[0194] Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) mit einem Gewicht von 200-250 g werden mit einer Rompun/Ketavet Lösung (12 mg/kg/50 mg/kg) oder mit Inactin (150-180 mg/kg) narkotisiert. Die Thrombusbildung wird in einem abgeklemmten Segment der Vena cava in Anlehnung an die von S. Wessler et al. in J. Appl. Physiol (1959), 14, 943-946 beschriebene Methode ausgelöst. Dazu wird unmittelbar vor der Stase-Induktion Thromboplastin (Neoplastin Plus, Diagnostica Stago, 0,5 mg/kg) über einen Katheter in der V. femoralis injiziert. Die V. cava wird 10-15 Sekunden nach der Thromboplastin-Injektion durch 0.8-1 cm voneinander entfernte Ligaturen abgebunden. 15 Minuten nach der Thromboplastin-Injektion werden die Thrombon entnommen und gewogen. Die Prüfsubstanzen werden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanz- oder Penisvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

Arteriovenöses Shunt-Modell (Ratte)

[0195] Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) mit einem Gewicht von 200-250 g werden mit einer Rompun/Ketavet Lösung (12 mg/kg/50 mg/kg) oder mit Inactin (150-180 mg/kg) narkotisiert. Die Thrombusbildung wird in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214 beschriebene Methode ausgelöst. Dazu werden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extrakorporaler Shunt wird mittels eines 10 cm langen Polyethylenschlauchs (PE 60) zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Polyethylenschlauch ist in der Mitte in einen weiteren 3 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthielt, eingebunden. Der extrakorporale Kreislauf wird 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wird der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens ist vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanzen werden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanz- oder Penisvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

C) Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

[0196] Die erfindungsgemäßen Substanzen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

[0197] Die Mischung aus der Verbindung des Beispiels 1, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben).

Orale Suspension:

Zusammensetzung:

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

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

[0198] Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die Verbindung des Beispiels 1 wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

Intravenös applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

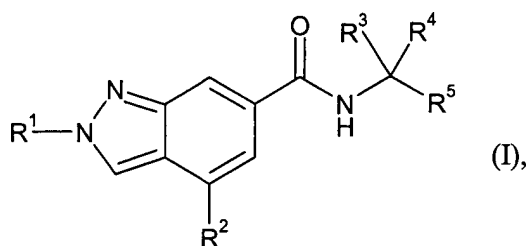
1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

Herstellung:

[0199] Die Verbindung von Beispiel 1 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0,22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördelkappen verschlossen.

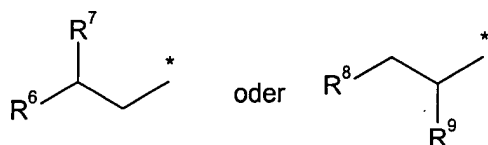
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



in welcher

R¹ für eine Verbindung der Formel



steht,

wobei * die Anknüpfstelle an das Indazol ist,

R⁶ für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Cycloalkyl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,

und

wobei Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl und C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl,

R⁷ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclylcarbonyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 7-gliedrigem Heterocyclyl und 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl,

worin Cycloalkyl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,

und

worin Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,

und

wobei Heterocyclyl und Heterocyclylcarbonyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,

und

wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,

R⁸ für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Cycloalkyl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,

und

wobei Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl und C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl,

R⁹ für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclylcarbonyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 7-gliedrigem Heterocyclyl und 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl,

worin Cycloalkyl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,

und

worin Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,

und

wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,

und

wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,

R² für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylthio oder Cyclopropyl steht,

wobei Alkyl, Alkoxy, Alkylthio und Cyclopropyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen,

R³ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht,

R⁴ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht,

und

wobei Heterocyclyl und Heterocyclylcarbonyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,

R² für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylthio oder Cyclopropyl steht,

R³ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

oder

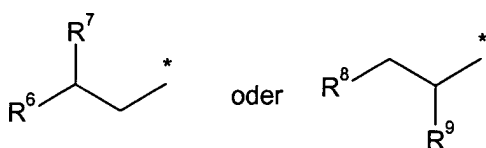
R³ und R⁴ bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-Ring,

R⁵ für Phenyl, 2-Thienyl oder 3-Thienyl steht,

wobei Phenyl, 2-Thienyl und 3-Thienyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Methyl, Ethinyl und Methoxy,

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

3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ für eine Verbindung der Formel



steht,

wobei * die Anknüpfstelle an das Indazol ist,

R⁶ für C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo und C₁-C₄-Alkyl,

und

wobei Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy,

R⁷ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- bis 7-gliedriges Heterocyclylcarbonyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, 5- bis 7-gliedrigem Heterocyclyl und 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl,

worin Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo und C₁-C₄-Alkyl,

und

worin Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy,

und

wobei Heterocyclyl und Heterocyclylcarbonyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo und C₁-C₄-Alkyl,

R⁸ für C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo und C₁-C₄-Alkyl,

und

wobei Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy,

R⁹ für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- bis 7-gliedriges Heterocyclylcarbonyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, 5- bis 7-gliedrigem Heterocyclyl und 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl,

worin Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo und C₁-C₄-Alkyl,

und

worin Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy,
und

wobei Heterocyclyl und Heterocyclylcarbonyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Oxo und C₁-C₄-Alkyl, R² für Wasserstoff, Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl oder Methoxy steht,

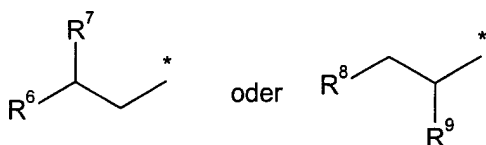
R³ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁵ für Phenyl oder 2-Thienyl steht,

wobei Phenyl und 2-Thienyl substituiert sind mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Chlor, Fluor, Methyl, Ethinyl und Methoxy, oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ für eine Verbindung der Formel



steht,

wobei * die Anknüpfstelle an das Indazol ist,

R⁶ für Phenyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit einem Substituenten Oxo,

und

wobei Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy,

R⁷ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- bis 7-gliedriges Heterocyclylcarbonyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, 5- bis 7-gliedrigem Heterocyclyl und 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl,

worin Heterocyclyl substituiert sein kann mit einem Substituenten Oxo,

und

worin Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy,
und

wobei Heterocyclyl und Heterocyclylcarbonyl substituiert sein können mit einem Substituenten Oxo, R⁸ für Phenyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit einem Substituenten Oxo,
und

wobei Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy,

R⁹ für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- bis 7-gliedriges Heterocyclylcarbonyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, 5- bis 7-gliedrigem Heterocyclyl und 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl,

worin Heterocyclyl substituiert sein kann mit einem Substituenten Oxo,
und

worin Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy,
und

wobei Heterocyclyl und Heterocyclylcarbonyl substituiert sein können mit einem Substituenten Oxo, R² für Wasserstoff oder Methoxy steht,

R³ für Wasserstoff steht,

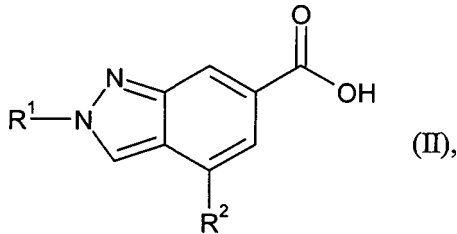
R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁵ für Phenyl oder 2-Thienyl steht,

wobei Phenyl und 2-Thienyl substituiert sind mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Chlor, Fluor und Methyl, oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

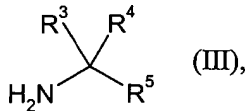
5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass nach Verfahren

[A] eine Verbindung der Formel



in welcher

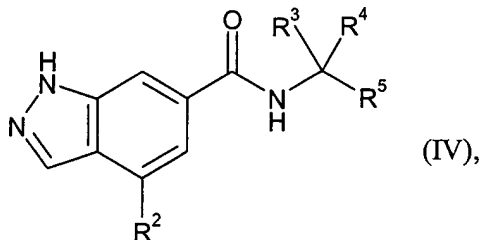
R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



in welcher

R³, R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit Dehydratisierungsreagenzien umgesetzt wird, oder

[B] eine Verbindung der Formel



in welcher

R², R³, R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel

R¹-X

(V),

in welcher

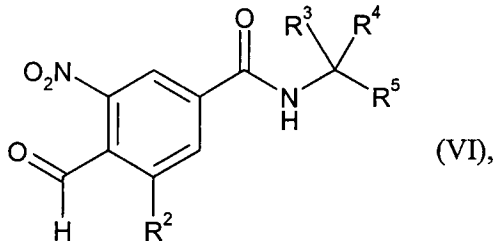
R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und

X für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht,

in Gegenwart einer Base umgesetzt wird und anschließend die Regioisomere chromatographisch getrennt werden,

oder

[C] eine Verbindung der Formel



in welcher

R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel

 R^1-NH_2

(VII),

in welcher

R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

in einer zweistufigen Reaktion zunächst mit Dehydratisierungsreagentien unter Bildung des Imins und anschließend unter reduzierenden Bedingungen zyklisiert werden.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
7. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
10. Arzneimittel nach Anspruch 9 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
11. Verfahren zur Bekämpfung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, eines Arzneimittels nach Anspruch 9 oder eines nach Anspruch 7 oder 8 erhaltenen Arzneimittels.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen