

Pharmazeutische Zusammensetzung und deren Verwendung sowie Anwendungsregime dieser pharmazeutischen Zusammensetzung zur bedarfsweisen („On-Demand“) Kontrazeption

Die vorliegende Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, d.h.:

- 5 (a) die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, welche mindestens ein 2H-Indazol als neuen EP2-Rezeptor Antagonisten nach der allgemeinen Formel I und mindestens einen Cyclooxygenasen Inhibitor (COX-Inhibitor) enthält, für die nicht-hormonelle Bedarfsverhütung (Contraception on Demand) und die Kontrazeption,
- (b) eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche mindestens ein 2H-Indazol als neuen EP2-Rezeptor Antagonisten nach der allgemeinen Formel Ia und mindestens einen (COX-Inhibitor) enthält
- 10 und
- (c) die Verwendung von mindestens einem EP2-Rezeptor Antagonisten nach der allgemeinen Formel Ia in Kombination mit mindestens einem COX-Inhibitoren für die Herstellung von einer pharmazeutischen Zusammensetzung, sowie Verfahren zur Herstellung dieser pharmazeutischen Zusammensetzung und deren Verwendung für die nicht-hormonelle Bedarfskontrazeption und
- 15 Fertilitätskontrolle.

Beschreibung der Erfindung

Die hormonelle Kontrazeption, mit täglich oral verabreichten niedrigen Dosierungen von synthetischen Gestagenen und Estrogenen, ist neben der Verabreichung eines Gestagens mittels eines Intrauterinen Systems (IUS), wie z.B. Mirena ®, zur Zeit die Methode, die die beste

20 pharmakologische Wirksamkeit in der Verhinderung von Schwangerschaften in klinischen Studien gezeigt hat. Die orale Kontrazeption erfordert eine kontinuierliche, regelmäßige Einnahme von hormonhaltigen Pillen, unabhängig von der Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs und damit von der Notwendigkeit eines kontrazeptiven Schutzes. Für Frauen mit unregelmäßigem bzw. seltenem Geschlechtsverkehr, kommt es somit zu einer unnötig langen Exposition an Hormonen. Gerade für

25 diese Nutzerinnengruppe besteht daher der Bedarf an einem Präparat, das nur bei Bedarf und zeitnah vor bzw. gegebenenfalls auch unmittelbar nach dem Verkehr eingenommen werden kann, gleichzeitig aber einen ähnlich hohen (empfangnisverhütenden) Schutz bietet, wie die klassischen oralen Kontrazeptiva.

Obwohl ein solcher Bedarf seit Jahrzehnten besteht (Canzler et al. Zbl. Gynäkol.; (1984); 106:1182-1191), gibt es bis heute kein Präparat, das eine Bedarfsverhütung (alternativ in der Literatur auch als bedarfsweise Kontrazeption, Bedarfskontrazeption, Fertilitätskontrolle nach Bedarf, präkoitale Kontrazeption oder „Contraception on Demand“ bezeichnet), erlaubt (Aitken et al. Contraception; 5 (2008); 78: S28-S35). In einer in Ghana durchgeführten Studie wird berichtet, dass Frauen Primolut-N Tabletten, welche 5 mg Norethisteron enthalten und für die Behandlung verschiedener gynäkologischer Erkrankungen zugelassen sind, zu 94 % als "On-Demand" Kontrazeptivum und nur zu 6% zur Behandlung von Zyklusstörungen verwendeten (Opare-Addo et al. Afr. J. Reprod. Health.; 10 (2011); 15(1):65-7). Anekdotische Berichte und Daten, die bei Family Health International gesammelt wurden, bestätigen, dass Frauen in vielen, insbesondere Schwellenländern in Süd-Amerika und Afrika aber auch in Ländern wie Großbritannien bewusst die für die Notfallverhütung entwickelten Präparate auch für „On-Demand“ Kontrazeption einsetzen.

Zugelassene Produkte für die Notfallkontrazeption sind Postinor®, Plan B® oder Levonelle® (Einmalgabe von 1,5 mg Levonorgestrel (LNG) innerhalb von 72 Stunden) bzw. ellaOne® 15 (Einmalgabe von 30 mg Ulipristalacetat (UPA) innerhalb von 120 h nach dem Geschlechtsverkehr). Diese Präparate werden z.B. in der Anmeldung EP 1448207 (LNG) bzw. in den Anmeldungen WO2011/069871 und WO2011/091892 (UPA) beschrieben. Levonorgestrel ist ein Progesteronderivat und Ulipristalacetat ist ein selektiver Progesteron-Rezeptor-Modulator. Somit sind beides hormonelle Methoden, die verglichen mit einem regelmäßig eingenommenen, hormonhaltigen, oralen 20 Kontrazeptivum in sehr hohen Dosen eingesetzt werden. So entspricht z.B. die Gabe von einer Einmaldosis von 1,5 mg LNG der 10-fachen Menge, die täglich bei einer regelmäßigen Einnahme einer LNG-haltigen Pille (wie z.B. Microgynon®) zugeführt wird. In Europa ist die Minipille Microlut® zugelassen, welches 0,03 mg LNG enthält und über 28 Tage eingenommen wird, was einer Dosis von nur 0,84 mg LNG pro Zyklus entspricht. Hier entspricht die Einmaldosis von 1,5 mg LNG 25 für die Notfallkontrazeption mehr als zwei Monatsdosen an Microlut®. Wird eine für die Notfallkontrazeption entwickelte Pille mehrfach im Monat eingesetzt, ist die Dosis entsprechend noch höher. Raymond et al. haben gezeigt, dass bereits eine Einmalgabe Auswirkungen auf den Zyklus haben kann (Raymond et al. Obstet Gynecol.; (2011); 117(3):673-81). Darüber hinaus haben diese Präparate für die Notfallverhütung nicht die gleiche kontrazeptive Sicherheit wie ein regelmäßig 30 eingenommenes, hormonhaltiges, orales Kontrazeptivum, was jedoch für die Bedarfskontrazeption wünschenswert ist. Die Auswertung von verschiedenen Studien zur prä- und postkoitalen Verwendung von 0,75 mg LNG ergab einen Pearl Index von 5.1 [Schwangerschaften pro 100 Frauen-

Jahre] (95% confidence interval [CI] 3.8-6.7), was eine moderate Effektivität darstellt (Raymond et al. Obstet Gynecol.; (2011); 117(3):673-81).

Für die Bedarfsverhütung sind bisher nur hormonelle Verfahren beschrieben, von denen jedoch bisher keines zugelassen ist:

- 5 Die WO 2010/119030 beschreibt ein „On-Demand“ Präparat, bei dem als Gestagen Levonorgestrel oder Norgestrel in einem Dosisbereich von 0,5 bis 1,5 mg zur Anwendung kommen, wobei das Präparat 24 Stunden vor dem Verkehr angewendet werden soll. Die Dosis von LNG entspricht jedoch der Dosis, die für die Notfallkontrazeption angewendet wird.

- 10 In der WO2007/045513 wird ein Verfahren zur Bedarfskontrazeption beschrieben, bei dem ein Gestagen bedarfsweise transdermal mittels eines Pflasters verabreicht wird.

WO96/12494 verwendet kompetitive Progesteron Antagonisten für die Bedarfskontrazeption.

- 15 Die WO2010/119029 beschreibt Progesteron bzw. Progesteron-Rezeptor Modulatoren für die Bedarfskontrazeption, welche innerhalb von 72 Stunden vor einem zu erwartenden Geschlechtsverkehr verabreicht werden. Hier wurden 30 mg UPA einmalig vor einem Geschlechtsverkehr eingesetzt, was der Dosis entspricht, die für die Notfallkontrazeption verwendet wird.

- 20 Zurzeit sind keine nicht-hormonellen Methoden für die Bedarfskontrazeption beschrieben. Es besteht jedoch ein Bedarf nach nicht-hormonellen pharmakologischen Methoden für Frauen, die aus medizinischen oder persönlichen Gründen keine hormonellen Kontrazeptiva verwenden wollen bzw. können. Ein weiterer Vorteil eines nicht-hormonellen Ansatzes ist, dass der Menstruationszyklus nicht beeinflusst wird.

- 25 Es ist schon lange bekannt, dass Prostaglandine Schlüsselmoleküle bei den Prozessen der weiblichen Reproduktionsbiologie, wie z. B. der Regulation der Ovulation und der Fertilisation, sind. Die Wirkungen der Prostaglandine werden durch ihre G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die in der Zellmembran lokalisiert sind, vermittelt. Von besonderem Interesse ist das Prostaglandin E2 (PGE2), das unterschiedlichste zelluläre Wirkungen erzielt, indem es an funktionell verschiedene Rezeptorsubtypen, nämlich die EP1-, EP2-, EP3- und EP4-Rezeptoren, bindet. Die Rezeptor-Subtypen, an denen das Prostaglandin E2 bindet, sind für die Rezeptor- vermittelten Wirkungen, die bei der Fertilitätsregulation eine Rolle spielen, von besonderem Interesse. So konnte gezeigt werden,

dass die reproduktiven Funktionen bei EP2-Knock-out Mäusen (EP2 $-/-$), d.h. bei Mäusen, die keinen funktionstüchtigen PGE₂-Rezeptor Subtyp EP2 mehr besitzen, beeinträchtigt sind, und dass diese Tiere eine kleinere Anzahl an Nachkommen pro Schwangerschaft haben (Matsumoto et al. *Biology of Reproduction*; (2001); 64:1557-1565). Ebenso konnte gezeigt werden, dass diese EP2-Knock-out Mäuse (Hizaki et al. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.*; (1999); 96(18):10501-10506) eine deutlich verminderte Kumulus-Expansion und starke Subfertilität aufweisen, was in ursächlichem Zusammenhang mit verminderten Reproduktionsprozessen wie der Ovulation und Fertilisation zu sehen ist. Der EP2-Rezeptor stellt demnach ein wichtiges Ziel für die Entwicklung von Arzneimitteln für die Regulation der weiblichen Fertilität dar.

10 In der Anmeldung DE 10 2009 049 662 A1 werden 2,5-Disubstituierte 2H-Indazole, die mit einer hohen Bindungsaffinität selektiv den EP2-Rezeptor antagonisieren, beschrieben. Diese EP2-Rezeptor Antagonisten sind unter anderem für die Verwendung als Kontrazeptivum, jedoch nicht für die Bedarfsverhütung offengelegt.

Es konnte gezeigt werden, dass ein EP2-Rezeptor Antagonist bei Dauergabe in einer Anpaarstudie im Cynomolgen einen subfertilen Einfluss hat (Peluffo et al. 2012, Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine). Die Dauergabe entspricht jedoch nicht einer Anwendung für die Bedarfskontrazeption.

In den Anmeldungen von Summit Corporation Plc. (WO2007/091107), CM Sun et al. (WO2008/070599) und Janssen Pharmaceutica NV (WO2010/124102) werden 2H-Indazole beschrieben. Die in WO2007/091107 offenbarten Verbindungen interagieren mit dem Utropin A Promotor und werden für die Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie, Becker-Muskeldystrophie oder Cachexia beansprucht. In WO2008/070599 werden Verbindungen beschrieben, die an den VEGFR-3 Rezeptor binden. Sie werden für die Behandlung von Krebs beansprucht. Die in der Anmeldung WO2010/124102 beschriebenen Verbindungen inhibieren die Monoacylglycerollipase (MGL) und werden für die Behandlung von inflammatorischem Schmerz beansprucht. Aus allen drei genannten Anmeldungen geht nicht hervor, ob die Verbindungen an den EP2-Rezeptor binden und für die Fertilitätskontrolle geeignet sind.

Der Einfluss von COX-Inhibitoren auf die Ovulation in der Frau wurde von mehreren Forschungsgruppen untersucht. So untersuchten Pall et al. den Einfluss von Rofecoxib auf die Ovulation (Pall et al.; *Human Reproduction*; (2001); 16(7):1323-1328). In dieser Studie wurden 25

mg des Wirkstoffs an 9 aufeinander folgenden Tagen eingesetzt. Eine Verzögerung des Eisprungs von mehr als 48 Stunden wird in 4 von 6 Patientinnen erreicht.

Edelmann et al. 2013 untersuchten den Einfluss der täglichen oralen Gabe von 400 mg Celecoxib auf die Ovulation. In Abhängigkeit von dem Zeitpunkt und der Dauer der Einnahme wurde ein Anstieg in der ovulatorischen Dysfunktion von 25 – 30% gefunden. Die ovulatorische Dysfunktion war durch einen abgeflachten LH(Luteinisierendes Hormon)-Peak bzw. durch ein Ausbleiben des Eisprungs gekennzeichnet (Edelmann et al. Contraception. (2013); 87(3):352-357). Edelmann et al. hat bereits 2010 gezeigt, dass die tägliche Gabe von 400 mg Celecoxib über den gesamten Zyklus die Zykluslänge von 27,2 +/- 2,4 Tagen auf 28,5 +/-2,5 Tage verlängerte und den Zeitpunkt und die Höhe des LH-Peaks veränderte (Edelmann et al. Contraception; (2010); 81(6):496-500). Beide Ergebnisse zeigten, dass der Nutzen von Celecoxib für die Notfallkontrazeption limitiert ist.

In einer Pilotstudie mit 6 Frauen, die mit 3 x 50 mg Indomethacin pro Tag über mindestens 3 Tage behandelt wurden, konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Indomethacin in 5 Fällen den Eisprung um 2 – 12 Tage verzögerte. Mit der Behandlung wurde begonnen, wenn der dominante Follikel seine maximale Größe von > 16 mm erreicht hatte bzw. LH im Urin detektiert werden konnte (Athanasious et al. Fertil Steril.; (1996); 65(3): 556-60). Diese Studie bestätigt auch die Ergebnisse von Killick S und Elstein M. 1987, in der Indomethacin in einer Dosis von 2 x 100mg pro Tag über 5 Tage zu einer Inhibition der Ovulation führte (Killick S and Elstein M. Fertil Steril.; (1987); 47(5):773-7).

Eine klinische Studie von Bata et al. 2006 zeigt, dass die Gabe von Meloxicam die Ovulation reversibel um 5 Tage verzögert (Bata et al., J Clin Pharmacol (2006); 46:925-932). Dieses Ergebnis konnte von Jesam et al. 2010 bestätigt werden (Jesam et al. Hum Reprod.; (2010); 25(2):368-73). In dieser klinischen Studie wurden 30 mg bzw. 15 mg Meloxicam täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen während der späten follikulären Phase verabreicht. In 90,9% (30 mg Meloxicam-Gruppe) bzw. 50,0% (15 mg Meloxicam-Gruppe) kam es zu einer Störung in der Ovulation, was zeigt, dass Meloxicam für die Notfallkontrazeption geeignet sein kann.

COX-Inhibitoren sind grundsätzlich als relativ gut verträglich bekannt, jedoch weisen Castellsague et al. 2012 und Varas-Lorenzo et al. 2013 auf ein, für diese Substanzklasse, erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und gastrointestinale Ereignisse hin. Es empfiehlt sich daher eine möglichst niedrige Dosierung anzuwenden (Castellsague et al. Drug Saf.; (2012); 35(12):1127-46; Varas-Lorenzo et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf.; (2013); doi: 10.1002/pds.3437. [Epub ahead of print]).

- Massai et al. 2007 untersuchte in einer Pilotstudie die Verwendung von Meloxicam in Kombination mit Levonorgestrel (LNG) auf den Ovulationszeitpunkt im Zusammenhang mit der Notfallkontrazeption (Massai et al. Human Reproduction; (2007) 22(2):434-439). In dieser Studie wurden 2 Tabletten mit jeweils 0,75 mg LNG (u.a. bekannt unter dem Handelsnamen Postinor-2) allein oder zusammen mit 15 mg Meloxicam verabreicht. In der Behandlungsgruppe, die die Kombination aus Meloxicam und LNG erhalten hatten, gab es einen Trend zu einer verringerten Häufigkeit des Eisprungs im Vergleich zur Gruppe, die ausschließlich mit LNG behandelt wurde. Dieser Effekt war zunehmend stärker, je später die Tabletten relativ zum Eisprung eingenommen wurden.
- 10 In WO2010/149273 (Bayer Pharma AG) wurde gezeigt, dass durch eine niedrige Dosis von Levonorgestrel, die selbst noch nicht ovulationsinhibitorisch wirkt, in Kombination mit Piroxicam eine nahezu vollständige Ovulationsunterdrückung in der Ratte erreicht werden kann. Dieser Ansatz enthält jedoch neben dem nicht-hormonell wirkenden COX-Inhibitor mit Levonorgestrel eine hormonelle Komponente und stellt somit keine nicht-hormonelle Alternative zu den rein hormonellen Ansätzen dar.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren und eine pharmazeutische Zusammensetzung für die Bedarfskontrazeption bereitzustellen, die auf einem pharmakologischen nicht-hormonellen Ansatz basiert und somit eine Alternative zu hormonellen Methoden darstellt.

- Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die Verwendung einer nicht-hormonellen pharmazeutischen Zusammensetzung gelöst, welche mindestens einen EP2-Rezeptor Antagonisten nach Formel I und mindestens einen COX-Inhibitor enthält. Darüber hinaus wird diese Aufgabe durch die pharmazeutische Zusammensetzung selbst, welche mindestens einen EP2-Rezeptor Antagonisten nach Formel Ia und mindestens einen COX-Inhibitor enthält.

- Die erfindungsgemäßen EP2-Rezeptor Antagonisten nach der Formel I bzw. Ia sind bereits in der nicht vorveröffentlichten Patentanmeldung PCT/EP2012/073556 beschrieben. Dort werden sie unter anderem für die Verwendung zur Kontrazeption und Notfallkontrazeption beansprucht. Darüber hinaus wird eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend mindestens einen EP2-Rezeptor Antagonisten der Formel I und mindestens einen COX-Inhibitor und deren Verwendung für die Kontrazeption beschrieben.

- 30 In der Patentanmeldung PCT/EP2012/073556 konnte gezeigt werden, dass die EP2-Rezeptor Antagonisten nach Formel I bzw. Ia eine antagonistische Wirkung am EP2-Rezeptor haben (siehe

- biologische Beispiele; Tabelle 1) und somit für die Fertilitätskontrolle geeignet sind (siehe biologische Beispiele; Tabelle 2, 3 und 4). In der vorliegenden Anmeldung konnte erfindungsgemäß durch die Kombination der EP2-Rezeptor Antagonisten nach Formel I bzw. Ia mit einem COX-Inhibitor die kontrazeptive Wirkung der EP2-Rezeptor Antagonisten bzw. der COX-Inhibitoren
- 5 überraschenderweise schon bei einer noch unwirksamen Dosis der Einzelwirkstoffe erreicht werden (siehe biologische Beispiele; Tabelle 6.1 – 6.5 und 7.1). Somit ermöglicht die Kombination von EP2-Rezeptor Antagonisten nach der allgemeinen Formel I bzw. Ia und COX-Inhibitoren die Reduktion der Dosis sowohl des COX-Inhibitors als auch des EP2-Rezeptor Antagonisten, was wiederum mögliche Nebenwirkungen reduziert und somit die Akzeptanz und Sicherheit der Methode erhöht.
- 10 Darüber hinaus wurde die kontrazeptive Wirkung überraschenderweise bereits nach einer Einmalgabe von einem EP2-Rezeptor Antagonisten nach der allgemeinen Formel I bzw. Ia in Kombination mit einem COX-Inhibitor kurz vor dem Geschlechtsverkehr erreicht (siehe biologische Beispiele; Tabelle 6.1 – 6.5 und 7.1). Dies zeigt, dass EP2-Rezeptor Antagonisten in Kombination mit COX-Inhibitoren eine wirksame pharmazeutische Zusammensetzung für die bedarfsmäßige Kontrazeption sind, welche
- 15 vor oder kurz nach dem zu erwartenden Geschlechtsverkehr angewendet werden kann. Da diese pharmazeutische Zusammensetzung nicht-hormonell ist, stellt sie eine Alternative zu hormonellen Ansätzen dar.
- Im prä-ovulatorischen antralen Follikel ist die Eizelle von Kumulus-Zellen umgeben, die einen dichten Zellkranz um die Eizelle bilden. Nach dem LH-Peak (Lutenisierendes Hormon) wird eine
- 20 Reihe von Prozessen aktiviert, die eine starke morphologische Veränderung dieses Zellkranzes aus Kumulus-Zellen zur Folge hat. Hierbei bilden die Kumulus-Zellen eine extrazelluläre Matrix, die zur sogenannten Kumulus-Expansion führt (Vanderhyden et al. Dev Biol.; (1990); 140(2):307-317). Diese Kumulus-Expansion ist ein wichtiger Bestandteil des ovulatorischen Prozesses und der nachfolgenden Möglichkeit zur Fertilisation.
- 25 Bei der Kumulus-Expansion sind Prostaglandine und hier das Prostaglandin E₂, dessen Synthese durch den LH-Peak induziert wird, von entscheidender Bedeutung. Prostanoid-EP2-Knock-out Mäuse (Hizaki et al. Proc Natl Acad Sci U. S. A.; (1999) 96(18):10501-10506.) zeigen eine deutlich verminderte Kumulus-Expansion und starke Subfertilität, was die Bedeutung des Prostanoid-EP2-Rezeptors für diesen Prozess demonstriert.
- 30 Die anti-ovulatorische Wirkung von COX-Inhibitoren am Menschen ist in klinischen Studien belegt (wie oben beschrieben). COX-Inhibitoren führen zu einer verminderten Prostaglandinsynthese. In

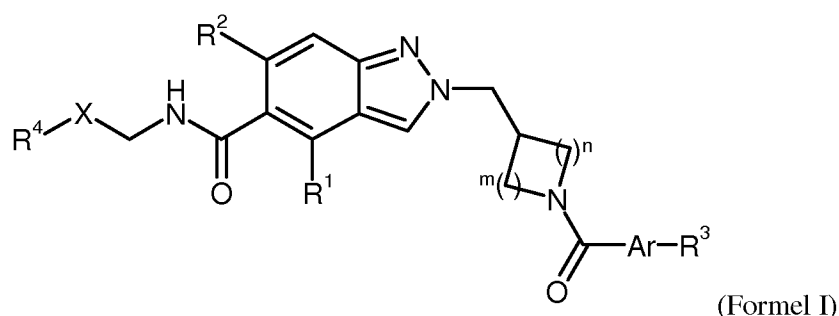
COX-2-knock-out-Mäusen konnte gezeigt werden, dass Prostaglandine vor allem bei Prozessen der Ovulation, Kumulus Expansion und Fertilisierung eine Rolle spielen (Cheng JG and Stewart CL. Biol Reprod.; (2003); 68(2):401-4; Lim et al. Cell; (1997) 91(2):197-208).

Da innerhalb des Prostaglandin Pathways der EP2-Rezeptor direkt durch die EP2-Rezeptor Antagonisten inhibiert wird, ist der Wirkungseintritt durch diese Substanzklasse zeitlich früher als der Wirkungseintritt der COX-Inhibitoren, bei denen die Wirkung durch eine Absenkung der Prostaglandinkonzentrationen erfolgt.

Bedarfsweise Kontrazeption bzw. Bedarfskontrazeption

Bedarfsweise Kontrazeption, Bedarfskontrazeption, Bedarfsverhütung, Fertilitätskontrolle nach Bedarf, präkoitale Kontrazeption, oder „Contraception on Demand“ bedeuten gleichermaßen, dass eine oder mehrere Substanzen nach Bedarf zur Anwendung kommen, um eine unerwünschte Schwangerschaft zu verhindern. Dies kann vor oder kurz nach einem zu erwartenden Geschlechtsverkehr erfolgen. Nach Bedarf bzw. bedarfsweise bedeutet dabei nicht optional. Vielmehr muss die Substanz/Substanzen angewendet werden, um eine nicht erwünschte Schwangerschaft zu verhindern.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend (a) mindestens einen EP2-Rezeptor Antagonisten nach der Formel (I)



in der

R¹: -H, -C₁-C₂-Alkyl, -C₁-C₂-Alkyloxy;

R²: -H, -Methyl;

unter der Voraussetzung, dass einer der beiden Reste R¹ oder R² gleich H ist;

X: $-(CH_2)_l-$, $-(CH_2)_k-O-$, $-CH_2-S-$, $CH_2-S(O)_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-O-$,
 $-C(CH_3)_2-O-$;

k: 1, 2;

l: 0, 1, 2;

5 R^4 : $-H$, $-C_1-C_4$ -Alkyl, $-C_3-C_4$ -Cycloalkyl, $-CH_2-C_3-C_4$ -Cycloalkyl;

und im Fall dass für X: $-(CH_2)_l-$ mit l bedeutend 0 oder 1 bzw. $-CH(CH_3)-$ steht

R^4 : zusätzlich einen 4-6-gliedriger Heterocyclrest;

und im Fall dass für X: $-(CH_2)_l-$ bzw. $-CH(CH_3)-$ steht

R^4 : zusätzlich $-CN$;

10 m: 1, 2;

n: 1, 2;

Ar: einen 6-10-gliedrigen Aryl-, 5-10-gliedrigen Hetarylrest,

R^3 : $-Halogen$, $-CN$, $-SF_5$, $-C_1-C_4$ -Alkyl, $-C_3-C_6$ -Cycloalkyl, $-C_4-C_6$ -Heterocycl,
 $-O-C_1-C_4$ -Alkyl, $-O-C_3-C_6$ -Cycloalkyl, $-O-C_4-C_6$ -Heterocycl, $-S-C_1-C_4$ -Alkyl,
 15 $-S(O)_2-C_1-C_4$ -Alkyl, $-Ar'$, $-O-Ar'$, $-C(CH_3)_2-CN$, $-C(CH_3)_2-OH$;

Ar' : einen gegebenenfalls 1-2-fach substituierten 6-gliedrigen Aryl-, 5-6-gliedrigen Heteroarylrest;

wobei die Substituenten ausgewählt sind aus $-F$, $-Cl$, $-CN$, $-C_1-C_4$ -Alkyl, $-O-C_1-C_4$ -Alkyl, $-C(CH_3)_2-CN$, $-C(CH_3)_2-OH$, $C(O)NH_2$;

20 bedeuten,

und enthaltend (b) mindestens einen COX-Inhibitor ausgewählt aus folgender Liste:

C1 Indomethacin;

C2 Diclofenac;

- C4 Naproxen;
- C5 Ibuprofen;
- C6 Meloxicam;
- C7 Piroxicam;
- 5 C8 Nimesulide;
- C9 Ketoprofen;
- C10 Tenoxicam;
- C11 Mefanemic Acid;
- C12 Ketoralac;
- 10 C13 Celecoxib (4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamid);
- C14 Parecoxib(N-[4-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonylpropionamide);
- C15 Rofecoxib (4-(4-Mesylphenyl)-3-phenylfuran-2(5H)-one);
- C16 Valdecoxib (4-[5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl]benzenesulfonamide);
- 15 C17 Etoricoxib

zur Bedarfskontrazeption.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend

(a) mindestens einen EP2-Rezeptor Antagonisten nach der Formel (I) wobei

20 R¹: -H, -C1-C2-Alkyl, -C1-C2-Alkyloxy;

R²: -H, -Methyl;

unter der Voraussetzung, dass einer der beiden Reste R¹ oder R² gleich H ist;

X: $-(CH_2)_l-$, $-(CH_2)_k-O-$, $-CH_2-S-$, $CH_2-S(O)_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-O-$,
 $-C(CH_3)_2-O-$;

k: 1, 2;

l: 0, 1, 2;

5 R^4 : -H, $-C_1-C_4$ -Alkyl, $-C_3-C_4$ -Cycloalkyl, $-CH_2-C_3-C_4$ -Cycloalkyl;

und im Fall dass für X: $-(CH_2)_l-$ mit l bedeutend 0 steht

R^4 : zusätzlich ein über einen Ringkohlenstoffatom verknüpfter 4 – 6
 gliedriger Heterocyclrest;

m: 1, 2;

10 n: 1, 2;

Ar: einen 6-10-gliedrigen Aryl-, 5-10-gliedrigen Hetarylrest,

R^3 : -Halogen, -CN, $-SF_5$, $-C_1-C_4$ -Alkyl, $-C_3-C_6$ -Cycloalkyl, $-C_4-C_6$ -Heterocyclyl,
 $-O-C_1-C_4$ -Alkyl, $-O-C_3-C_6$ -Cycloalkyl, $-O-C_4-C_6$ -Heterocyclyl, $-S-C_1-C_4$ -Alkyl,
 $-S(O)_2-C_1-C_4$ -Alkyl, $-Ar'$, $-O-Ar'$, $-C(CH_3)_2-CN$, $-C(CH_3)_2-OH$;

15 Ar' : einen gegebenenfalls 1-2-fach substituierten 6-gliedrigen Aryl-, 5-6-gliedrigen
 Heteroarylrest;

wobei die Substituenten ausgewählt sind aus -F, -Cl, -CN, $-C_1-C_4$ -Alkyl,
 $-O-C_1-C_4$ -Alkyl, $-C(CH_3)_2-CN$, $-C(CH_3)_2-OH$, $C(O)NH_2$;

und (b) mindestens einen COX-Inhibitor ausgewählt aus oben stehender Liste (COX-Inhibitoren: C1
 20 – C17)
 für die Bedarfskontrazeption.

Die erfindungsgemäßen 2H-Indazole haben eine antagonistische Wirkung am EP2-Rezeptor.

Unter C_1-C_2 -Alkyl bzw. C_1-C_4 -Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie
 beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, zu verstehen.

Die Alkylreste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Fluor substituiert sein.

Die Wasserstoffatome können gegebenenfalls durch Deuterium ersetzt werden.

- Unter C₁-C₂-Alkoxy bzw. C₁-C₄-Alkoxy ist ein geradkettiger oder verzweigter Rest der Formel Alkyl-O-, wie beispielsweise Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, n-Butoxy-, sec-Butoxy-,
5 Isobutoxy-, tert-Butyloxy- zu verstehen.

Die Alkoxyreste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Fluor substituiert sein.

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

Die Cycloalkylreste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Fluor substituiert sein.

- 10 Unter 4-6-gliedrigem Heterocyclyl sind monocyclische Ringe, die anstelle der Kohlenstoffatome ein oder mehrere Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff oder eine Heterogruppe wie -S(O)-, -SO₂- enthalten, zu verstehen. Die Bindungswalenz kann an einem beliebigen Kohlenstoffatom oder an einem Stickstoffatom sein.

- Beispielsweise genannt seien: Azetidiny, Pyrrolidiny, Piperidiny, Piperaziny, 1,4-Diazepany, 15 Morpholiny, Thiomorpholiny, Oxetany, Tetrahydrofurany, Tetrahydropyran, 1,4-Dioxany, 2-Oxo-oxazolidiny.

Die Heterocyclylreste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Fluor, Hydroxy, Methoxy beziehungsweise mit Oxo substituiert sein.

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

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

Der C₆-C₁₀-gliedrige Arylrest kann gegebenenfalls einfach durch Fluor, Chlor beziehungsweise eine Methylgruppe substituiert sein.

- Unter dem C₅-C₁₀-Heteroarylrest sind mono- oder bicyclische Ringsysteme zu verstehen, die jeweils
25 5 - 10 Ringatome enthalten und die anstelle des Kohlenstoffs ein oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten können. Die Bindungswalenz kann an einem beliebigen Kohlenstoffatom oder an einem Stickstoffatom sein.

Beispielsweise seien genannt: Thienyl, Thiazolyl, Furyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl-, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Phthalidyl, Thiophthalidyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Azocinyl, Indolizinyll, Purinyl, Isochinolinyl, Chinolinyl, Chinolizinyll, Chinazolinyl, Chinoxalinyll, Cinnolinyl, Phthalazinyl, 1,7- or 1,8-Naphthyridinyl, Pteridinyl.

Der C₅-C₁₀-gliedrige Heteroarylrest kann gegebenenfalls einfach durch Fluor, Chlor beziehungsweise eine Methylgruppe substituiert sein.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Eine Substitution mit ein, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

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

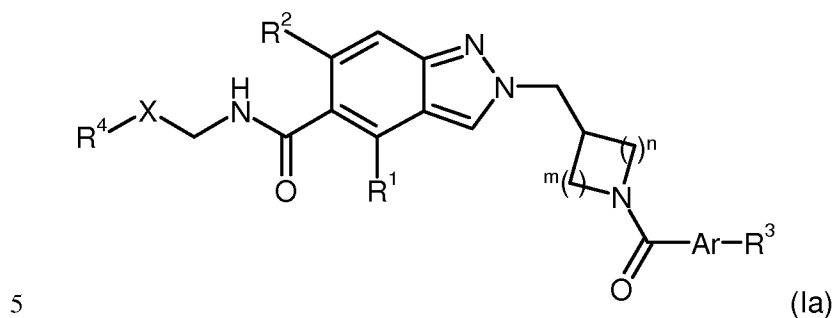
Pharmazeutische Zusammensetzung, welche mindestens einen EP2-Rezeptor Antagonisten nach der allgemeinen Formel Ia und mindestens einen COX-Inhibitor enthält

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend (a) mindestens einen EP2-Rezeptor Antagonisten nach der Formel (Ia) und (b) mindestens einen COX-Inhibitor.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiterhin die Verwendung von mindestens einem EP2-Rezeptor Antagonisten der allgemeinen Formel Ia zusammen mit mindestens einem COX-Inhibitor für die Herstellung eines Arzneimittels bzw. einer pharmazeutischen Zusammensetzung, welche geeignete Formulierungs- und Trägerstoffe enthält.

EP2-Rezeptor Antagonisten, welche erfindungsgemäß in der pharmazeutischen Zusammensetzung enthalten sind

Erfindungsgemäße EP2-Rezeptor Antagonisten, die in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung enthalten sind, sind 2H-Indazole der allgemeinen Formel Ia, wobei



R¹, R²: -H, -Methyl;

unter der Voraussetzung, dass einer der beiden Reste R^1 oder R^2 gleich H ist;

X: $-(\text{CH}_2)_l-$, $-(\text{CH}_2)_k-\text{O}-$;

k: 1, 2;

10 1: 0, 1, 2;

R⁴: -H, -C₁-C₄-Alkyl, -C₃-C₄-Cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₄-Cycloalkyl;

m: 1, 2;

n: 1, 2;

Ar: einen 6-10-gliedrigen Aryl-, 5-10-gliedrigen Hetarylrest,

15 R³: -Halogen, -CN, -SF₅, -C₁-C₄-Alkyl, -C₃-C₆-Cycloalkyl, -C₄-C₆-Heterocyclyl, -O-C₁-C₄-Alkyl, -O-C₃-C₆-Cycloalkyl, -O-C₄-C₆-Heterocyclyl, -S-C₁-C₄-Alkyl, -S(O)₂-C₁-C₄-Alkyl, -Ar', -O-Ar', -C(CH₃)₂-CN, -C(CH₃)₂-OH;

Ar': einen gegebenenfalls 1-2-fach substituierten 6-gliedrigen Aryl-, 5-6-gliedrigen Heteroarylrest;

20 wobei die Substituenten ausgewählt sind aus -F, -Cl, -CN, -C₁-C₄-Alkyl, -O-C₁-C₄-Alkyl, -C(CH₃)₂-CN, -C(CH₃)₂-OH, C(O)NH₂;

bedeuten, und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate, für die Herstellung von Arzneimitteln, die die bekannten Nachteile überwinden und verbesserte Eigenschaften, wie eine gute in-vivo-Wirksamkeit, gute Löslichkeit und Stabilität aufweisen.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben eine antagonistische Wirkung am EP2-Rezeptor.

Die Reste und Substituenten haben die gleiche Bedeutung wie sie oben für die EP2-Rezeptor Antagonisten der allgemeine Formel I beschrieben sind.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel Ia, wobei

- R¹: eine Methylgruppe;
- 10 R²: -H;
- X: -(CH₂)_l-, -(CH₂)_k-O-;
- k: 1;
- l: 0, 1;
- R⁴: -C₁-C₄-Alkyl, -C₃-C₄-Cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₄-Cycloalkyl;
- 15 m, n: 2;
- Ar: einen Phenylrest;

- bedeuten, und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate, für die Herstellung von Arzneimitteln, die die bekannten Nachteile überwinden und verbesserte Eigenschaften, wie eine gute in-vivo-Wirksamkeit, gute Löslichkeit und Stabilität aufweisen.
- 20

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel Ia, wobei

- R¹: eine Methylgruppe;
- R²: -H;
- X: -(CH₂)_l-, -(CH₂)_k-O-;

k: 1;

l: 0, 1;

R⁴: -C₁-C₄-Alkyl, -C₃-C₄-Cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₄-Cycloalkyl;

m, n: 1;

5 Ar: einen Phenylrest;

bedeuten, und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate, für die Herstellung von Arzneimitteln, die die bekannten Nachteile überwinden und verbesserte Eigenschaften, wie eine gute in-vivo-Wirksamkeit, gute Löslichkeit und Stabilität aufweisen.

10 Die folgenden erfindungsgemäßen EP2-Rezeptor Antagonisten sind besonders bevorzugt:

E1 2-{[1-(4-Cyan-2-fluorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

E2 2-{[1-(4-tert-Butoxybenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

15 E3 2-({1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

E4 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-morpholinobenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid

20 E5 2-({1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

E6 2-{[1-(2-Fluor-4-mesybenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

E7 2-{[1-(2-Fluor-4-methoxybenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E8 2-{[1-(4-Brom-2-fluorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E9 2-{[1-(2-Fluor-4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E10 2-({1-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E11 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E12 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- 10
- E13 2-({1-[4-(4-Chlorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E14 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(4-methylphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E15 2-({1-[4-(4-tert-Butylphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E16 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-([1-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl]piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E17 N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4-(4-methoxyphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20
- E18 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-phenoxybenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E19 2-{[1-(4-Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E20 2-{[1-(4-Methoxybenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E21 2-{[1-(4-Fluorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E22 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E23 2-{[1-(2-Methoxybenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E24 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)sulfonyl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E25 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[3-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E26 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[3-methylbenzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E27 2-{[1-(3-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E28 2-({1-[4-(4-Carbamoylphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E29 2-({1-[4-(Cyclopentyloxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E30 2-({1-[4-(Difluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E31 2-{[1-(4-Cyanbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E32 2-({1-[4-(1H-Imidazol-1-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E33 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(oxazol-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

- E34 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(oxazol-5-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E35 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(isoxazol-5-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E36 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E37 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E38 2-({1-[4-(Difluormethoxy)-2-fluorbenzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E39 2-({1-[2-Fluor-4-(pyrrolidin-1-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E40 2-({1-[(3,4'-Difluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E41 2-({1-[(3-Fluor-4'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E42 2-({1-[(3-Fluor-4'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E43 2-[(1-{[3-Fluor-3'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E44 2-[(1-{[3-Fluor-2'-(trifluormethoxy)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E45 2-({1-[(2'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E46 2-({1-[(2',4'-Difluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E47 2-({1-[(2-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E48 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[(2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E49 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(4-pyridyloxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E50 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E51 2-({1-[2-Fluor-4-(morpholin-4-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E52 2-{[1-(4-Brombenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E53 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E54 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E55 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E56 4-Methyl-2-({1-[4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E57 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E58 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E59 2-{[1-(4-Chlorobenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2H-indazole-5-carboxamide

- E60 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2-{{1-(4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E61 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-({1-[4-(4-fluorophenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E62 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E63 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-({1-[(4'-fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E64 2-{{1-(4-Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E65 2-{{1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E66 4-Methyl-2-{{1-(4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E67 2-({1-[4-(4-Fluorophenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E68 4-Methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2-({1-[4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E69 2-({1-[(4'-Fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E70 2-{{1-(4-Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E71 2-{{1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-N-(2-isopropoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E72 N-(2-Isopropoxyethyl)-4-methyl-2-{{1-(4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-2H-indazol-5-carboxamid

- E73 2-({1-[4-(4-Fluorophenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-isopropoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E74 N-(2-Isopropoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E75 2-({1-[4'-(4-Fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-isopropoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E76 2-{[1-(4-Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-isopropoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E77 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E78 2-({1-[4-(4-Fluorophenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E79 2-({1-[4'-(4-Fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E80 4-Methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E81 N-(2-tert-Butoxyethyl)-2-{[1-(4-chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E82 N-(2-tert-Butoxyethyl)-2-({1-[4-(4-fluorophenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E83 N-(2-tert-Butoxyethyl)-2-({1-[4'-(4-fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E84 N-(2-tert-Butoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E85 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-methyl-N-{2-[(²H₃)methyloxy](²H₄)ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid

- E86 2-({1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-{2-[(²H₃)methyloxy](²H₄)ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E87 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E88 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoyl}azetidin-3-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E89 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E90 2-({1-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E91 2-{[1-(4-Chlor-2-fluorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E92 2-({1-[3-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E93 2-({1-[4-Chlor-3-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E94 2-{[1-(4-Cyclopropylbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E95 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}azetidin-3-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E96 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E97 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E98 2-({1-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

- E99 4-Methyl-2-({1-[4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E100 N-[2-(Cyclopropyloxy)ethyl]-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E101 N-[2-(Cyclobutyloxy)ethyl]-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E102 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E103 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-({1-[4-(4-fluorophenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-
10 4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E104 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2-{[1-(4-methylbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E105 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E106 N-(2-tert-Butoxyethyl)-2-{[1-(4-chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E107 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-({1-[(4'-fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E108 2-({1-[(4'-Fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-
20 2H-indazol-5-carboxamid
- E109 2-({1-[4-(4-Fluorophenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E110 2-({1-[4-(4-Fluorophenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E111 2-({1-[(4'-Fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

- E112 2-([1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl)methyl]-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E113 4-Methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2-([1-(4-(trifluormethyl)phenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E114 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-([1-(4-(trifluormethyl)phenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E115 2-([1-(4-(4-Chlorphenoxy)benzoyl)azetidin-3-yl)methyl]-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E116 2-([1-(4-(4-Chlorphenoxy)benzoyl)azetidin-3-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E117 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-([1-(4-([5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy)benzoyl]azetidin-3-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E118 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-([1-(4-([5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy)benzoyl]azetidin-3-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E119 2-([1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl)methyl]-N-ethyl-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E120 2-([1-(4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl)piperidin-4-yl)methyl]-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E121 2-([1-(4-(4-Chlorphenoxy)benzoyl)piperidin-4-yl)methyl]-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E122 4-Methyl-2-([1-(4-(4-methylphenoxy)benzoyl)piperidin-4-yl)methyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E123 2-([1-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E124 4-Methyl-2-([1-(4-morpholinobenzoyl)piperidin-4-yl)methyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 25

- E125 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E126 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E127 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-{[1-(4-{[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E128 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-{[1-(4-{[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E129 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-{[1-(4-{[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E130 2-((1-[4-(4-Cyanphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E131 2-((1-[4-(3-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E132 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[3-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E133 2-[(1-{4-[(5-Cyanpyridin-2-yl)oxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E134 2-[(1-{4-[(5-Chlorpyridin-2-yl)oxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E135 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E136 2-((1-[4-(2,4-Difluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E137 2-((1-[4-(3,4-Difluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

- E138 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E139 2-{[1-(4-Brombenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E140 2-({1-[4-(5-Chlorpyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E141 2-({1-[4-(4'-Methoxy-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E142 4-Methyl-2-({1-[4-(6-methylpyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 10
- E143 2-({1-[4-(4'-Fluor-2'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E144 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E145 2-({1-[4-(6-Methoxypyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E146 2-({1-[4-(6-Methoxypyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E147 4-Methyl-2-({1-[4-(5-methylpyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 20
- E148 2-({1-[4-(5-Fluorpyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E149 2-({1-[4-(5-Methoxypyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E150 4-Methyl-2-({1-[4-(2-methylpyrimidin-5-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

- E151 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[2-(trifluormethyl)pyrimidin-5-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E152 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E153 2-({1-[4-(4-Cyanphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E154 2-{[1-(4-Brom-3-methylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E155 2-{[1-(4-tert-Butylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10
- E156 2-({1-[4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E157 2-{[1-(4-Cyclohexylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E158 2-({1-[4-(1-Cyan-1-methylethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E159 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(pyrimidin-2-yloxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E160 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(pyridin-3-yloxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 20
- E161 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-{[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl]piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E162 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(pyridin-2-yloxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E163 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-{[4-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]oxy}benzoyl]piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid

- E164 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-{[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E165 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-{[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E166 2-({1-[4'-(4-Methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E176 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E168 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[3-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 10
- E169 2-[(1-{4-[(5-Cyanpyridin-2-yl)oxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E170 2-[(1-{4-[(5-Chlorpyridin-2-yl)oxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E171 2-({1-[4-(2,4-Difluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E172 2-({1-[4-(3,4-Difluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E173 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 20
- E174 2-({1-[4-(3-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E175 2-{[1-(2-Fluor-4-isopropoxybenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E176 2-({1-[4-(3-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E177 2-({1-[(2',3-Difluor-4'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E178 2-({1-[4-(Difluormethoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E179 2-({1-[4-(2-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E180 2-({1-[(4'-Cyan-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E181 2-({1-[4-(5-Chlorpyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E182 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E183 N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[(4'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E184 2-({1-[(4'-Chlor-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E185 2-[(1-{[4'-(2-Cyanpropan-2-yl)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E186 N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4-(5-methoxypyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E187 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E188 N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E189 2-({1-[(4'-Fluor-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E190 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(6-methylpyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E191 N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4-(6-methoxypyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl}-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E192 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(2-methylpyrimidin-5-yl)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E193 2-({1-[4-(4'-Fluor-2'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E194 2-({1-[4-(4'-Chlor-2'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E195 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[2-(trifluormethyl)pyrimidin-5-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E196 2-({1-[4-(4'-Chlor-2'-fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E197 2-({1-[4-(2'-Chlor-4'-fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E198 2-({1-[4-(5-Chlorpyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E199 2-({1-[4-(5-Fluorpyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E200 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[5-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E201 2-[(1-{[4'-(2-Hydroxypropan-2-yl)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E202 2-({1-[4-(3',5'-Difluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E203 2-({1-[(4'-Fluor-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E204 2-({1-[(3',5'-Difluor-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E205 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[3-methyl-4-(3-pyridyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E206 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[3-methyl-4-(4-pyridyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E207 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[(2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 10

Von den 207 Verbindungen sind die Verbindungen besonders bevorzugt, die einen Antagonismus zum EP2-Rezeptor von > 50 nM haben:

- E2 2-{{1-[(4-tert-Butoxybenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E3 2-({1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E5 2-({1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E7 2-{{1-[(2-Fluor-4-methoxybenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E8 2-{{1-[(4-Brom-2-fluorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E9 2-{{1-[(2-Fluor-4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E10 2-({1-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E11 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E12 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{{1-(4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E13 2-({1-[4-(4-Chlorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E14 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(4-methylphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E15 2-({1-[4-(4-tert-Butylphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E16 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E17 N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4-(4-methoxyphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E18 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{{1-(4-phenoxybenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E19 2-{{1-(4-Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E20 2-{{1-(4-Methoxybenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E21 2-{{1-(4-Fluorbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E22 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E24 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)sulfonyl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid

- E25 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[3-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E26 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(3-methylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E27 2-{[1-(3-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E29 2-({1-[4-(Cyclopentyloxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E30 2-({1-[4-(Difluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E31 2-{[1-(4-Cyanbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E36 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E38 2-({1-[4-(Difluormethoxy)-2-fluorbenzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E39 2-({1-[2-Fluor-4-(pyrrolidin-1-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E40 2-({1-[(3,4'-Difluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E41 2-({1-[(3-Fluor-4'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E42 2-({1-[(3-Fluor-4'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E43 2-[(1-{[3-Fluor-3'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E44 2-[(1-{[3-Fluor-2'-(trifluormethoxy)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E45 2-({1-[(2'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E46 2-({1-[(2',4'-Difluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E47 2-({1-[(2-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E48 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[(2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E51 2-({1-[2-Fluor-4-(morpholin-4-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E52 2-{{1-[(4-Brombenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E53 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E54 2-{{1-[(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E55 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E59 2-{{1-[(4-chlorobenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2H-indazole-5-carboxamide
- E60 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2-{{1-[(4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E61 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-({1-[4-(4-fluorophenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E62 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2-({ 1-[4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E63 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-({ 1-[(4'-fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E64 2-({ 1-(4-Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl)-N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E65 2-({ 1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E66 4-Methyl-2-({ 1-(4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl)-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E67 2-({ 1-[4-(4-Fluorophenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E68 4-Methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2-({ 1-[4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E69 2-({ 1-[(4'-Fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E70 2-({ 1-(4-Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E71 2-({ 1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl)-N-(2-isopropoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E72 N-(2-Isopropoxyethyl)-4-methyl-2-({ 1-(4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E73 2-({ 1-[4-(4-Fluorophenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-N-(2-isopropoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E74 N-(2-Isopropoxyethyl)-4-methyl-2-({ 1-[4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

- E75 2-({ 1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-N-(2-isopropoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E76 2-{{ 1-(4-Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl}-N-(2-isopropoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E77 2-{{ 1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl}-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E78 2-({ 1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E79 2-({ 1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E80 4-Methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2-[(1-{ 4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl} piperidin-4-yl) methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E81 N-(2-tert-Butoxyethyl)-2-{{ 1-(4-chlorbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl}-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E82 N-(2-tert-Butoxyethyl)-2-({ 1-[4-(4-fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E83 N-(2-tert-Butoxyethyl)-2-({ 1-[(4'-fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E84 N-(2-tert-Butoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{ 4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl} piperidin-4-yl) methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E85 2-{{ 1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl}-4-methyl-N-{ 2-[(2H3)methyloxy](2H4)ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E86 2-({ 1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-N-{ 2-[(2H3)methyloxy](2H4)ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E87 2-{{ 1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl} methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E88 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoyl}azetidin-3-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E89 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E90 2-({1-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E91 2-{{1-[4-Chlor-2-fluorbenzoyl]azetidin-3-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E92 2-({1-[3-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E93 2-({1-[4-Chlor-3-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E94 2-{{1-[4-Cyclopropylbenzoyl]azetidin-3-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E95 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}azetidin-3-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E100 N-[2-(Cyclopropyloxy)ethyl]-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E101 N-[2-(Cyclobutyloxy)ethyl]-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E102 2-{{1-[4-Chlorbenzoyl]azetidin-3-yl}methyl}-N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E103 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-({1-[4-(4-fluorophenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E104 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2-{{1-[4-(4-methylbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid

- E105 2-([1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl)-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E107 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-([1-[(4'-fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidin-3-yl]methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E108 2-([1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidin-3-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E109 2-([1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E112 2-([1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl)-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E113 4-Methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2-([1-([4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl)azetidin-3-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E114 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-([1-([4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl)azetidin-3-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E115 2-([1-[4-(4-Chlorphenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl]methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E116 2-([1-[4-(4-Chlorphenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E117 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-([1-(4-([5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy)benzoyl)azetidin-3-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E125 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-([1-([4-((trifluormethyl)sulfanyl]benzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E126 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-([1-([4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E127 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-([1-(4-([5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy)benzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

- E128 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-{[1-(4-{[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E131 2-({1-[4-(3-Fluorophenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E132 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[3-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E137 2-({1-[4-(3,4-Difluorophenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E138 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E141 2-({1-[(4'-Methoxy-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E143 2-({1-[(4'-Fluor-2'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E153 2-({1-[4-(4-Cyanphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E154 2-{[1-(4-Brom-3-methylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E155 2-{[1-(4-tert-Butylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E157 2-{[1-(4-Cyclohexylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E160 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(pyridin-3-yloxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E161 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-{[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid

- E162 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(pyridin-2-yloxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E163 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-{[4-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E164 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-{[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E165 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-{[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E166 2-({1-[(4'-Methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E168 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[3-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E170 2-[(1-{4-[(5-Chlorpyridin-2-yl)oxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E171 2-({1-[4-(2,4-Difluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E172 2-({1-[4-(3,4-Difluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E173 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E174 2-({1-[4-(3-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E175 2-{[1-(2-Fluor-4-isopropoxybenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E176 2-({1-[(3-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E177 2-({1-[(2',3-Difluor-4'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E178 2-({1-[4-(Difluormethoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E179 2-({1-[4-(2-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E180 2-({1-[(4'-Cyan-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E181 2-({1-[4-(5-Chlorpyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E182 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E183 N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[(4'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E184 2-({1-[(4'-Chlor-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E185 2-[(1-{4'-(2-Cyanpropan-2-yl)biphenyl-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E186 N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4-(5-methoxypyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E187 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E188 N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E189 2-({1-[(4'-Fluor-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E190 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(6-methylpyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E191 N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4-(6-methoxypyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E193 2-({1-[4-(4'-Fluor-2'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E194 2-({1-[4-(4'-Chlor-2'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E195 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[2-(trifluormethyl)pyrimidin-5-yl]benzoyl]piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E196 2-({1-[4-(4'-Chlor-2'-fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E197 2-({1-[4-(2'-Chlor-4'-fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E198 2-({1-[4-(5-Chlorpyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E199 2-({1-[4-(5-Fluorpyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E200 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[5-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]benzoyl]piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E201 2-[(1-{[4'-(2-Hydroxypropan-2-yl)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E202 2-({1-[4-(3',5'-Difluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E203 2-({1-[4-(4'-Fluor-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E204 2-({1-[(3',5'-Difluor-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E205 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[3-methyl-4-(3-pyridyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E206 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[3-methyl-4-(4-pyridyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E207 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[(2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

Weiterhin sind besonders bevorzugt folgende Verbindungen:

- 10 E16 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E126 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E161 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-{[5-(trifluormethyl)pyridin-2-
15 lloxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid

Die Gabe des EP2-Rezeptor Antagonisten nach der allgemeinen Formel I bzw. Ia kann durch Einzeldosierungen oder Zweifach-Dosierungen erfolgen. Die tägliche Dosis beträgt 0,1 - 1000 mg, vorzugsweise 50 - 600 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehrere Teildosen gegeben werden kann.

- 20 Es kann gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen an EP2-Rezeptor Antagonisten nach der allgemeinen Formel I bzw. Ia 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. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die
25 genannte obere Grenze überschritten werden muss.

COX-Inhibitoren, welche erfindungsgemäß in der pharmazeutischen Zusammensetzung enthalten sind

Als COX-Inhibitoren, die erfindungsgemäß verwendet werden, kommen grundsätzlich alle für andere Indikationen verfügbaren COX-Inhibitoren in Frage. Damit sind sowohl selektive als auch nicht selektive COX-Inhibitoren gemeint. Erfindungsgemäß geeignet sind darunter:

- C1 Indomethacin;
- C2 Diclofenac;
- C4 Naproxen;
- C5 Ibuprofen;
- 10 C6 Meloxicam;
- C7 Piroxicam;
- C8 Nimesulide;
- C9 Ketoprofen;
- C10 Tenoxicam;
- 15 C11 Mefanemic Acid;
- C12 Ketoralac;
- C13 Celecoxib (4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamid);
- C14 Parecoxib (N-[4-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonylpropionamide);
- C15 Rofecoxib (4-(4-Mesylphenyl)-3-phenylfuran-2(5H)-one);
- 20 C16 Valdecoxib (4-[5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl]benzenesulfonamide);
- C17 Etoricoxib.

Besonders bevorzugt sind:

C1 Indomethacin;

C2 Diclofenac;

C4 Naproxen;

C5 Ibuprofen;

5 C6 Meloxicam;

C7 Piroxicam;

C8 Nimesulide.

Ganz besonders s bevorzugt sind:

C1 Indomethacin;

10 C2 Diclofenac;

C6 Meloxicam;

C7 Piroxicam.

Auch für die COX-Inhibitoren gilt, dass die Gabe der COX-Inhibitoren durch Einzeldosierungen oder Zweifach-Dosierungen erfolgen kann. Auch für die COX-Inhibitoren sind unterschiedliche
15 Dosierungen, in Abhängigkeit vom verwendeten COX-Inhibitor, einzusetzen. Die in der pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltene Menge an COX-Inhibitor variiert, je nach gewähltem Inhibitor. Dosisbereiche für die erfindungsgemäß verwendeten Cox-Inhibitoren ergeben sich aus den therapeutischen Dosen pro Tag für den jeweiligen COX-Inhibitor. Diese therapeutischen Dosen beziehen sich auf längerfristige Behandlungen und Dauertherapien, so das für die hier vorliegende
20 Indikation der Bedarfsverhütung auch die vierfache Menge der empfohlenen therapeutischen Dosis Verwendung finden kann. Als Untergrenze wird ein Viertel der empfohlenen therapeutischen Dosis angesehen. Auch für die COX-Inhibitoren gilt, dass die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehrere Teildosen gegeben werden kann.

Erfindungsgemäß kommen die folgenden Dosisbereiche bei einer „On Demand“ Anwendung in
25 Frage:

- C1 Indomethacin: 19 – 800 mg/Tag (therapeutische Tagesdosis: 75-200 mg/Tag*)
- C2 Diclofenac: 37,5 – 800 mg/Tag (therapeutische Tagesdosis: 150 - 200 mg/Tag*)
- C4 Naproxen: 125 – 4000 mg/Tag (therapeutische Tagesdosis: 500-1000 mg/Tag*)
- C5 Ibuprofen: 200 – 4800 mg/Tag (therapeutische Tagesdosis: 800-1200 mg/Tag*)
- 5 C6 Meloxicam: 2 – 60 mg/Tag (therapeutische Tagesdosis: 7,5-15 mg/Tag)
- C7 Piroxicam: 5 – 80 mg/Tag (therapeutische Tagesdosis: 20 mg/Tag*)
- C8 Nimesulide: 25 – 800 mg/Tag (therapeutische Tagesdosis: 100-200 mg/Tag*)
- C9 Ketoprofen: 25 – 1200 mg/Tag (therapeutische Tagesdosis: 100 -300 mg/Tag*)
- C10 Tenoxicam: 10 – 160 mg/Tag (therapeutische Tagesdosis: 40 mg/Tag*)
- 10 C11 Mefenamic Acid: 125 – 2000 mg/Tag (therapeutische Tagesdosis: 500 mg/Tag*)
- C12 Ketoralac: 2,5 – 160 mg/Tag (therapeutische Tagesdosis: 10 - 40 mg/Tag*)
- C13 Celecoxib: 25 – 800 mg/Tag (therapeutische Tagesdosis: 100 - 200 mg/Tag*)
- C14 Parecoxib: 12,5 – 200 mg/Tag (therapeutische Tagesdosis: 50 mg/Tag*)
- C15 Rofecoxib: 6 – 200 mg/Tag (therapeutische Tagesdosis: 25 - 50 mg/Tag*)
- 15 C16 Valdecoxib: 10 – 160 mg/Tag (therapeutische Tagesdosis: 40 mg/Tag)
- C17 Etoricoxib: 15 – 360 mg/Tag (therapeutische Tagesdosis: 60 - 90 mg/Tag)

*Huntjens et al. Rheumatology; (2005); 44:846-859

Auch für die COX-Inhibitoren gilt, dass es gegebenenfalls erforderlich sein kann von den genannten Mengen an COX-Inhibitoren 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. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss.

Die Angaben zu den COX-Inhibitoren beziehen sich auf deren Kombination mit EP2-Rezeptor Antagonisten nach der allgemeinen Formel I bzw. Ia.

Erfindungsgemäß bevorzugte Kombinationen enthalten einen EP2-Rezeptor Antagonisten nach der allgemeinen Formel Ia aus der Liste

- 5 E16 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E126 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E161 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-{[5-(trifluormethyl)pyridin-2-
10 l]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid

und einen COX-Inhibitor aus der Liste

- C1 Indomethacin;
- C2 Diclofenac;
- C4 Naproxen;
- 15 C5 Ibuprofen;
- C6 Meloxicam;
- C7 Piroxicam;
- C8 Nimesulide;

bzw. erfindungsgemäß vorzugsweise verwendete COX-Inhibitor aus folgender Liste:

- 20 C1 Indomethacin;
- C2 Diclofenac;
- C6 Meloxicam;
- C7 Piroxicam.

Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung für die Bedarfskontrazeption und die Fertilitätskontrolle

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend mindestens einen EP2-Rezeptor Antagonisten der Formel Ia und mindestens einen COX-Inhibitor zur Bedarfskontrazeption und zur Fertilitätskontrolle.

Bedarfsweise Kontrazeption, Bedarfskontrazeption, Bedarfsverhütung, Fertilitätskontrolle nach Bedarf, präkoitale Kontrazeption, oder „Contraception on Demand“ bedeuten gleichermaßen, dass eine oder mehrere Substanzen nach Bedarf zur Anwendung kommen, um eine unerwünschte Schwangerschaft zu verhindern. Dies kann vor oder kurz nach einem zu erwartenden Geschlechtsverkehr erfolgen. Nach Bedarf bzw. bedarfsweise bedeutet dabei nicht optional. Vielmehr muss die Substanz/Substanzen angewendet werden, um eine nicht erwünschte Schwangerschaft zu verhindern.

Kontrazeption, Verhütung oder Fertilitätskontrolle bedeuten gleichermaßen, die kontinuierliche, regelmäßige Einnahme einer oder mehrerer Substanzen in geringer Dosierung nach einem vorgegebenen Schema über einen längeren Zeitraum, der sich über mehrere Zyklen erstreckt. Die Einnahme des pharmakologischen Kontrazeptivums erfolgt unabhängig von der Häufigkeit und dem Zeitpunkt des Geschlechtsverkehrs.

Administrationsroute

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen und deren Verwendung kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, pulmonal, nasal, dermal oder transdermal. Weitere Applikationswege sind vaginal oder interuterin. Für die vaginale Applikation eignen sich Tampons, Gele, Zäpfchen, Pessar oder intravaginale Ringe. Für die intrauterine Applikation eignen sich unter anderem intrauterine Systeme oder Intrauterinpessare.

Für die orale Applikation eignen sich im Stand der Technik als geeignet beschriebene Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen EP2-Rezeptor Antagonisten nach der allgemeinen Formel I bzw. Ia und COX-Inhibitoren in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene 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 Weichgelatinekapseln), Dragees, Wafer, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigelegt ist. Für die orale Anwendung derartiger Verbindungen sind ebenfalls auch deren Clathrate geeignet, beispielsweise seien genannt die Clathrate mit alpha-, beta-, gamma-Cyclodextrin oder auch beta-hydroxypropyl-Cyclodextrin.

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, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume oder Streupuder.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen 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.

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

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel bzw. pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens einen erfindungsgemäßen EP2-Rezeptor Antagonisten nach der allgemeinen Formel I bzw. Ia und mindestens einen COX-Inhibitor üblicherweise zusammen mit

einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zur Bedarfskontrazeption und Fertilitätskontrolle.

- Die pharmazeutische Formulierung kann mindestens einen EP2-Rezeptor Antagonisten der allgemeinen Formel I bzw. Ia und mindestens einen COX-Inhibitor sowohl zusammen in einer Darreichungsform (zum Beispiel einer Kombinationstablette) enthalten oder in zwei separaten Darreichungsformen (zum Beispiel einer Tablette) enthalten, wobei die eine Darreichungsform mindestens einen EP2-Rezeptor Antagonisten und die andere Darreichungsform mindestens einen COX-Inhibitor enthält.

- 10 Die Herstellung der pharmazeutischen Formulierung ist dem Fachmann geläufig. Die Herstellung einer Formulierung als Kombinationstablette ist im Herstellungsbeispiel 1 beschrieben.

Anwendungsregime

- Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Anwendungsregime zur Bedarfskontrazeption, bei dem eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens einen COX-Inhibitor aus der oben genannten Liste und mindestens einen EP2-Rezeptor Antagonisten nach der allgemeinen Formel I bzw. Ia in einer Einzelverabreichungsdosis in einem Zeitraum von bis zu 24 Stunden, vorzugsweise 6 - 12 Stunden vor einem zu erwartenden Geschlechtsverkehr oder bis zu 2 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr verabreicht wird.

- In einer alternativen Ausführungsform kann das Einmaldosispräparat auch bis zu maximal 24 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr eingenommen werden.

- Ein weiterer Gegenstand ist ein Anwendungsregime bei dem zwei getrennte pharmazeutische Zusammensetzungen, welche jeweils mindestens einen COX-Inhibitor aus der oben genannten Liste und mindestens einen EP2-Rezeptor Antagonisten der allgemeinen Formel I bzw. Ia enthalten, nacheinander mit zeitlichen Abstand verabreicht werden. Die Zusammenstellungen der beiden pharmazeutischen Zusammensetzungen können identisch oder hinsichtlich der Auswahl und der Dosierung des EP2-Rezeptor Antagonisten nach der allgemeinen Formel I bzw. Ia und des COX-Inhibitors verschieden sein. Die Einnahme der ersten pharmazeutischen Zusammensetzung erfolgt in einem Zeitraum von bis zu 24 Stunden, vorzugsweise 6 - 12 Stunden vor einem zu erwartenden

Geschlechtsverkehr und die Einnahme der zweiten pharmazeutischen Zusammensetzung erfolgt in einem Zeitraum von bis zu 48 Stunden nach dem zu erwartenden Geschlechtsverkehr.

In den Fällen, in denen die beiden pharmazeutischen Zusammensetzungen unterschiedlich sind, kann die Dosis für einen der Wirkstoffe oder für beide Wirkstoffe der pharmazeutische Zusammensetzung, die vor dem Geschlechtsverkehr eingenommen wird, geringer sein als für die pharmazeutischen Zusammensetzung, die nach dem Geschlechtsverkehr eingenommen wird.

Durch ein entsprechendes Anwendungsregime kann erreicht werden, dass für einen genügend langen Zeitraum ausreichend hohe Wirkstoffspiegel im Blutplasma erreicht werden, um einer ungewollten Schwangerschaft entgegenzuwirken. So weisen Spermien im weiblichen Genitaltrakt eine Lebensfähigkeit von ca. 5 Tagen auf. Gegebenenfalls kann die Gabe nach dem Geschlechtsverkehr auch in mehreren Dosen erfolgen, um aktive Plasmakonzentrationen über einen Zeitraum von bis zu 5 Tage zu erreichen.

Weiterhin kann mit der Gabe von zwei pharmazeutischen Zusammensetzungen eine noch bessere Wirksamkeit des Präparates erreicht werden. Auch kann die Wirkstoffbelastung in den Fällen weiter reduziert werden, wo es nicht zum erwarteten Geschlechtsverkehr gekommen ist, indem auf die Einnahme, welche nach dem zu erwartenden Geschlechtsverkehr erfolgen sollte, verzichtet wird.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft einen Kit zur Bedarfskontrazeption enthaltend mindestens zwei Tabletten welche jeweils mindestens einen COX-Inhibitor und mindestens einen EP2-Rezeptor Antagonisten der allgemeinen Formel I bzw. Ia enthalten. Eine erste Tablette wird in einem Zeitraum von bis zu 24 Stunden, vorzugsweise 6 - 12 Stunden vor dem zu erwartenden Geschlechtsverkehr und mindestens eine weitere Tablette wird in einem Zeitraum von bis zu 48 Stunden nach dem zu erwartenden Geschlechtsverkehr eingenommen.

Erfindungsgemäß können im Kit bis zu 5-mal die zwei Tabletten enthalten sein, um eine Bedarfsverhütung von 5 zu erwartenden zeitlich mindestens 24 Stunden auseinanderliegenden Geschlechtsverkehren zu ermöglichen.

Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. Ia:

Die folgende Beschreibung des Verfahrens zur Herstellung ist bereits in der nicht vorveröffentlichten Patentanmeldung PCT/EP2012/073556 enthalten.

- 5 Dazu wird beispielsweise eine Carbonsäure der Formel VIII mit einem Amin der allgemeinen Formel XI nach dem Fachmann bekannten Verfahren zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt (Schema 1).

Die Umsetzung findet statt, indem beispielsweise eine Carbonsäure der Formel VIII in Anwesenheit eines tertiärenamins, beispielsweise Triethylamin, mit Isobutylchloroformiat in ein gemischtes
10 Anhydrid überführt wird, welches mit einem Alkalisalz des entsprechenden Amins XI in einem inerten Lösungsmittel beziehungsweise Lösungsmittelgemisch, zum Beispiel Tetrahydrofuran, N,N-Dimethylformamid, Dimethoxyethan bei Temperaturen zwischen -30°C und +60°C zu den Zielverbindungen der Formel I reagiert.

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

Es ist ebenfalls möglich, eine Carbonsäure der Formel VIII mit einem anorganischen Säurechlorid, beispielsweise Phosphorpentachlorid, Phosphortrichlorid, Thionylchlorid in das entsprechende Carbonsäurechlorid und anschließend in Pyridin oder einem inerten Lösungsmittel, wie zum Beispiel
25 N,N-Dimethylformamid in Anwesenheit des entsprechenden Amins XI und eines tertiärenamins, beispielsweise Triethylamin bei Temperaturen zwischen -30°C und +60°C in die Zielverbindungen der allgemeinen Formel I zu überführen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich ebenso aus Bromindazolen der allgemeinen Formel VI unter Palladium(0)-Katalyse durch Umsetzung mit einem
30 entsprechenden Amin XI und Kohlenmonoxid (CO) bzw. einer Kohlenmonoxidquelle, wie z.B. Molybdaenhexacarbonyl in einem geeigneten Lösungsmittel beziehungsweise -gemisch, zum Beispiel

1,4-Dioxan/Wasser oder Tetrahydrofuran, Zugabe einer Base wie beispielsweise Natriumcarbonat oder 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-en (DBU) sowie eines Katalysator-Liganden-Gemischs, zum Beispiel Palladium(II)-acetat oder trans-Bis(acetato)bis[o-(di-o-tolylphosphino)benzyl]dipalladium(II) / Tri-tert-butylphosphinotetrafluoroborat bei Temperaturen zwischen 80 ° C und 160 ° C (ggf. unter Mikrowellenbestrahlung zwischen 80-200 Watt), und im Falle der Verwendung von Kohlenmonoxid bei einem CO-Druck von 5-15 bar, erhalten (Schema 1).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich ebenso aus Aminen der allgemeinen Formel XV durch Umsetzung mit Carbonsäuren (-Y = -OH), -chloriden (-Y = -Cl) oder -anhydriden (z.B. -Y = -O-C(O)-O-CH₂(CH)₃CH₃) der Formel IX auf die für die Herstellung der Verbindungen I aus den Verbindungen VIII und XI beschriebene Art und Weise erhalten (Schema 2).

Ebenso lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I aus Verbindungen der allgemeinen Formel XVI, in denen -LG' beispielsweise -Br, -I, bedeutet, durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel XVIII erhalten (Schema 2).

Bei Verbindungen der Formel XVIII handelt es sich beispielsweise um (Het)Arylboronsäuren (R³-Met = (Het)Ar-B(OH)₂) bzw. -boronsäurepinacolester (R³-Met = (Het)Ar-BPin), die nach dem Fachmann bekannten Verfahren in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel N,N-Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan und ggf. Wasser sowie Zugabe einer Base, beispielsweise Triethylamin, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat und eines Katalysator-Liganden-Gemischs, aus zum Beispiel Palladium(II)-acetat / Triphenylphosphin, Bis(diphenylphosphino)ferrocendichlorpalladium (II) bei Temperaturen zwischen 20 ° C und 120 ° C zu Biarylverbindungen der Formel I umgesetzt werden.

Bei Verbindungen der Formel XVIII kann es sich ebenso um (Het)Arylalkohole (R³-Met = (Het)ArO-H) handeln, die nach dem Fachmann bekannten Verfahren in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid unter Zugabe einer Base, beispielsweise Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat unter Kupfer-(I)-Katalyse z.B. mit Kupfer(I)-bromid bei Temperaturen zwischen 60 ° C und 120 ° C zu Biarylethern der Formel I umgesetzt werden.

Die Carbonsäuren der allgemeinen Formel VIII lassen sich beispielsweise aus Estern der Formel VII durch Esterverseifung in einem geeigneten Lösungsmittel beziehungsweise Lösungsmittelgemisch, zum Beispiel Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Wasser unter Zusatz einer wässrigen Lösung eines Alkalihydroxids, zum Beispiel Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid bei Temperaturen zwischen 20 ° C und 60 ° C erhalten (Schema 1).

Auf gleiche Art und Weise lassen sich die Carbonsäuren XIII aus den Estern XII (Schema 2, -PG: z.B. -Boc (-tert-Butyloxycarbonyl) und die Carbonsäuren XXI aus den Estern XX (Schema 3, -LG': z.B. -Br, -I) erhalten.

Die Ester der allgemeinen Formel VII lassen sich aus Bromindazolen der allgemeinen Formel VI
5 unter Palladium(0)-Katalyse durch Umsetzung mit Kohlenmonoxid bzw. einer Kohlenmonoxidquelle, wie z.B. Molybdaenhexacarbonyl und Methanol in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran und Zugabe einer Base, beispielsweise Triethylamin oder 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-en und eines Katalysator-Liganden-Gemischs, aus zum Beispiel Palladium(II)-acetat / Bis-1,3-Diphenylphosphinopropan oder trans-
10 Bis(acetato)bis[o-(di-o-tolylphosphino)benzyl]dipalladium(II) / Tri-tert-butylphosphinotetrafluoroborat bei Temperaturen zwischen 20 ° C und 140 ° C (ggf. unter Mikrowellenbestrahlung zwischen 80 -200 Watt), und im Falle der Verwendung von Kohlenmonoxid bei einem CO-Druck von 5 – 15 bar, erhalten (Schema 1).

Diese Methode ist nicht auf Methylester, d.h. auf die Verwendung von Methanol beschränkt, sondern
15 auch auf andere Ester erweiterbar. So lassen sich beispielsweise durch Verwendung von Ethanol anstelle Methanol auf diese Art und Weise die entsprechenden Ethylester synthetisieren.

Auf gleiche Art und Weise lassen sich die Ester XII aus den Bromiden IV (Schema 2, -PG: z.B. -Boc) erhalten.

Die Amide der allgemeinen Formel VII lassen sich ebenfalls aus den Aminen der allgemeinen Formel
20 XIX durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel IX (Schema 3), in Analogie zur Synthese der Verbindungen I aus den Verbindungen XV, erhalten (Schema 2).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VII lassen sich ebenso aus Verbindungen der Formel XX und Umsetzung mit Verbindungen der Formel XVIII (Schema 3), in Analogie zur beschriebenen Umsetzung der Verbindungen XVI zu den Verbindungen der Formel I, erhalten (Schema 2).

25 Die Amide der allgemeinen Formel VI lassen sich aus Aminen der allgemeinen Formel V durch Umsetzung mit Carbonsäuren (-Y = -OH), -chloriden (-Y = -Cl) oder -anhydriden (z.B. -Y = -O-C(O)-O-CH₂(CH)₃CH₃) der Formel IX (Schema 1), wie für die Umsetzung von Aminen XV zu Amiden I beschrieben, erhalten (Schema 2).

Die Amide der allgemeinen Formel XVI lassen sich auf analoge Art und Weise aus Aminen XV und Carbonsäuren bzw. Carbonsäurederivaten XVII (-Y: z.B. -OH, -Cl, -O-C(O)-O-CH₂(CH)₃CH₃; -LG': z.B. -Br, -I) erhalten (Schema 2).

- 5 Analog lassen sich Amide XX (-LG': z.B. -Br, -I) aus Aminen XIX und Carbonsäuren bzw. Carbonsäurederivaten XVII (-Y: z.B. -OH, -Cl, -O-C(O)-O-CH₂(CH)₃CH₃; -LG': z.B. -Br, -I) erhalten (Schema 3).

Ebenso lassen sich Carbonsäuren XIII (-PG: z.B. -Boc) mit Aminen XI zu Amiden XIV (Schema 2) und Carbonsäuren XXI (-LG': z.B. -Br, -I) mit Aminen XI zu Amiden XVI (Schema 3) auf diese Art und Weise umsetzen.

- 10 Die sekundären Amine V lassen sich aus den entsprechenden Carbamaten IV (-PG: z.B. -Boc) nach dem Fachmann bekannten Verfahren (Schema 1) erhalten.

- So lassen sich beispielsweise tert-Butylcarbamate im sauren Milieu unter Verwendung von z.B. Trifluoressigsäure oder Salzsäure in einem geeigneten Lösungsmittel bzw. -gemisch wie beispielsweise Dichlormethan, Dioxan, Aceton/Wasser in die Amine V überführen. In wasserfreiem
15 Milieu fallen die Amine V als die entsprechenden Salze an.

In analoger Art und Weise lassen sich die Amine XV aus den Carbamaten XIV (Schema 2) und die Amine XIX aus den Carbamaten XII (Schema 3) erhalten.

Die 2H-Indazole der allgemeinen Formeln IV und VI lassen sich auf verschiedene Art und Weise herstellen.

- 20 Beispielsweise lassen sich 2H-Indazole IV aus 1H-Indazolen der allgemeinen Formel II durch Alkylierung mit Verbindungen der allgemeinen Formel III (-PG: z.B. -Boc, -LG: z.B. -Br, -I, -O-Ts (Tosyloxy-), -O-Ms (Mesyloxy-)) in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid oder aber THF, 1,4-Dioxan und Zugabe einer Base wie beispielsweise Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat (bei ggf. Zugabe von
25 Tetrabutylammoniumiodid) oder aber Natriumbis(trimethylsilyl)amid, bei Temperaturen zwischen 25 °C und 100 °C oder aber im Falle der Verwendung von Natriumbis(trimethylsilyl)amid 0 °C und 25 °C, erhalten (Schema 1).

In analoger Art und Weise lassen sich die 2*H*-Indazole der allgemeinen Formel VI aus 1*H*-Indazolen der allgemeinen Formel II und Verbindungen der allgemeinen Formel X (-LG: z.B. -Br, -I, -O-Ts, -O-Ms) erhalten (Schema 1).

Die 2*H*-Indazole der allgemeinen Formel IV lassen sich ebenso aus ortho-Nitrobenzaldehyden der allgemeinen Formel XXVII durch Umsetzung mit einem entsprechenden Amin XXVIII (-PG: z.B. -Boc) in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel 1,4-Dioxan und Zugabe eines Reduktionsmittels wie beispielsweise Triethylphosphit, unter eventueller Zugabe von Kaliumcarbonat bzw. Cäsiumcarbonat oder gepulvertem Molsieb, bei Temperaturen zwischen 100 ° C und 160 ° C erhalten (Schema 4).

10 In analoger Art und Weise lassen sich die 2*H*-Indazole der allgemeinen Formel VI aus ortho-Nitrobenzaldehyden XXVII durch Umsetzung mit Aminen XXIX erhalten (Schema 4).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XIV (-PG: z.B. -Boc) lassen sich ebenso aus Bromindazolen der allgemeinen Formel IV (-PG: z.B. -Boc) unter Palladium(0)-Katalyse durch Umsetzung mit einem entsprechenden Amin XI und Kohlenmonoxid bzw. einer Kohlenmonoxidquelle, wie z.B. Molybdaenhexacarbonyl (Schema 2), in Analogie zum beschriebenen Verfahren für die Umsetzung der Bromindazole VI zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I, erhalten (Schema 1).

Die ortho-Nitrobenzaldehyde der allgemeinen Formel XXVII lassen sich aus den ortho-Nitrotoluolen der allgemeinen Formel XXVI nach dem Fachmann bekannten Verfahren in zwei Reaktionsschritten herstellen (Schema 4).

Dafür wird ein ortho-Nitrotoluol XXVI in einem geeigneten Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid gelöst und mit N,N-Dimethylformamiddimethylacetal bei Temperaturen von 100 – 140 ° C zum entsprechenden Enamin umgesetzt, welches sofort mit einem geeigneten Oxidationsmittel wie z.B. NaIO₄ in einem geeigneten wässrigen Lösungsmittelgemisch wie Wasser/ N,N-Dimethylformamid und ggf. unter Zugabe einer Base wie beispielsweise Triethylamin, N,N-Diisopropylethylamin, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat zum entsprechenden ortho-Nitrobenzaldehyd bei Temperaturen von 0 ° C – 20 ° C oxidiert wird.

Die ortho-Nitrotoluole der allgemeinen Formel XXVI lassen sich aus den ortho-Methylanilinen der allgemeinen Formel XXV nach dem Fachmann bekannten Verfahren herstellen (Schema 4).

Dafür wird ein ortho-Methylanilin XXV in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder Chloroform gelöst, mit Zirkonium(IV)-tert-butoxid, gemahlenem Molsieb 3 Å sowie tert-Butylhydroperoxid versetzt und bei Temperaturen von 20-40°C umgesetzt.

- Die *1H*-Indazole der allgemeinen Formel II lassen sich aus den Acetamiden der allgemeinen Formel XXIV nach dem Fachmann bekannten Verfahren freisetzen (Schema 4).

Dafür wird beispielsweise ein Acetamid XXIV in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol und Zugabe von 37%iger Salzsäure bei Temperaturen von 40 – 80 ° C umgesetzt.

In Analogie dazu lassen sich die Aniline der Formel XXV aus den Acetaniliden der Formel XXIII freisetzen (Schema 4).

- Die Acetamide der allgemeinen Formel XXIV lassen sich aus den ortho-Methyl-acetaniliden der allgemeinen Formel XXIII nach dem Fachmann bekannten Verfahren herstellen (Schema 4).

Dazu werden die ortho-Methyl-acetanilide XXIII in einem geeigneten Lösungsmittel wie Chloroform oder Toluol gelöst, mit Essigsäureanhydrid, Isopentyl- oder tert-Butylnitrit, sowie gegebenenfalls Kaliumacetat und 18-Krone-6, versetzt und bei Temperaturen von 60 – 100 ° C umgesetzt.

- Die ortho-Methyl-acetanilide XXIII lassen sich aus den Acetaniliden der allgemeinen Formel XXII durch Bromierung nach dem Fachmann bekannten Verfahren herstellen (Schema 4).

Dazu werden die Acetanilide XXII, die sich beispielsweise aus den entsprechenden Anilinen durch Umsetzung mit Acetanhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. Toluol) bei Temperaturen von 80-110°C erhalten lassen, mit Brom in Eisessig bei Temperaturen von 10-25°C umgesetzt.

- Die Verbindungen der allgemeinen Formel III, in denen LG: -OTs, -OMs bedeutet, lassen sich nach dem Fachmann bekannten Verfahren aus den entsprechenden Alkoholen herstellen.

- Dazu werden die Alkohole in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Dichlormethan bzw. Tetrahydrofuran oder Toluol und Zugabe einer geeigneten Base, z.B. Pyridin, Triethylamin, mit p-Toluolsulfonsäurechlorid bzw. Methansulfonsäurechlorid bei Temperaturen zwischen 0 ° C und 40 ° C umgesetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel X, in denen LG: -OTs, -OMs bedeutet, lassen sich nach dem Fachmann bekannten Verfahren aus den entsprechenden Aminoalkoholen XXX herstellen (Schema 4).

- 5 Dazu werden in einem ersten Schritt die Aminoalkohole XXX in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Dichlormethan und Zugabe einer geeigneten Base, z.B. Triethylamin mit Arylcarbonsäurechloriden der Formel Cl-C(O)-Ar-R^3 bei Temperaturen zwischen 0°C und 25°C zu den entsprechenden Amiden XXXI umgesetzt. Gegebenenfalls als Nebenprodukte entstandene, korrespondierende Ester können abgetrennt oder aber unter Standardbedingungen, d.h. unter Verwendung einer Base, z.B. Kaliumhydroxid, in einem geeigneten Lösemittelgemisch, z.B. Ethanol/ Wasser, bei Temperaturen
- 10 zwischen 20°C und 40°C zu den entsprechenden Alkoholen XXXI verseift werden.

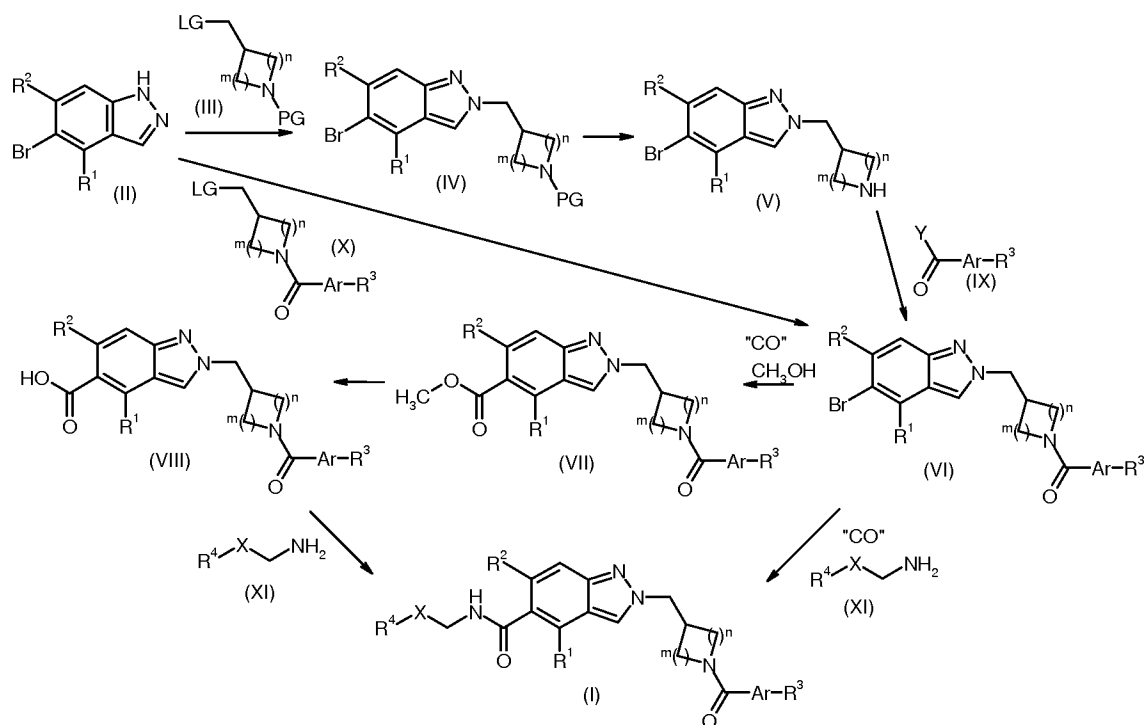
- Die so erhaltenen N-geschützten Alkohole XXXI können in die Verbindungen der Formel X mit LG: -OTs, -OMs analog des für die Synthese der Verbindungen III beschriebenen Verfahrens umgesetzt werden. Verbindungen der Formel X mit LG: -Br lassen sich aus den entsprechenden Alkoholen XXXI nach dem Fachmann bekannten Verfahren durch Umsetzung mit einem Bromierungsmittel wie z.B.
- 15 CBr_4 unter Zugabe von PPh_3 als Oxophil in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Chloroform bei Temperaturen zwischen 20°C und 40°C erhalten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XXIX, lassen sich nach dem Fachmann bekannten Verfahren beispielsweise aus den Aminen der Formel XXXII herstellen (Schema 4).

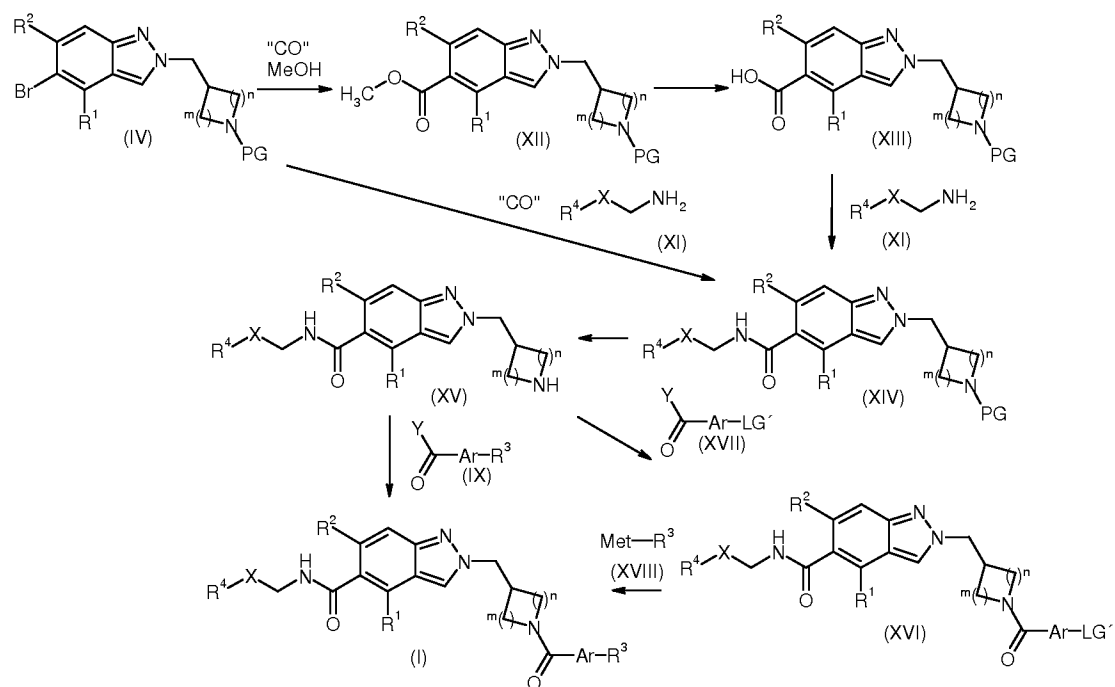
- Dazu werden in einem ersten Schritt die Amine XXXII in Analogie zur Synthese der Verbindungen I
- 20 aus den Verbindungen XV zu den entsprechenden Amiden XXXIII umgesetzt.

Die tert-Butyloxycarbonyl-gruppe in Verbindungen der Formel XXXIII wird in Analogie zur Umsetzung der Verbindungen IV zu den Verbindungen V gespalten, so lassen die Verbindungen der Formel XXIX erhalten.

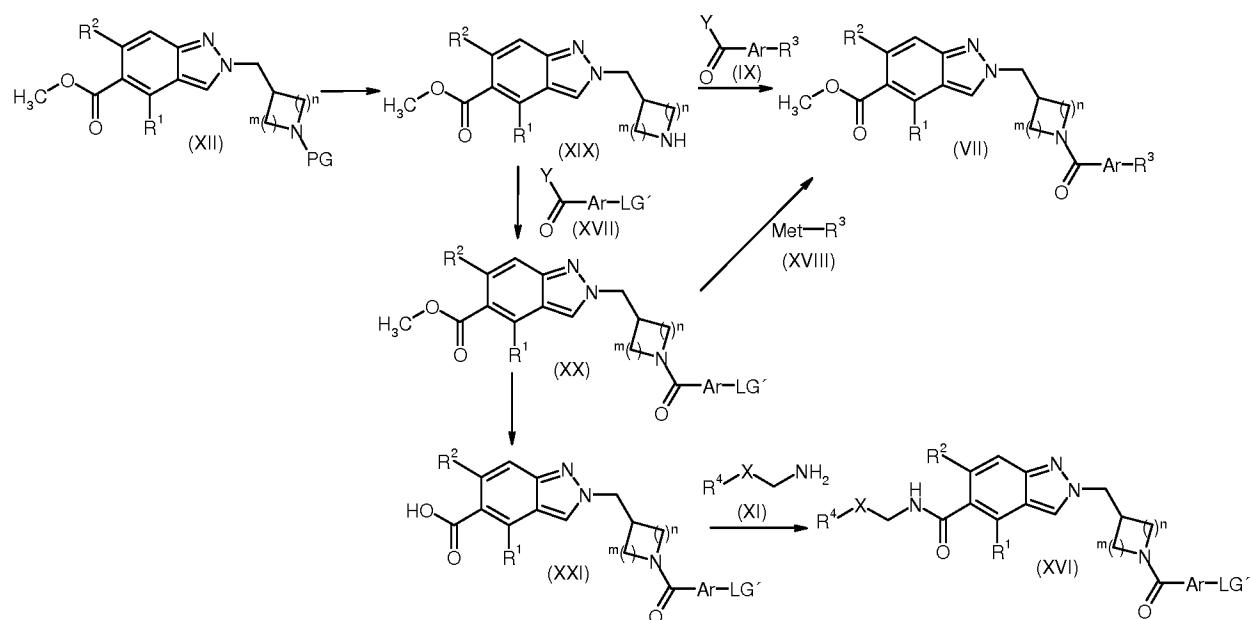
Schema 1



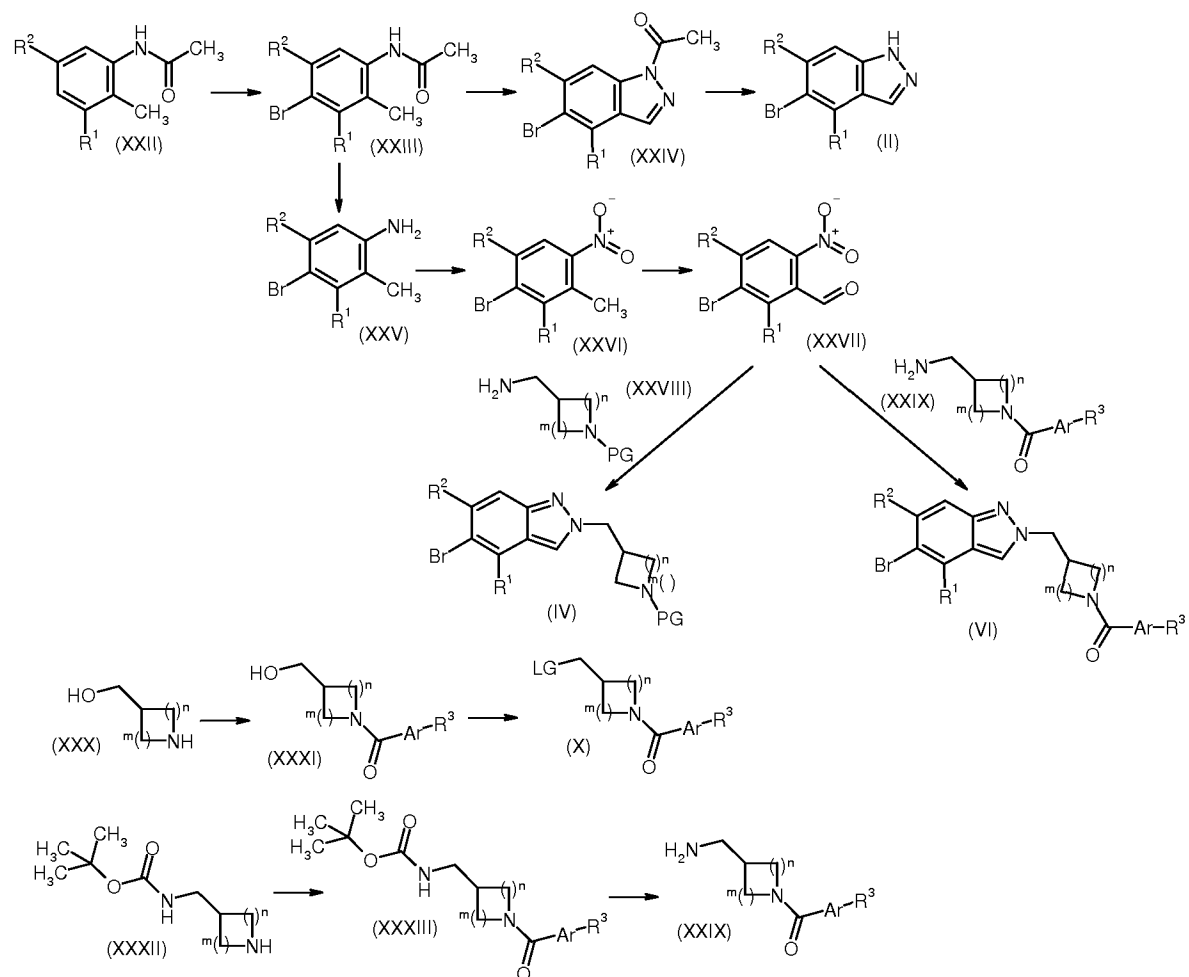
5 Schema 2



Schema 3



5 Schema 4



Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen:

Die folgende Beschreibung der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist bereits in der nicht vorveröffentlichten Patentanmeldung PCT/EP2012/073556 enthalten.

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

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

LC-MS: Waters Acquity HPLC / MS 100-800 Daltons; 20 V (Micromass / Waters ZQ 4000); Säule: BEHC 18 (Waters), 2,1 x 50 mm, BEH 1,7 µm; Flussmittel: A: H₂O/0.05% HCOOH, B: CH₃CN/0.05% HCOOH. Gradient: 10-90% B in 1,7 min, 90% B für 0,2 min, 98-2% B in 0,6 min; Flussrate: 1,3 ml / min, Detektion: UV = 200 - 400 nm.

Chirale HPLC-Trennung Methode A:

Präparative chirale HPLC: System: Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501 Säule: Chiralpak AD-H 5µm 250x20 mm; Solvent: Hexan / Ethanol 50:50; Fluss: 15 ml/min; Injektionsvolumen: 0.5 ml; Detektion: UV 254 nm.

Analytische chirale HPLC: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak AD-H 5µm 150x4.6 mm Solvent: Hexan / Ethanol 50:50; Fluss: 1.0 ml/min; Temperatur: 25°C; Injektion: 5 µl; Detektion: DAD 254 nm.

Chirale HPLC-Trennung Methode B:

Präparative chirale HPLC: System: Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501 Säule: Chiralpak IC 5µm 250x30 mm; Solvent: Ethanol / Methanol 50:50; Fluss: 30 ml/min; Injektionsvolumen: 0.5 ml; Detektion: UV 254 nm.

Analytische chirale HPLC: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IC 5µm 150x4.6 mm Solvent: Ethanol / Methanol 50:50; Fluss: 1.0 ml/min; Temperatur: 25°C; Injektion: 5 µl; Detektion: DAD 254 nm.

Chirale HPLC-Trennung Methode C:

Präparative chirale HPLC: System: Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501 Säule: Chiralpak AD-H 5µm 250x20 mm; Solvent: Hexan / 2-Propanol 50:50; Fluss: 15 ml/min; Injektionsvolumen: 0.25 ml; Detektion: UV 254 nm.

- 5 Analytische chirale HPLC: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak AD-H 5µm 150x4.6 mm Solvent: Hexan / 2-Propanol 50:50; Fluss: 1.0 ml/min; Temperatur: 25°C; Injektion: 5 µl; Detektion: DAD 254 nm.

Chirale HPLC-Trennung Methode D:

- 10 Präparative chirale HPLC: System: Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501 Säule: Chiralpak IB 5µm 250x20 mm; Solvent: Hexan / Ethanol 70:30; Fluss: 20 ml/min; Injektionsvolumen: 0.1 ml; Detektion: UV 210 nm.

Analytische chirale HPLC: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IB 5µm 150x4.6 mm Solvent: Hexan / Ethanol 70:30; Fluss: 1.0 ml/min; Temperatur:

- 15 25°C; Injektion: 5 µl; Detektion: DAD 230 nm.

Chirale HPLC-Trennung Methode E:

Präparative chirale HPLC: System: Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501 Säule: Chiralpak IC 5µm 250x20 mm; Solvent: Ethanol / Methanol 50:50; Fluss: 15 ml/min; Injektionsvolumen: 0.3 ml; Detektion: UV 230 nm.

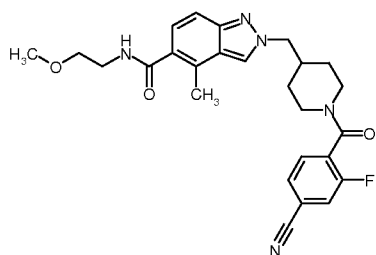
Analytische chirale HPLC: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IC 5µm 150x4.6 mm Solvent: Ethanol / Methanol 50:50; Fluss: 1.0 ml/min; Temperatur: 25°C; Injektion: 5 µl; Detektion: DAD 230 nm.

Abkürzungen

Boc tert-Butoxycarbonyl

CO	Kohlenmonoxid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCM	Dichlormethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ESI; ES+	Elektrospray-Ionisation (bei MS); positiv geladene Ionenspur
h	Stunde(n)
HATU	N-[(Dimethylamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-1-ylmethylene]- N-methylmethanaminium-hexafluor-phosphat-N-oxid
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
M	Molar
min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
N	Normal
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R _t	Retentionszeit (bei HPLC, LC)
RT	Raumtemperatur
tert	Tertiär
THF	Tetrahydrofuran

Beispiel 1: 2-[[1-(4-Cyan-2-fluorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

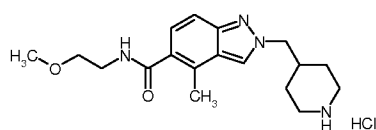


Zu einer Lösung von 33.7 mg 4-Cyan-2-fluorbenzoesäure in 1.0 ml Dimethylsulfoxid wurden 85.5 mg HATU, 75 mg des in Beispiel 1a hergestellten Amins und 0.071 ml N,N-Diisopropylethylamin gegeben und 1 Stunde bei 25°C gerührt. Die Mischung wurde im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand per HPLC gereinigt. Ausbeute: 43.3 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.07 - 1.28 (2H), 1.30 - 1.44 (1H), 1.47 - 1.61 (1H), 2.18 - 2.34 (1H), 2.49 (3H), 2.71 - 2.83 (1H), 2.92 - 3.08 (1H), 3.32 (4H), 3.36 (2H), 3.42 (2H), 4.31 (2H), 4.39 - 4.51 (1H), 7.14 (1H), 7.38 (1H), 7.50 - 7.63 (1H), 7.71 - 7.79 (1H), 7.95 (1H), 8.09 - 8.15 (1H), 8.47 (1H).

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 1a: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid

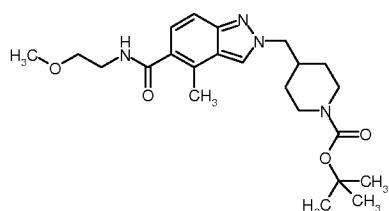


Zu 855.1 mg 1b wurden 4.5 ml 4M Salzsäure in Dioxan und 1 ml Dioxan gegeben. Es entstand ein öliger Klumpen, welcher sich durch starkes Rühren und leichtes Erwärmen löste. Die

Reaktionsmischung wurde für 1h bei 30°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt. Ausbeute: 764.7 mg der Titelverbindung, die ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.33 - 1.50 (2H), 1.52 – 1.62 (2H), 2.17 - 2.31 (1H), 2.32 – 2.38 (1H), 2.49 (3H), 2.67 - 2.86 (2H), 3.13 - 3.28 (5H), 3.31 - 3.46 (4H), 4.33 (2H), 7.16 (1H), 7.38
5 (1H), 8.13 (1H), 8.53 (1H), 8.71 - 8.88 (1H), 8.99 - 9.11 (1H).

Beispiel 1b: tert-Butyl-4-({5-[N-(2-methoxyethyl)carbamoyl]-4-methyl-2H-indazol-2-yl}methyl)piperidin-1-carboxylat

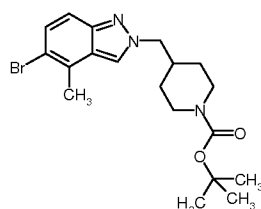


10 Variante A: 2820 mg 1c, 1556 mg 2-Methoxyethylamin, 1823 mg Molybdän-hexacarbonyl, 200.4 mg Tri-tert-butylphosphin Tetrafluorborat, 647.5 mg trans-Bis(acetato)-bis[o-(di-o-tolylphosphino)benzyl]dipalladium(II) wurden portionsweise in drei Mikrowellen-Tubes vorgelegt und mit 56 ml THF suspendiert. Dann wurden 3.1 ml DBU hinzugegeben und 20 min bei 125°C und 200 Watt in der Mikrowelle gerührt. Die Reaktionsmischungen wurden vereint, filtriert und mit etwas
15 Ethylacetat verdünnt und die organische Phase zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde an der Biotage SP4 chromatografiert. Gradient Ethylacetat/Methanol 0-10%. Ausbeute: 885.1 mg der Titelverbindung.

20 Variante B: 780 mg 1d und 1747 mg HATU wurden in 10 ml DMSO gelöst vorgelegt. Anschließend wurden 314 mg 2-Methoxyethylamin und 1080 mg N,N-Diisopropylethylamin zugegeben. Der Ansatz rührte 1h bei RT. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde
25 chromatographisch an der Biotage SP4 gereinigt. Gradient Ethylacetat/Methanol 0-10%. Ausbeute: 740 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.01 - 1.13 (2H), 1.34 (9H), 1.36 - 1.43 (2H), 2.06 - 2.19 (1H), 2.49 (3H), 2.59 - 2.70 (2H), 3.29 (3H), 3.33 - 3.39 (2H), 3.40 - 3.45 (2H), 3.82 - 3.93 (2H), 4.28 (2H), 7.14 (1H), 7.38 (1H), 8.09 - 8.14 (1H), 8.46 (1H).

5 **Beispiel 1c:** tert-Butyl-4-[(5-brom-4-methyl-2H-indazol-2-yl)methyl]piperidin-1-carboxylat

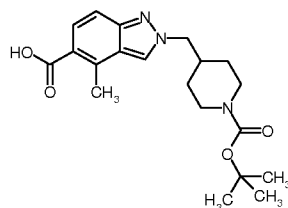


5 g 5-Brom-4-methyl-1H-indazol wurde in 110 ml DMF gelöst und mit 11.5 g Cäsiumcarbonat und 7.9 g N-Boc-4-(Brommethyl)piperidin versetzt. Der Ansatz rührte 3h bei 60°C und über Nacht bei RT. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit Ethylacetat verdünnt, die organische Phase
 10 zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch an der Biotage SP4 über eine 65i-Si-Säule gereinigt. Gradient: Hexan/Ethylacetat 0-100%. Ausbeute: 3.53 g der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.99 - 1.12 (2H), 1.34 (9H), 1.36 - 1.44 (2H), 2.04 - 2.19 (1H), 2.47 (3H), 2.54 - 2.72 (2H), 3.82 - 3.93 (2H), 4.27 (2H), 7.29 (1H), 7.34 (1H), 8.46 (1H).

15

Beispiel 1d: 2-[[1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carbonsäure

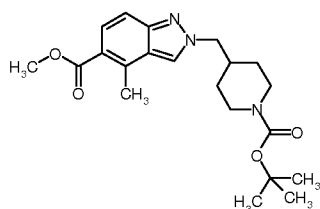


1080 mg 1c wurden in 8ml Methanol gelöst und mit 1235 mg Lithiumhydroxid in 10 ml Wasser versetzt. Als Lösungsvermittler wurden noch 2 ml THF hinzugefügt. Der Ansatz rührte 24h bei RT.
 20 Anschließend wurden das Methanol und THF abdestilliert. Der wässrige Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und einmal mit Ethylacetat gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 10%iger

Schwefelsäure sauer gestellt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Ausbeute: 880 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 - 1.18 (2H), 1.37 - 1.48 (2H), 1.34 (9H), 2.05 - 2.21 (1H), 2.53 - 2.70 (2H), 2.73 (3H), 3.81 - 3.94 (2H), 4.29 (2H), 7.39 (1H), 7.62 (1H), 8.62 (1H), 11.92 - 12.31 (1H).

Beispiel 1e: Methyl-2-{{1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl}methyl}-4-methyl-2H-indazol-5-carboxylat



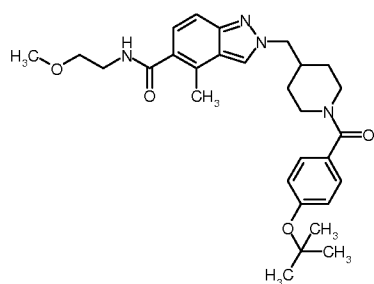
10

666 mg 1c, 156.8 mg Methanol, 645.8 mg Molybdän-hexacarbonyl, 47.3 mg Tri-tert-butylphosphin Tetrafluoroborat, 123.5 mg trans-Bis(acetato)-bis[o-(di-o-tolylphosphino)-benzyl]dipalladium(II) wurden in einem Mikrowellen-Tube vorgelegt und mit 15 ml THF suspendiert. Dann wurden 0.7 ml DBU hinzugegeben und 20 min bei 125°C und 150 Watt in der Mikrowelle gerührt. Anschließend wurde eingengt, in Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde an der Biotage SP4 chromatografiert. Gradient Hexan/Ethylacetat 0-100%. Ausbeute: 363 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.01 - 1.12 (2H), 1.34 (9H), 1.37 - 1.45 (2H), 2.08 - 2.19 (1H), 2.53 - 2.69 (2H), 2.73 (3H), 3.79 (3H), 3.83 - 3.93 (2H), 4.30 (2H), 7.42 (1H), 7.62 (1H), 8.67 (1H).

20

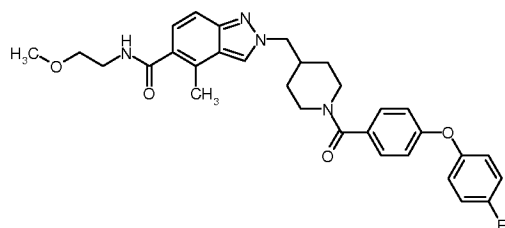
Beispiel 2: 2-({1-[4-tert-(Butoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 1a hergestellten Amins und 39.7 mg 4-(tert-Butoxy)benzoesäure 35.9 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.09 - 1.26 (2H), 1.29 (9H), 1.35 - 1.58 (2H), 2.15 - 2.35 (1H), 2.49 (3H), 2.69 - 2.97 (2H), 3.24 (3H), 3.32 - 3.47 (4H), 4.23 - 4.40 (2H), 6.98 (2H), 7.14 (1H), 7.23 (2H), 7.38 (1H), 8.10 (1H), 8.47 (1H).

Beispiel 3: 2-({1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



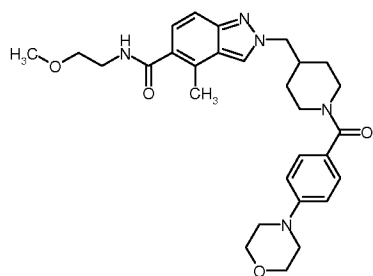
10

In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 1a hergestellten Amins und 47.5 mg 4-(4-Fluorophenoxy)benzoesäure 51.6 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.10 - 1.30 (2H), 1.32 - 1.58 (2H), 2.19 - 2.35 (1H), 2.49 (3H), 2.71 - 3.02 (2H), 3.25 (3H), 3.32 - 3.39 (2H), 3.40 - 3.47 (2H), 4.32 (2H), 6.95 (2H), 7.06 - 7.14 (3H), 7.15 - 7.27 (3H), 7.31 - 7.42 (3H), 8.07 - 8.15 (1H), 8.47 (1H).

15

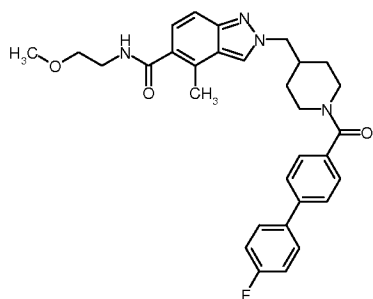
Beispiel 4: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{{1-[4-(4-morpholinobenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 1a hergestellten Amins und 42.3 mg 4-Morpholinobenzoessäure 48.1 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.09 - 1.29 (2H), 1.36 - 1.53 (2H), 2.16 - 2.34 (1H), 2.49 (3H), 2.72 - 2.94 (2H), 3.13 (4H), 3.24 (3H), 3.42 (4H), 3.64 - 3.75 (4H), 3.92 - 4.15 (1H), 4.32 (2H), 6.92 (2H), 7.14 (1H), 7.20 (2H), 7.38 (1H), 8.07 - 8.15 (1H), 8.47 (1H).

Beispiel 5: 2-({ 1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



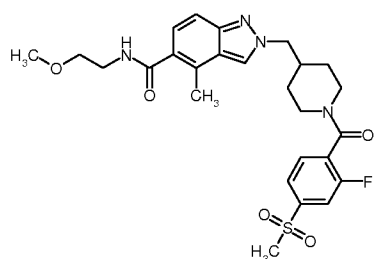
10

In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 1a hergestellten Amins und 44.2 mg 4-(4-Fluorphenyl)benzoessäure 50.1 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.11 - 1.32 (2H), 1.32 - 1.64 (2H), 2.20 - 2.36 (1H), 2.49 (3H), 2.63 - 3.08 (2H), 3.24 (3H), 3.42 (4H), 3.50 - 3.73 (1H), 4.24 - 4.55 (3H), 7.10 - 7.20 (1H), 7.27 (2H), 7.41 (3H), 7.67 (4H), 8.03 - 8.16 (1H), 8.48 (1H).

15

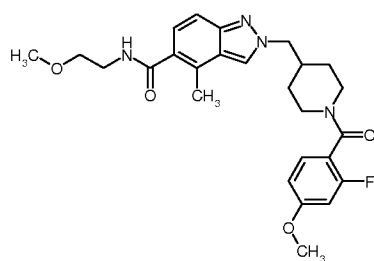
Beispiel 6: 2-([1-(2-Fluor-4-mesylobenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 1a hergestellten Amins und 44.6 mg 2-Fluor-4-mesylbenzoesäure 40.1 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.06 - 1.30 (2H), 1.31 - 1.45 (1H), 1.51 - 1.64 (1H), 2.20 - 2.37 (1H), 2.49 (3H), 2.71 - 2.85 (1H), 2.91 - 3.10 (1H), 3.24 (3H), 3.26 (3H), 3.33 - 3.39 (2H), 3.42 (2H), 4.24 - 4.39 (2H), 4.40 - 4.51 (1H), 7.14 (1H), 7.38 (1H), 7.59 - 7.69 (1H), 7.76 - 7.89 (2H), 8.07 - 8.14 (1H), 8.47 (1H).

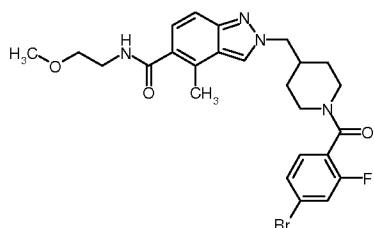
Beispiel 7: 2-[[1-(2-Fluor-4-methoxybenzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 1a hergestellten Amins und 34.8 mg 2-Fluor-4-methoxybenzoesäure 43.1 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.05 - 1.25 (2H), 1.32 - 1.44 (1H), 1.48 - 1.61 (1H), 2.18 - 2.33 (1H), 2.49 (3H), 2.63 - 2.79 (1H), 2.88 - 3.05 (1H), 3.24 (3H), 3.42 (d, 5H), 3.75 (3H), 4.27 - 4.35 (2H), 4.37 - 4.49 (1H), 6.77 - 6.89 (2H), 7.14 (1H), 7.24 (1H), 7.38 (1H), 8.07 - 8.15 (1H), 8.47 (1H).

Beispiel 8: 2-{{[1-(4-Brom-2-fluorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

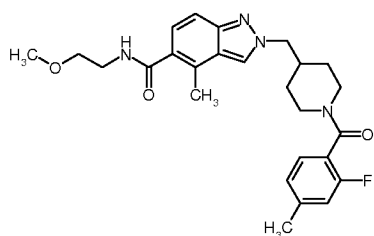


In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 1a hergestellten Amins und 44.7 mg
5 4-Brom-2-fluorbenzoesäure 51.8 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.04 - 1.27 (2H), 1.32 - 1.43 (1H), 1.49 - 1.61 (1H), 2.20 - 2.33 (1H), 2.48 (3H), 2.67 - 2.80 (1H), 2.91 - 3.05 (1H), 3.24 (3H), 3.33 - 3.46 (5H), 4.24 - 4.36 (2H), 4.38 - 4.49 (1H), 7.15 (1H), 7.27 - 7.34 (1H), 7.35 - 7.41 (1H), 7.44 - 7.50 (1H), 7.60 - 7.66 (1H), 8.07 - 8.15 (1H), 8.47 (1H).

10

Beispiel 9: 2-{{[1-(2-Fluor-4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

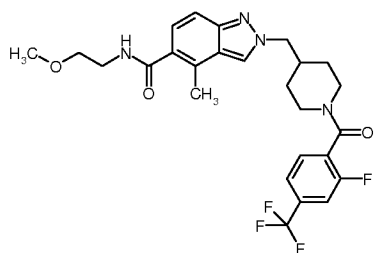


In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 1a hergestellten Amins und 31.5 mg
15 2-Fluor-4-methylbenzoesäure 38.3 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.04 - 1.26 (2H), 1.31 - 1.43 (1H), 1.48 - 1.60 (1H), 2.18 - 2.35 (4H), 2.48 (3H), 2.64 - 2.79 (1H), 2.89 - 3.04 (1H), 3.24 (3H), 3.33 - 3.39 (3H), 3.39 - 3.45 (2H), 4.23 - 4.36 (2H), 4.39 - 4.49 (1H), 7.01 - 7.10 (2H), 7.13 (1H), 7.16 - 7.24 (1H), 7.38 (1H), 8.07 - 8.14 (1H), 8.47 (1H).

20

Beispiel 10: 2-({1-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

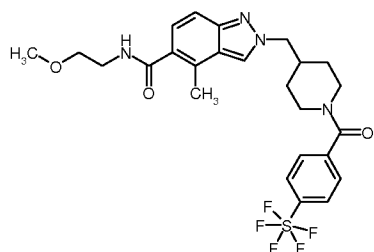


In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 1a hergestellten Amins und 42.5 mg 2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoesäure 57.8 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.07 - 1.29 (2H), 1.32 - 1.44 (1H), 1.52 - 1.62 (1H), 2.20 - 2.36 (1H), 2.49 (3H), 2.67 - 2.84 (1H), 2.93 - 3.07 (1H), 3.24 (3H), 3.32 - 3.39 (3H), 3.39 - 3.46 (2H), 4.24 - 4.39 (2H), 4.40 - 4.51 (1H), 7.14 (1H), 7.38 (1H), 7.56 - 7.68 (2H), 7.76 (1H), 8.07 - 8.14 (1H), 8.47 (1H).

10

Beispiel 11: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

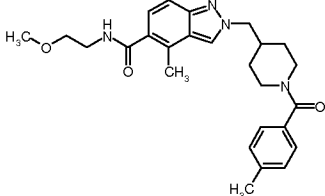
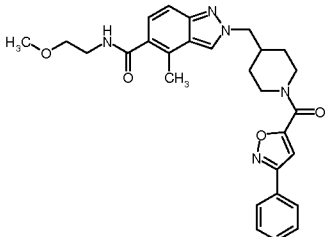
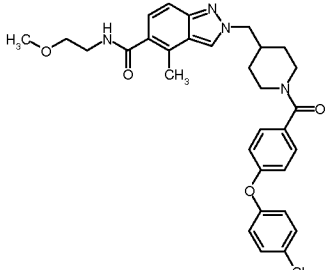


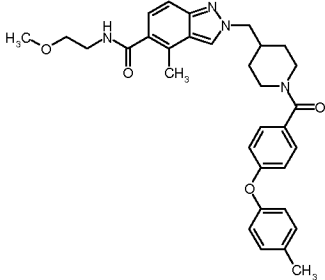
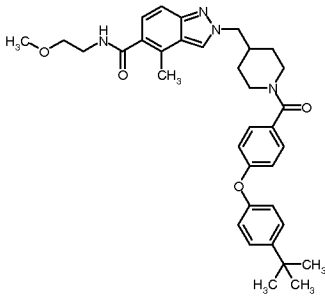
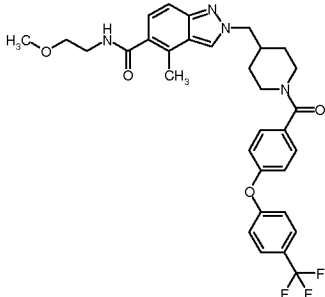
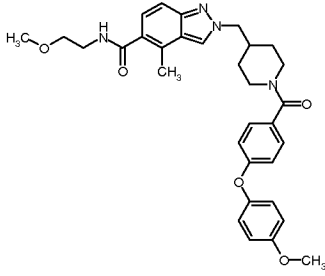
In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 150 mg des in Beispiel 1a hergestellten Amins und 101.5 mg 4-(Pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoesäure 135.1 mg der Titelverbindung.

15

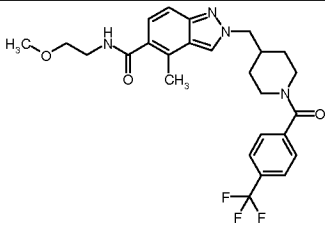
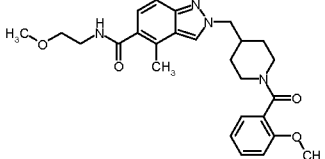
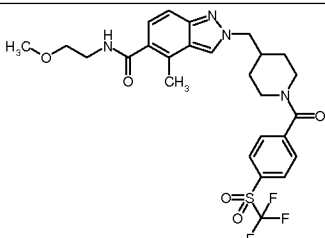
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.10 - 1.30 (2H), 1.31 - 1.42 (1H), 1.50 - 1.62 (1H), 2.20 - 2.33 (1H), 2.49 (3H), 2.67 - 2.83 (1H), 2.91 - 3.06 (1H), 3.24 (3H), 3.32 - 3.39 (2H), 3.41 (3H), 4.32 (2H), 4.37 - 4.48 (1H), 7.14 (1H), 7.38 (1H), 7.55 (2H), 7.94 (2H), 8.12 (1H), 8.47 (1H).

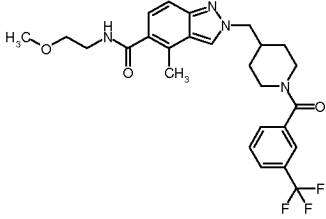
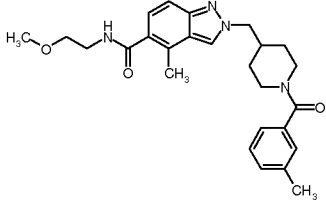
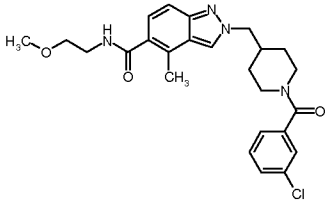
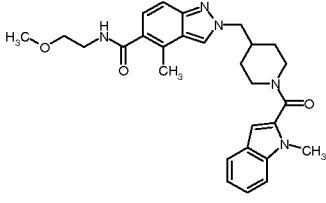
Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
12		N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-methylbenzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.20 (2H), 1.42 (2H), 2.29 (4H), 2.49 (3H), 2.73 (1H), 2.93 (1H), 3.25 (3H), 3.37 (2H), 3.43 (2H), 3.57 (1H), 4.31 (2H), 4.40 (1H), 7.14 (1H), 7.21 (4H), 7.38 (1H), 8.09 (1H), 8.46 (1H).
13		N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[(3-phenylisoxazol-5-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.25 (2H), 1.55 (2H), 2.34 (1H), 2.49 (3H), 2.83 (1H), 3.15 (1H), 3.24 (3H), 3.40 (4H), 3.87 (1H), 4.35 (3H), 7.15 (1H), 7.40 (1H), 7.46 (1H), 7.50 (3H), 7.90 (2H), 8.13 (1H), 8.49 (1H).
14		2-({1-[4-(4-Chlorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.21 (2H), 1.45 (2H), 2.26 (1H), 2.49 (3H), 2.76 (1H), 2.94 (1H), 3.24 (3H), 3.40 (4H), 3.62 (1H), 4.33 (3H), 7.04 (4H), 7.15 (1H), 7.40 (5H), 8.12 (1H), 8.47 (1H).

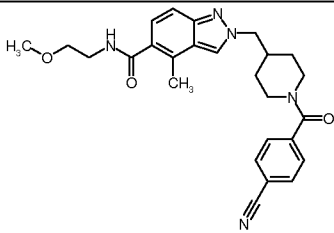
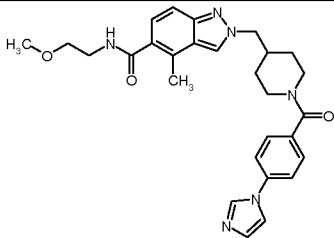
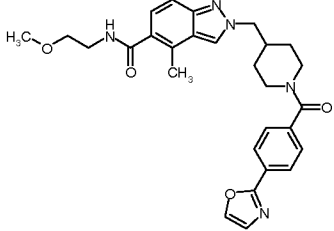
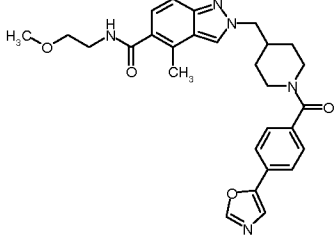
Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
15		N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(4-methylphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.20 (2H), 1.43 (2H), 2.26 (4H), 2.48 (3H), 2.76 (1H), 2.90 (1H), 3.24 (3H), 3.38 (4H), 3.62 (1H), 4.32 (3H), 6.92 (4H), 7.71 (3H), 7.34 (3H), 8.12 (1H), 8.47 (1H).
16		2-({1-[4-(4-tert-Butylphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.21 (2H), 1.25 (9H), 1.44 (2H), 2.26 (1H), 2.48 (3H), 2.77 (1H), 2.291 (1H), 3.24 (3H), 3.39 (4H), 3.64 (1H), 4.32 (3H), 6.95 (4H), 7.14 (1H), 7.36 (5H), 8.12 (1H), 8.47 (1H).
17		N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.22 (2H), 1.45 (2H), 2.27 (1H), 2.49 (3H), 2.77 (1H), 2.97 (1H), 3.24 (3H), 3.39 (4H), 3.61 (1H), 4.33 (3H), 7.15 (5H), 7.39 (3H), 7.73 (2H), 8.12 (1H), 8.48 (1H).
18		N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4-(4-methoxyphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.19 (2H), 1.44 (2H), 2.25 (1H), 2.48 (3H), 2.86 (2H), 3.24 (3H), 3.40 (4H), 3.64 (1H), 3.72 (3H), 4.32 (3H), 6.88 (2H), 6.95 (2H), 7.02 (2H), 7.14 (1H), 7.31 (2H), 7.38 (1H), 8.12 (1H),

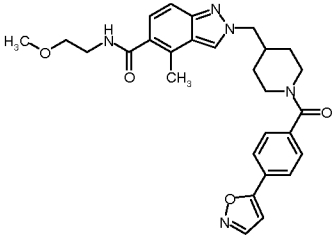
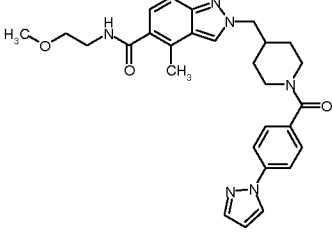
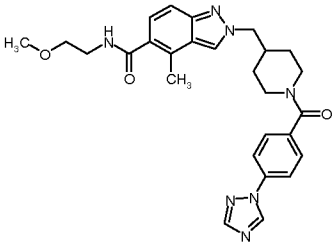
Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
			8.47 (1H).
19		N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-([1-(4-phenoxybenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.21 (2H), 1.44 (2H), 2.26 (1H), 2.49 (3H), 2.77 (1H), 2.92 (1H), 3.24 (3H), 3.38 (4H), 3.64 (1H), 4.32 (3H), 6.97 (2H), 7.04 (2H), 7.16 (2H), 7.26 (5H), 8.12 (1H), 8.47 (1H).
20		2-([1-(4-Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 0.65 (2H), 0.93 (2H), 1.19 (2H), 1.43 (2H), 1.90 (1H), 2.25 (1H), 2.48 (3H), 2.73 (1H), 2.92 (1H), 3.24 (3H), 3.39 (4H), 3.59 (1H), 4.32 (3H), 7.14 (5H), 7.38 (1H), 8.12 (1H), 8.47 (1H).
21		2-([1-(4-Methoxybenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.19 (2H), 1.44 (2H), 2.26 (1H), 2.49 (3H), 2.82 (2H), 3.24 (3H), 3.36 (2H), 3.42 (2H), 3.50 (1H), 3.74 (3H), 4.31 (3H), 6.93 (2H), 7.14 (1H), 7.29 (2H), 7.38 (1H), 8.12 (1H), 8.47 (1H).
22		2-([1-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.20 (2H), 1.37 (1H), 1.51 (1H), 2.27 (1H), 2.49 (3H), 2.72 (1H), 2.97 (1H), 3.24 (3H), 3.36 (2H), 3.42 (2H), 3.52 (1H), 4.31 (2H), 4.40 (1H), 7.14 (1H),

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
		carboxamid	7.23 (2H), 7.39 (3H), 8.12 (1H), 8.47 (1H).
23		N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-((1-(4-(trifluoromethyl)benzoyl)piperidin-4-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.22 (2H), 1.34 (1H), 1.56 (1H), 2.28 (1H), 2.49 (3H), 2.75 (1H), 2.99 (1H), 3.24 (3H), 3.35 (2H), 3.42 (3H), 4.32 (2H), 4.44 (1H), 7.14 (1H), 7.38 (1H), 7.55 (2H), 7.77 (2H), 8.12 (1H), 8.47 (1H).
24		2-([1-(2-Methoxybenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.11 (2H), 1.35 (1H), 1.52 (1H), 2.23 (1H), 2.49 (3H), 2.66 (1H), 2.87 (1H), 3.22 (1H), 3.24 (3H), 3.35 (2H), 3.42 (2H), 3.71 (3H), 4.29 (1H), 4.33 (1H), 4.45 (1H), 6.94 (1H), 7.07 (3H), 7.33 (1H), 7.39 (1H), 8.12 (1H), 8.48 (1H).
25		N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-((1-(4-((trifluoromethyl)sulfonyl)benzoyl)piperidin-4-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.23 (2H), 1.36 (1H), 1.57 (1H), 2.29 (1H), 2.49 (3H), 2.77 (1H), 3.01 (1H), 3.24 (3H), 3.35 (3H), 3.42 (2H), 4.32 (2H), 4.44 (1H), 7.14 (1H), 7.38 (1H), 7.77 (2H), 8.15 (3H), 8.47 (1H).

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
26		N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[3-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.24 (2H), 1.37 (1H), 1.55 (1H), 2.28 (1H), 2.49 (3H), 2.75 (1H), 3.01 (1H), 3.24 (3H), 3.36 (2H), 3.42 (3H), 4.32 (2H), 4.43 (1H), 7.14 (1H), 7.38 (1H), 7.65 (3H), 7.78 (1H), 8.12 (1H), 8.47 (1H).
27		N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[3-methylbenzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.20 (2H), 1.36 (1H), 1.52 (1H), 2.29 (4H), 2.49 (3H), 2.69 (1H), 2.95 (1H), 3.24 (3H), 3.36 (2H), 3.42 (2H), 3.53 (1H), 4.31 (2H), 4.41 (1H), 7.12 (3H), 7.21 (1H), 7.27 (1H), 7.38 (1H), 8.12 (1H), 8.47 (1H).
28		2-({1-[3-Chlorobenzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.21 (2H), 1.36 (1H), 1.53 (1H), 2.27 (1H), 2.49 (3H), 2.72 (1H), 2.98 (1H), 3.24 (3H), 3.35 (2H), 3.42 (3H), 4.31 (2H), 4.40 (1H), 7.14 (1H), 7.28 (1H), 7.43 (4H), 8.12 (1H), 8.47 (1H).
29		N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[(1-methyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.25 (2H), 1.50 (2H), 2.31 (1H), 2.49 (3H), 2.82 (1H), 3.05 (1H), 3.24 (3H), 3.36 (2H), 3.42 (2H), 3.69 (3H), 3.98 (1H), 4.34 (2H), 4.44 (1H), 6.57 (1H),

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
		indazol-5-carboxamid	7.05 (1H), 7.15 (1H), 7.20 (1H), 7.39 (1H), 7.46 (1H), 7.56 (1H), 8.12 (1H), 8.49 (1H).
30		2-((1-[4-(4-methyl-2H-indazol-5-carboxamido)phenyl]piperidin-4-yl)methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.22 (2H), 1.49 (2H), 2.31 (1H), 2.52 (3H), 2.82 (1H), 2.98 (1H), 3.27 (3H), 3.39 (2H), 3.45 (2H), 3.65 (1H), 4.35 (2H), 4.43 (1H), 7.08 (4H), 7.17 (1H), 7.29 (1H), 7.41 (3H), 7.91 (3H), 8.12 (1H), 8.50 (1H).
31		2-((1-[4-(4-methyl-2H-indazol-5-carboxamido)cyclopentyloxy]benzoyl)piperidin-4-yl)methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.23 (2H), 1.47 (2H), 1.57 (2H), 1.68 (4H), 1.90 (2H), 2.28 (1H), 2.52 (3H), 2.86 (2H), 3.27 (3H), 3.39 (2H), 3.45 (2H), 3.85 (2H), 4.34 (2H), 4.83 (1H), 6.91 (2H), 7.17 (1H), 7.28 (2H), 7.41 (1H), 8.12 (1H), 8.49 (1H).
32		2-((1-[4-(4-methyl-2H-indazol-5-carboxamido)phenyl]piperidin-4-yl)methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.24 (2H), 1.39 (1H), 1.57 (1H), 2.30 (1H), 2.52 (3H), 2.76 (1H), 3.01 (1H), 3.27 (3H), 3.39 (2H), 3.45 (3H), 4.35 (2H), 4.45 (1H), 7.18 (2H), 7.41 (1H), 7.49 (2H), 7.62 (2H), 8.12 (1H), 8.49 (1H).

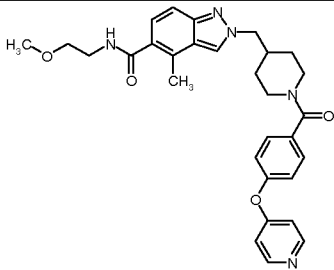
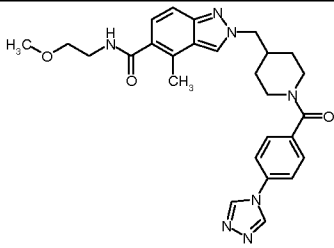
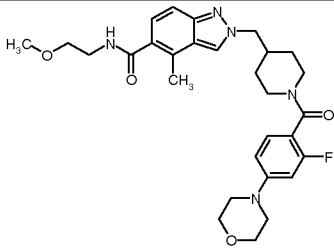
Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
33		2-([1-(4-Cyanbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.24 (2H), 1.39 (1H), 1.58 (1H), 2.30 (1H), 2.52 (3H), 2.77 (1H), 3.01 (1H), 3.27 (3H), 3.39 (3H), 3.45 (2H), 4.34 (2H), 4.44 (1H), 7.17 (1H), 7.41 (1H), 7.54 (2H), 7.90 (2H), 8.12 (1H), 8.49 (1H).
34		2-([1-(4-(1H-Imidazol-1-yl)benzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.24 (2H), 1.39 (1H), 1.56 (1H), 2.29 (1H), 2.49 (3H), 2.76 (1H), 3.04 (1H), 3.24 (3H), 3.37 (3H), 3.42 (3H), 4.33 (2H), 4.44 (1H), 7.15 (1H), 7.39 (1H), 7.61 (2H), 7.84 (3H), 8.11 (1H), 8.26 (1H), 8.48 (1H).
35		N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-([1-(4-(oxazol-2-yl)benzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.24 (2H), 1.37 (1H), 1.54 (1H), 2.27 (1H), 2.49 (3H), 2.75 (1H), 3.00 (1H), 3.24 (3H), 3.36 (2H), 3.42 (2H), 3.53 (1H), 4.32 (2H), 4.43 (1H), 7.14 (1H), 7.38 (2H), 7.48 (2H), 8.00 (2H), 8.12 (1H), 8.23 (1H), 8.48 (1H).
36		N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-([1-(4-(oxazol-5-yl)benzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.22 (2H), 1.38 (1H), 1.53 (1H), 2.28 (1H), 2.49 (3H), 2.74 (1H), 2.98 (1H), 3.24 (3H), 3.36 (2H), 3.41 (2H), 3.55 (1H),

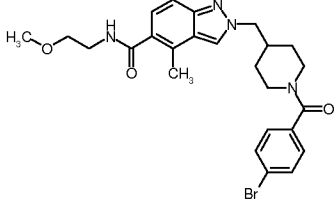
Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
		indazol-5-carboxamid	4.32 (2H), 4.41 (1H), 7.15 (1H), 7.42 (3H), 7.74 (3H), 8.12 (1H), 8.47 (2H).
37		N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(isoxazol-5-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.22 (2H), 1.36 (1H), 1.55 (1H), 2.28 (1H), 2.49 (3H), 2.74 (1H), 2.99 (1H), 3.24 (3H), 3.39 (5H), 4.31 (2H), 4.43 (1H), 4.74 (2H), 7.14 (1H), 7.38 (1H), 7.50 (2H), 7.95 (2H), 8.12 (1H), 8.47 (1H).
38		N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.22 (2H), 1.46 (2H), 2.28 (1H), 2.49 (3H), 2.76 (1H), 2.99 (1H), 3.24 (3H), 3.39 (4H), 3.61 (1H), 4.32 (2H), 4.41 (1H), 6.54 (1H), 7.15 (1H), 7.39 (1H), 7.46 (2H), 7.74 (1H), 7.87 (2H), 8.12 (1H), 8.50 (2H).
39		N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.22 (2H), 1.39 (1H), 1.53 (1H), 2.27 (1H), 2.49 (3H), 2.76 (1H), 3.00 (1H), 3.24 (3H), 3.39 (4H), 3.54 (1H), 4.32 (2H), 4.43 (1H), 7.15 (1H), 7.39 (1H), 7.53 (2H), 7.90 (2H), 8.12 (1H), 8.24 (1H), 8.48 (1H), 9.32 (1H).

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
40		2-({1-[4-(Difluormethoxy)-2-fluorbenzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.16 (2H), 1.38 (1H), 1.55 (1H), 2.26 (1H), 2.48 (3H), 2.73 (1H), 2.98 (1H), 3.24 (3H), 3.38 (5H), 4.31 (2H), 4.44 (1H), 7.12 (3H), 7.31 (1H), 7.40 (2H), 8.12 (1H), 8.47 (1H).
41		2-({1-[2-Fluor-4-(pyrrolidin-1-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.14 (2H), 1.43 (2H), 1.90 (4H), 2.23 (1H), 2.48 (3H), 2.68 (1H), 2.94 (1H), 3.19 (4H), 3.24 (3H), 3.36 (2H), 3.42 (3H), 4.31 (2H), 4.39 (1H), 6.29 (2H), 7.10 (2H), 7.38 (1H), 8.12 (1H), 8.47 (1H).
42		2-({1-[(3,4'-Difluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.19 (2H), 1.39 (1H), 1.57 (1H), 2.28 (1H), 2.49 (3H), 2.76 (1H), 3.01 (1H), 3.24 (3H), 3.38 (5H), 4.32 (2H), 4.47 (1H), 7.15 (1H), 7.28 (2H), 7.40 (2H), 7.56 (2H), 7.76 (2H), 8.12 (1H), 8.48 (1H).
43		2-({1-[(3-Fluor-4'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.19 (2H), 1.39 (1H), 1.57 (1H), 2.28 (1H), 2.49 (3H), 2.76 (1H), 3.01 (1H), 3.24 (3H), 3.38 (5H), 4.32 (2H), 4.47 (1H), 7.15 (1H), 7.28 (2H), 7.40 (2H),

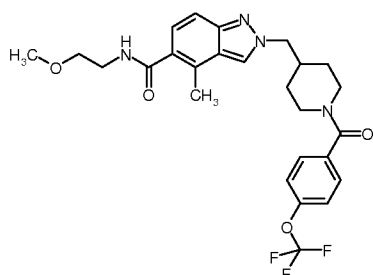
Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
		carboxamid	7.56 (2H), 7.76 (2H), 8.12 (1H), 8.48 (1H).
44		2-((1-((3-Fluor-4'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl)piperidin-4-yl)methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.19 (2H), 1.39 (1H), 1.57 (1H), 2.31 (4H), 2.49 (3H), 2.75 (1H), 3.01 (1H), 3.24 (3H), 3.36 (2H), 3.42 (3H), 4.32 (2H), 4.48 (1H), 7.14 (1H), 7.26 (2H), 7.39 (2H), 7.56 (4H), 8.12 (1H), 8.48 (1H).
45		2-((1-((3-Fluor-3'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl)carbonyl)piperidin-4-yl)methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.20 (2H), 1.40 (1H), 1.57 (1H), 2.29 (1H), 2.49 (3H), 2.76 (1H), 3.03 (1H), 3.24 (3H), 3.36 (2H), 3.41 (3H), 4.33 (2H), 4.48 (1H), 7.15 (1H), 7.39 (1H), 7.45 (1H), 7.69 (4H), 8.03 (2H), 8.12 (1H), 8.49 (1H).
46		2-((1-((3-Fluor-2'-(trifluormethoxy)biphenyl-4-yl)carbonyl)piperidin-4-yl)methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.20 (2H), 1.42 (1H), 1.57 (1H), 2.29 (1H), 2.49 (3H), 2.76 (1H), 3.04 (1H), 3.24 (3H), 3.36 (5H), 4.32 (2H), 4.48 (1H), 7.15 (1H), 7.44 (8H), 8.12 (1H), 8.49 (1H).

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
47		2-((1-[(2'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.23 (2H), 1.41 (1H), 1.53 (1H), 2.29 (1H), 2.49 (3H), 2.74 (1H), 3.01 (1H), 3.24 (3H), 3.36 (4H), 3.60 (1H), 4.33 (2H), 4.44 (1H), 7.15 (1H), 7.29 (2H), 7.40 (4H), 7.55 (3H), 8.12 (1H), 8.48 (1H).
48		2-((1-[(2',4'-Difluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.23 (2H), 1.39 (1H), 1.53 (1H), 2.28 (1H), 2.49 (3H), 2.75 (1H), 3.01 (1H), 3.24 (3H), 3.39 (4H), 3.60 (1H), 4.33 (2H), 4.43 (1H), 7.16 (2H), 7.40 (4H), 7.56 (3H), 8.12 (1H), 8.48 (1H).
49		2-((1-[(2-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.24 (2H), 1.39 (1H), 1.56 (1H), 2.29 (1H), 2.49 (3H), 2.74 (1H), 3.02 (1H), 3.25 (3H), 3.37 (2H), 3.42 (2H), 3.59 (1H), 4.33 (2H), 4.43 (1H), 7.15 (1H), 7.28 (2H), 7.40 (2H), 7.46 (2H), 7.54 (3H), 8.12 (1H), 8.48 (1H).
50		N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-((1-[(2'-Methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.24 (2H), 1.42 (1H), 1.55 (1H), 2.20 (3H), 2.29 (1H), 2.49 (3H), 2.75 (1H), 3.02 (1H), 3.25 (3H), 3.37 (2H), 3.42 (2H), 3.64 (1H), 4.33 (2H), 4.42 (1H),

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
		indazol-5-carboxamid	7.21 (5H), 7.38 (5H), 8.12 (1H), 8.49 (1H).
51		N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-((1-[4-(pyridyloxy)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.24 (2H), 1.42 (1H), 1.55 (1H), 2.29 (1H), 2.49 (3H), 2.76 (1H), 3.02 (1H), 3.25 (3H), 3.37 (2H), 3.43 (2H), 3.60 (1H), 4.33 (2H), 4.44 (1H), 7.15 (1H), 7.37 (3H), 7.48 (2H), 7.53 (2H), 8.12 (1H), 8.48 (1H), 8.75 (2H).
52		N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-((1-[4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.23 (2H), 1.38 (1H), 1.54 (1H), 2.28 (1H), 2.49 (3H), 2.74 (1H), 3.02 (1H), 3.24 (3H), 3.36 (2H), 3.42 (2H), 3.53 (1H), 4.32 (2H), 4.42 (1H), 7.14 (1H), 7.38 (1H), 7.55 (2H), 7.75 (2H), 8.14 (1H), 8.48 (1H), 9.15 (2H).
53		2-((1-[2-Fluor-4-(morpholin-4-yl)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.01 (1H), 1.21 (1H), 1.36 (1H), 1.48 (1H), 1.57 (1H), 2.08 (1H), 2.53 (3H), 2.96 (7H), 3.29 (3H), 3.41 (2H), 3.47 (2H), 3.67 (4H), 4.34 (2H), 4.50 (1H), 6.86 (2H), 7.14 (2H), 7.41 (1H), 8.11 (1H), 8.47 (1H), 8.56 (1H).

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
54		2-([1-(4-Bromobenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.22 (2H), 1.36 (1H), 1.52 (1H), 2.26 (1H), 2.49 (3H), 2.72 (1H), 2.97 (1H), 3.24 (3H), 3.36 (2H), 3.42 (2H), 3.49 (1H), 4.31 (2H), 4.40 (1H), 7.14 (1H), 7.29 (2H), 7.38 (1H), 7.60 (2H), 8.12 (1H), 8.47 (1H).

Beispiel 55: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

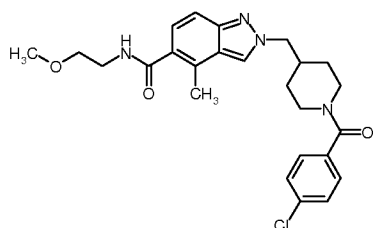


- 5 150 mg des in Beispiel 1a hergestellten Amins wurden in 1.5 ml Pyridin gelöst vorgelegt. Dann wurden 101 mg 4-(Trifluormethoxy)benzoylchlorid zugegeben und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit etwas Toluol versetzt und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit Wasser, zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (pH 9) und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung
- 10 gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch an der Biotage SP4 gereinigt. Gradient: Ethylacetat/Methanol 0-10%. Ausbeute: 118.2 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.17 - 1.30 (2H), 1.30 - 1.45 (1H), 1.45 - 1.62 (1H), 2.19 - 2.35 (1H), 2.49 (3H), 2.64 - 2.86 (1H), 2.86 - 3.07 (1H), 3.24 (3H), 3.31 - 3.56 (5H), 4.31 (2H), 4.36 -

15 4.49 (1H), 7.14 (1H), 7.35 - 7.42 (3H), 7.43 - 7.50 (2H), 8.11 (1H), 8.47 (1H).

Beispiel 56: 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

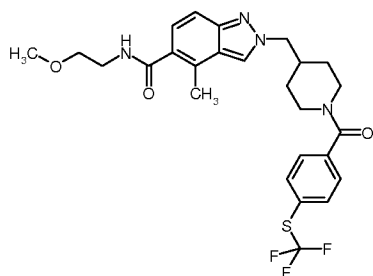


In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 300 mg des in Beispiel 1a hergestellten Amins und 157.4 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 183 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.10 - 1.29 (2H), 1.29 - 1.43 (1H), 1.44 - 1.61 (1H), 2.20 - 2.34 (1H), 2.49 (3H), 2.66 - 2.83 (1H), 2.84 - 3.06 (1H), 3.25 (3H), 3.32 - 3.39 (2H), 3.40 - 3.45 (2H), 3.45 - 3.55 (1H), 4.26 - 4.35 (2H), 4.35 - 4.46 (1H), 7.14 (1H), 7.32 - 7.41 (3H), 7.47 (2H), 8.09 - 8.15 (1H), 8.47 (1H).

10

Beispiel 57: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



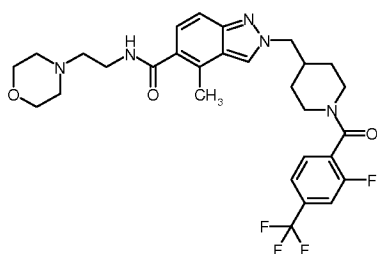
60 mg des in Beispiel 1a hergestellten Amins wurden in 2 ml DCM gelöst bei 0°C vorgelegt. Dann wurden 0.034 ml Triethylamin und 43.2 mg 4-[(Trifluormethyl)sulfanyl]benzoylchlorid zugegeben und 2h bei 0°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit DCM verdünnt und mit 1-molarer Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (pH 9) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch an der Biotage SP4 gereinigt. Gradient: DCM/Methanol 0-10%. Die Produktfraktion wurde in Ethylacetat aufgenommen und

20

zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt und der Rückstand nochmals per HPLC gereinigt. Ausbeute: 26.5 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.14 - 1.30 (2H), 1.31 - 1.42 (1H), 1.49 - 1.61 (1H), 2.21 - 2.32 (1H), 2.49 (3H), 2.67 - 2.80 (1H), 2.93 - 3.05 (1H), 3.25 (3H), 3.36 (2H), 3.42 (3H), 4.27 - 4.36 (2H), 4.38 - 4.48 (1H), 7.14 (1H), 7.38 (1H), 7.48 (2H), 7.75 (2H), 8.09 - 8.14 (1H), 8.47 (1H).

Beispiel 58: 2-({1-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

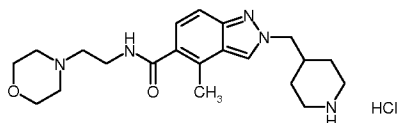


10 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 58a hergestellten Amins und 37.0 mg 2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoesäure 34.6 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, Methanol-d₄): δ [ppm]= 1.24 - 1.43 (2H), 1.50 - 1.59 (1H), 1.65 - 1.73 (1H), 2.33 - 2.45 (1H), 2.65 (3H), 2.80 - 2.91 (1H), 3.05 - 3.18 (1H), 3.19 - 3.26 (2H), 3.39 - 3.44 (2H), 3.45 - 3.52 (1H), 3.63 - 3.70 (2H), 3.71 - 3.82 (4H), 4.06 - 4.14 (2H), 4.39 (2H), 4.62 - 4.70 (1H), 7.39 (1H), 7.47 (1H), 7.54 - 7.62 (3H), 8.45 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

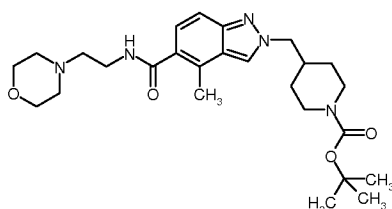
Beispiel 58a: 4-Methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



5 Zu 624.4 mg 58b wurden 2.9 ml 4M Salzsäure in Dioxan und 0.5 ml Dioxan gegeben. Es entstand ein öliges Klumpen, welcher sich durch starkes Rühren und leichtes Erwärmen löste. Der Ansatz rührte 1h bei ca. 30°C. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt. Ausbeute: 980 mg der Titelverbindung, die ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.33 - 1.51 (2H), 1.58 - 1.64 (1H), 2.17 - 2.31 (1H), 2.55 (3H), 2.70 - 2.86 (2H), 3.02 - 3.31 (7H), 3.43 - 3.51 (2H), 3.61 - 3.71 (2H), 3.72 - 3.88 (3H), 3.89 - 3.99 (2H), 4.30 - 4.36 (2H), 7.29 (1H), 7.40 (1H), 8.46 - 8.52 (1H), 8.54 - 8.58 (1H), 8.69 - 8.85 (1H), 8.96 - 9.10 (1H).

Beispiel 58b: tert-Butyl-4-({4-Methyl-5-[N-(2-morpholinoethyl)carbamoyl]-1H-indazol-2-yl}methyl)piperidin-1-carboxylat



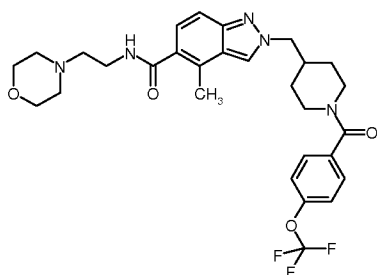
896 mg 1c, 857 mg 2-Morpholinoethylamin, 579.3 mg Molybdän-hexacarbonyl, 63.6 mg Tri-tert-butylphosphin Tetrafluoroborat, 205.8 mg trans-Bis(acetato)-bis[o-(di-o-tolylphosphino)-benzyl]dipalladium(II) wurden in einem Mikrowellen-Tube vorgelegt und mit 18 ml THF suspendiert. Dann wurden 1.0 ml DBU hinzugegeben und 20 min bei 125°C und 200 Watt in der Mikrowelle gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit etwas Ethylacetat verdünnt und zunächst über Celite filtriert. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat verdünnt und organische Phase zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wurde über

Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde an der Biotage SP4 chromatografiert. Gradient Ethylacetat/Methanol 0-10%. Ausbeute: 624.4 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.98 - 1.13 (2H), 1.34 (1H), 2.05 - 2.27 (2H), 2.33 - 2.41 (5H), 2.51 (3H), 2.56 - 2.73 (2H), 3.25 - 3.37 (2H), 3.51 - 3.57 (4H), 3.81 - 3.93 (2H), 4.28 (2H), 7.14 (1H), 7.36 - 7.41 (1H), 7.95 - 8.02 (1H), 8.46 (1H).

Beispiel 59: 4-Methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]

piperidin-4-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

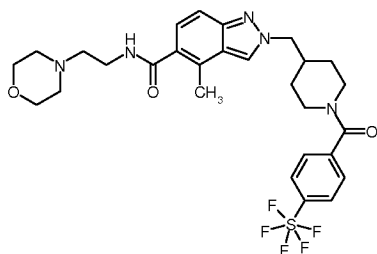


10 In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 58a hergestellten Amins und 43.9 mg 4-(Trifluormethoxy)benzoylchlorid 10.1 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, Methanol-d₄): δ [ppm]= 1.24 - 1.44 (2H), 1.44 - 1.58 (1H), 1.59 - 1.74 (1H), 2.32 - 2.44 (1H), 2.51 - 2.58 (4H), 2.59 - 2.65 (5H), 2.77 - 2.90 (1H), 3.02 - 3.17 (1H), 3.53 (2H), 3.62 - 3.72 (5H), 4.35 - 4.41 (2H), 4.55 - 4.67 (1H), 7.29 (1H), 7.34 (2H), 7.43 (1H), 7.49 (2H), 8.39 (1H).

15

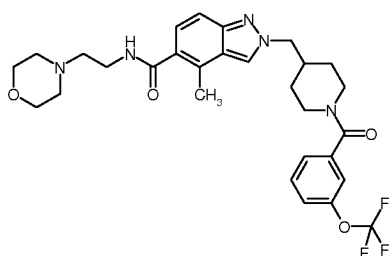
Beispiel 60: 4-Methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2-({1-[4-(pentafluor-λ⁶-sulfanyl)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 58a hergestellten Amins und 44.1 mg 4-(Pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoesäure 14.0 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, Chloroform-d): δ [ppm]= 1.16 - 1.32 (1H), 1.33 - 1.48 (1H), 1.50 - 1.63 (1H), 1.71 - 1.83 (1H), 1.84 - 2.08 (2H), 2.44 (1H), 2.55 (4H), 2.60 - 2.71 (5H), 2.72 - 2.85 (1H), 2.96 - 3.10 (1H), 3.60 (2H), 3.67 - 3.78 (4H), 4.33 (2H), 4.71 - 4.81 (1H), 6.45 (1H), 7.34 (1H), 7.47 (2H), 7.54 (1H), 7.79 (2H), 7.96 (1H).

Beispiel 61: 4-Methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2-({1-[3-(trifluormethoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



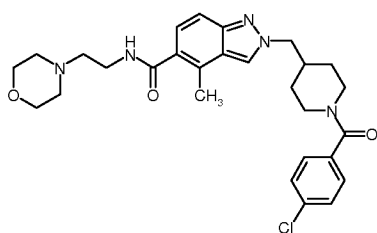
10

In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 58a hergestellten Amins und 43.9 mg 3-(Trifluormethoxy)benzoylchlorid 18.1 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, Chloroform-d): δ [ppm]= 1.18 - 1.46 (2H), 1.49 - 1.63 (1H), 1.66 - 1.82 (1H), 2.37 - 2.49 (1H), 2.62 (3H), 2.67 (3H), 2.70 - 2.78 (4H), 2.79 - 2.86 (2H), 2.93 - 3.09 (1H), 3.66 - 3.74 (2H), 3.83 (4H), 4.32 (2H), 4.66 - 4.82 (1H), 6.83 - 6.96 (1H), 7.23 - 7.29 (2H), 7.29 - 7.34 (1H), 7.39 (1H), 7.43 (1H), 7.54 (1H), 7.96 (1H).

15

Beispiel 62: 2-{{1-[4-Chlorbenzoyl]piperidin-4-yl}methyl}-4-methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

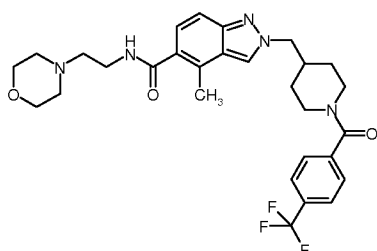


20

In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 58a hergestellten Amins und 34.2 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 14.9 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, Methanol-d₄): δ [ppm]= 1.24 - 1.42 (2H), 1.46 - 1.58 (1H), 1.58 - 1.71 (1H), 2.31 - 2.43 (1H), 2.63 (5H), 2.65 (3H), 2.73 - 2.91 (1H), 3.00 - 3.15 (1H), 3.25 - 3.33 (2H), 3.63 - 3.77 (3H), 3.79 - 4.03 (3H), 4.38 (2H), 4.54 - 4.67 (1H), 7.38 (3H), 7.42 - 7.49 (3H), 8.44 (1H).

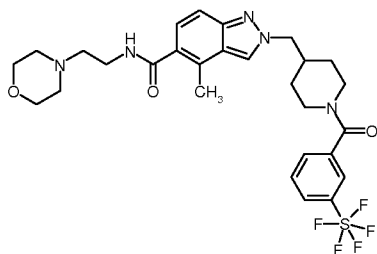
Beispiel 63: 4-Methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2-({1-[4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 58a hergestellten Amins und 33.8 mg 4-(Trifluormethyl)benzoesäure 31.7 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, Methanol-d₄): δ [ppm]= 1.24 - 1.43 (2H), 1.45 - 1.57 (1H), 1.63 - 1.73 (1H), 2.33 - 2.45 (1H), 2.66 (3H), 2.79 - 2.90 (1H), 3.04 - 3.17 (1H), 3.18 - 3.27 (2H), 3.39 - 3.45 (2H), 3.56 - 3.70 (3H), 3.76 (4H), 4.06 - 4.14 (2H), 4.36 - 4.42 (2H), 4.59 - 4.68 (1H), 7.39 (1H), 7.47 (1H), 7.57 (2H), 7.73 (2H), 8.45 (1H).

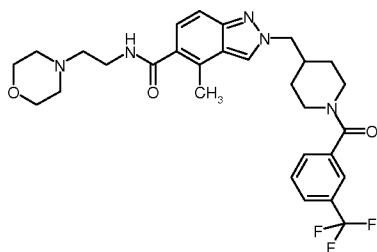
Beispiel 64: 4-Methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2-({1-[4-(pentafluor-λ⁶-sulfanyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 58a hergestellten Amins und 44.1 mg 3-(Pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoesäure 24.7 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, Methanol-d₄): δ [ppm]= 1.27 - 1.47 (2H), 1.48 - 1.60 (1H), 1.60 - 1.74 (1H), 2.31 - 2.46 (1H), 2.66 (3H), 2.78 - 2.93 (1H), 3.04 - 3.18 (1H), 3.18 - 3.26 (2H), 3.39 - 3.43 (2H), 3.57 - 3.70 (3H), 3.72 - 3.82 (4H), 4.06 - 4.14 (2H), 4.39 (2H), 4.55 - 4.67 (1H), 7.38 (1H), 7.47 (1H), 7.60 - 7.67 (2H), 7.82 - 7.86 (1H), 7.89 - 7.94 (1H), 8.45 (1H).

Beispiel 65: 4-Methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2-({1-[3-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



10

In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 58a hergestellten Amins und 33.8 mg 3-(Trifluormethyl)benzoesäure 14.0 mg der Titelverbindung.

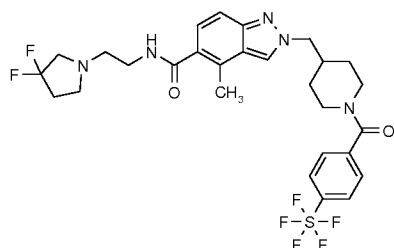
¹H-NMR (400MHz, Methanol-d₄): δ [ppm]= 1.28 - 1.45 (2H), 1.47 - 1.59 (1H), 1.59 - 1.73 (1H), 2.32 - 2.45 (1H), 2.66 (3H), 2.79 - 2.93 (1H), 3.05 - 3.18 (1H), 3.19 - 3.27 (2H), 3.39 - 3.45 (2H), 3.58 - 3.70 (3H), 3.72 - 3.82 (4H), 4.06 - 4.14 (2H), 4.39 (2H), 4.57 - 4.68 (1H), 7.39 (1H), 7.47 (1H), 7.64 (2H), 7.67 - 7.70 (1H), 7.73 - 7.78 (1H), 8.45 (1H).

15

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
66		2-({1-[4-(4-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, Methanol-d ₄): δ [ppm]= 1.35 (2H), 1.53 (1H), 1.66 (1H), 2.40 (1H), 2.66 (3H), 2.85 (1H), 3.11 (1H), 3.24 (2H), 3.42 (2H), 3.65 (2H), 3.76 (5H), 4.08 (2H), 4.40 (2H), 4.63 (1H), 7.17 (2H), 7.38 (1H), 7.47 (3H), 7.65 (4H), 8.45 (1H).
67		2-({1-[4-(4-Fluorophenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, Methanol-d ₄): δ [ppm]= 1.33 (2H), 1.68 (2H), 2.38 (1H), 2.66 (3H), 2.84 (1H), 3.11 (1H), 3.25 (2H), 3.42 (2H), 3.65 (2H), 3.76 (5H), 4.11 (2H), 4.38 (2H), 4.59 (1H), 6.98 (2H), 7.04 (2H), 7.11 (2H), 7.38 (3H), 7.47 (1H), 8.44 (1H).

Beispiel 68: N-[2-(3,3-Difluorpyrrolidin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-({1-[4-(pentafluor-λ⁶-sulfanyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

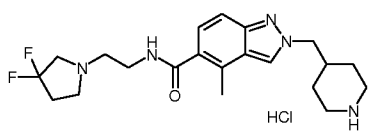


In Analogie zu Beispiel 57 erhielt man aus 266.5 mg des in Beispiel 68a hergestellten Amins und 150.3 mg 4-(Pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoesäurechlorid 61.7 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, Chloroform-d): δ [ppm]= 1.13 - 1.46 (2H), 1.48 - 1.65 (1H), 1.66 - 1.87 (1H), 2.26 - 2.50 (3H), 2.66 (3H), 2.71 - 3.23 (8H), 3.57 - 3.72 (3H), 4.25 - 4.42 (2H), 4.67 - 4.84 (1H), 6.40 - 6.61 (1H), 7.38 (1H), 7.47 (2H), 7.53 (1H), 7.79 (2H), 7.96 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

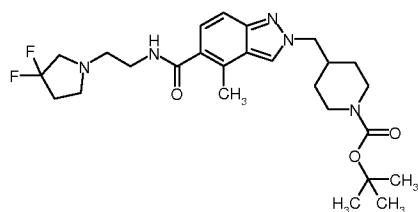
Beispiel 68a: *N*-[2-(3,3-Difluorpyrrolidin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



Zu 416.6 mg 68b wurden 1.85 ml 4M Salzsäure in Dioxan und 0.5 ml Dioxan gegeben. Es entstand ein öliger Klumpen, welcher sich durch starkes Rühren und leichtes Erwärmen löste. Der Ansatz rührte 1h bei ca. 30°C. Die Reaktionsmischung wurde eingengt. Ausbeute: 439.2 mg der Titelverbindung, die ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.36 - 1.48 (2H), 1.54 - 1.63 (2H), 2.18 - 2.28 (1H), 2.40 - 2.45 (2H), 2.55 (3H), 2.72 - 2.83 (2H), 3.14 - 3.22 (2H), 3.38 - 3.44 (2H), 3.56 - 3.63 (2H), 3.65 - 3.95 (2H), 4.11 - 4.21 (2H), 7.32 (1H), 7.40 (1H), 8.43 - 8.48 (1H), 8.57 (1H), 8.68 - 8.82 (1H), 8.96 - 9.07 (1H).

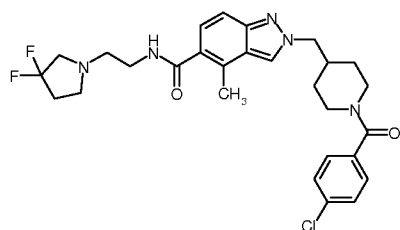
Beispiel 68b: tert-Butyl-4-[(5-{N-[2-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)ethyl]carbamoyl}-4-methyl-2H-indazol-2-yl)methyl]-piperidin-1-carboxylat



220 mg 1c, 242.7 mg 2-(3,3-Difluor-pyrrolidin-1-yl)ethylamin, 142.2 mg Molybdän-hexacarbonyl, 15.6 mg Tri-tert-butylphosphin Tetrafluoroborat, 50.5 mg trans-Bis(acetato)-bis-[o-(di-o-tolylphosphino)benzyl]dipalladium(II) wurden in einem Mikrowellen-Tube vorgelegt und mit 4,4 ml THF suspendiert. Dann wurden 0.24 ml DBU hinzugegeben und 20 min bei 125°C und 200 Watt in der Mikrowelle gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit etwas Ethylacetat verdünnt und zunächst über Celite filtriert. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat verdünnt und organische Phase zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand (209,3 mg) wurde an der Biotage SP4 chromatografiert. Gradient DCM/Methanol 0-10%. Ausbeute: 53.4 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.00 - 1.12 (2H), 1.32 - 1.42 (2H), 1.34 (9H), 2.07 - 2.25 (3H), 2.50 (3H), 2.57 (2H), 2.60 - 2.68 (2H), 2.72 (2H), 2.91 (2H), 3.30 - 3.35 (2H), 3.83 - 3.92 (2H), 4.28 (2H), 7.15 (1H), 7.39 (1H), 8.04 - 8.09 (1H), 8.47 (1H).

Beispiel 69: 2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl)methyl]-N-[2-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

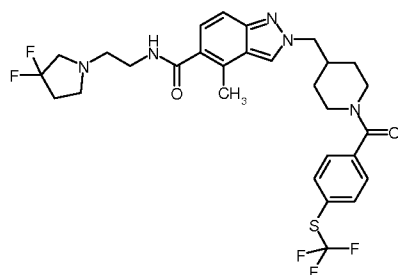


In Analogie zu Beispiel 57 erhielt man aus 125.0 mg des in Beispiel 68a hergestellten Amins und 54.5 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 79.9 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, Chloroform-d): δ [ppm]= 1.13 - 1.35 (2H), 1.46 - 1.84 (2H), 2.27 - 2.50 (3H), 2.66 (3H), 2.80 - 3.26 (8H), 3.59 - 3.83 (3H), 4.25 - 4.39 (2H), 4.62 - 4.85 (1H), 6.41 - 6.69 (1H),
 5 7.30 - 7.40 (6H), 7.55 (1H), 7.96 (1H).

Beispiel 70: N-[2-(3,3-Difluorpyrrolidin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)

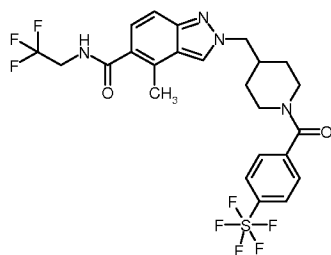
sulfanyl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



10 In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 23.4 mg des in Beispiel 68a hergestellten Amins und 14.0 mg 4-[(Trifluormethyl)sulfanyl]benzoylchlorid 15.2 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, Chloroform-d): δ [ppm]= 1.23 - 1.26 (1H), 1.33 - 1.46 (1H), 1.48 - 1.61 (1H), 1.77 (1H), 2.20 - 2.35 (2H), 2.36 - 2.49 (1H), 2.64 (3H), 2.73 - 2.85 (5H), 2.90 - 3.10 (3H), 3.56 (2H), 3.63 - 3.76 (1H), 4.26 - 4.39 (2H), 4.70 - 4.82 (1H), 6.28 (1H), 7.33 (1H), 7.42 (2H), 7.53 (1H),
 15 7.68 (2H), 7.96 (1H).

Beispiel 71: 4-Methyl-2-({1-[4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



5 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 146.9 mg des in Beispiel 71a hergestellten Amins und 93.3 mg 4-(Pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoesäure 124.8 mg der Titelverbindung.

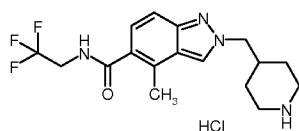
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.12 - 1.31 (2H), 1.31 - 1.45 (1H), 1.47 - 1.63 (1H), 2.20 - 2.36 (1H), 2.50 (3H), 2.67 - 2.83 (1H), 2.91 - 3.07 (1H), 3.36 - 3.47 (1H), 3.96 - 4.10 (2H), 4.29 - 4.37 (2H), 4.37 - 4.48 (1H), 7.17 (1H), 7.43 (1H), 7.56 (2H), 7.94 (2H), 8.50 - 8.54 (1H), 8.75 - 8.83 (1H).

10

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 71a: 4-Methyl-2-(4-piperidylmethyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
Hydrochlorid

15

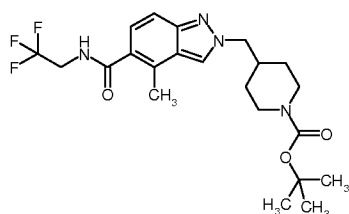


Zu 425.2 mg 71b wurden 2.35 ml 4M Salzsäure in Dioxan und 0.5 ml Dioxan gegeben. Es entstand ein öliges Klumpen, welcher sich durch starkes Rühren und leichtes Erwärmen löste. Der Ansatz rührte 1h bei ca. 30°C. Die Reaktionsmischung wurde eingengt. Ausbeute: 440.6 mg der
20 Titelverbindung, welche ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

-100-

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.35 - 1.49 (2H), 1.53 - 1.62 (2H), 2.20 - 2.32 (1H), 2.51 (3H), 2.72 - 2.85 (2H), 3.14 - 3.23 (2H), 3.97 - 4.09 (2H), 4.34 (2H), 7.18 (1H), 7.43 (1H), 8.58 (1H), 8.64 - 8.77 (1H), 8.78 - 8.85 (1H), 8.93 - 9.08 (1H).

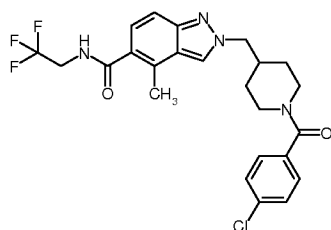
- 5 **Beispiel 71b:** tert-Butyl-4-({4-methyl-5-[N-(2,2,2-trifluorethyl)carbamoyl]-2H-indazol-2-yl)methyl)piperidin-1-carboxylat



- 2820 mg 1c, 2052 mg 2,2,2-Trifluorethylamin, 1823.2 mg Molybdän-hexacarbonyl, 200.4 mg Tri-tert-butylphosphin Tetrafluorborat, 647.5 mg trans-Bis(acetato)-bis[o-(di-o-tolylphosphino)-benzyl]dipalladium(II) wurden in einem Mikrowellen-Tube vorgelegt und mit 56 ml THF suspendiert. Dann wurden 3.1 ml DBU hinzugegeben und 20 min bei 125°C und 200 Watt in der Mikrowelle gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit etwas Ethylacetat verdünnt, zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde an der Biotage SP4 chromatografiert.
- 15 Gradient Hexan/Ethylacetat 0-100%. Ausbeute: 475.2 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.99 - 1.17 (2H), 1.30 - 1.44 (11H), 2.05 - 2.21 (1H), 2.50 (3H), 2.54 - 2.73 (2H), 3.81 - 3.94 (2H), 3.95 - 4.10 (2H), 4.29 (2H), 7.18 (1H), 7.43 (1H), 8.51 (1H), 8.74 - 8.83 (1H).

Beispiel 72: 2-([1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

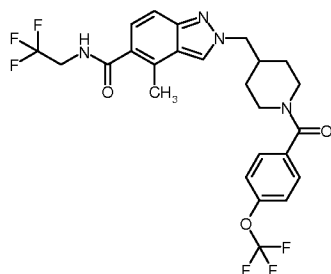


- 5 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 146.9 mg des in Beispiel 71a hergestellten Amins und 58.8 mg 4-Chlorbenzoesäure 97.8 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.11 - 1.29 (2H), 1.31 - 1.45 (1H), 1.45 - 1.61 (1H), 2.20 - 2.35 (1H), 2.50 (3H), 2.63 - 2.84 (1H), 2.85 - 3.08 (1H), 3.42 - 3.59 (1H), 3.96 - 4.10 (2H), 4.29 - 4.47 (3H), 7.17 (1H), 7.36 (2H), 7.40 - 7.50 (3H), 8.52 (1H), 8.75 - 8.82 (1H).

10

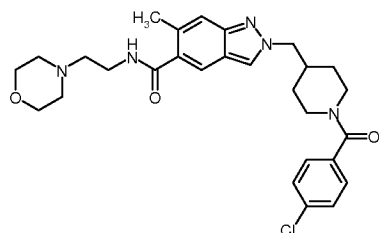
Beispiel 73: 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



- 15 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 146.9 mg des in Beispiel 71a hergestellten Amins und 77.5 mg 4-(Trifluormethoxy)benzoesäure 105.4 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.12 - 1.30 (2H), 1.31 - 1.46 (1H), 1.47 - 1.64 (1H), 2.20 - 2.36 (1H), 2.50 (3H), 2.66 - 2.85 (1H), 2.86 - 3.09 (1H), 3.40 - 3.55 (1H), 3.96 - 4.10 (2H), 4.29 - 4.48 (3H), 7.17 (1H), 7.36 - 7.50 (5H), 8.52 (1H), 8.75 - 8.82 (1H).

Beispiel 74: 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-6-methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

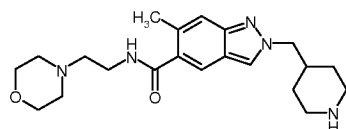


In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 79 mg des in Beispiel 74a hergestellten Amins und 26 mg
5 4-Chlorbenzoylchlorid 30 mg der Titelverbindung.

^1NMR (400MHz, Methanol- d_4): δ [ppm]= 1.31 (2H), 1.50 (1H), 1.65 (1H), 2.35 (1H), 2.47 (3H), 2.63 (6H), 2.81 (1H), 3.07 (1H), 3.53 (2H), 3.71 (5H), 4.34 (2H), 4.59 (1H), 7.36 (2H), 7.43 (3H), 7.75 (1H), 8.24 (1H).

10 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

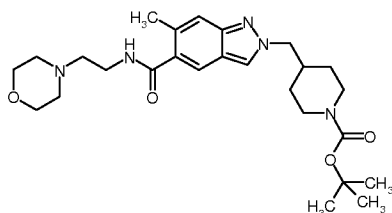
Beispiel 74a: 6-Methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



768 mg (1.58 mmol) tert-Butylcarbamate 74b wurden in 4.0 ml 4 M Salzsäure in Dioxan gelöst und
15 unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden weitere 0.8 ml 4 M Salzsäure Dioxan hinzugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionlösung wurde eingeeengt und ergab 760 mg der Titelverbindung, welche ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.34 - 1.50 (2H), 1.53 - 1.67 (2H), 2.21 - 2.30 (1H), 2.41 (3H), 2.74 - 2.89 (2H), 3.07 - 3.33 (8H), 3.62 - 3.71 (2H), 3.77 - 3.90 (2H), 3.90 - 4.03 (2H), 4.35
20 (2H), 7.39 (1H), 7.88 (1H), 8.44 (1H), 8.57 (1H), 8.62 - 8.79 (1H), 8.87 - 9.02 (1H), 11.17 (1H).

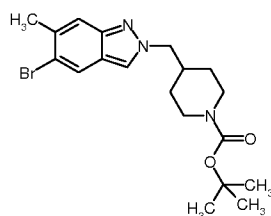
Beispiel 74b: tert-Butyl-4-({6-methyl-5-[N-(2-morpholinoethyl)carbamoyl]-2H-indazol-2-yl)methyl}piperidin-1-carboxylat



- 3.00 g (7.35 mmol) 5-Bromindazol 74c und 2.87 g (22.04 mmol) 2-Morpholinoethylamin wurden in
 5 134 ml Dioxan gelöst und 1.94 g (7.35 mmol) Molybdaenhexacarbonyl, 167 mg (1.47 mmol) Palladiumacetat, 213 mg (0.74 mmol) Tributylphosphoniumtetrafluorborat, 2.34 g (22.0 mmol) Natriumcarbonat und 2 Tropfen Wasser hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Stickstoff auf 125 °C erwärmt und 2.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Suspension über Celite filtriert, mit Dioxan nachgewaschen, im Vakuum eingeeengt und getrocknet.
 10 Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch getrennt. Ausbeute: 518 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.93 - 1.16 (2H), 1.26-1.37 (2H), 1.34 (9H), 1.99 - 2.17 (1H), 2.32 - 2.43 (10H), 2.54 - 2.72 (2H), 3.34 (1H), 3.48 - 3.59 (4H), 3.86 (2H), 4.26 (2H), 7.35 (1H), 7.63 (1H), 8.09 (1H), 8.32 (1H).

- 15 **Beispiel 74c:** tert-Butyl-4-[(5-brom-6-methyl-2H-indazol-2-yl)methyl]piperidin-1-carboxylat



- 10.0 g (47.4 mmol) 5-Brom-4-methyl-1H-indazol und 21.0 g (56.9 mmol) tert-Butyl-4-[(tosyloxy)methyl]piperidin-1-carboxylat wurden in 726 ml DMF gelöst. Dazu gab man 21.0 g (56.9 mmol) Tetrabutylammoniumiodid und 18.5 g (56.9 mmol) Cäsiumcarbonat und erwärmte das
 20 Reaktionsgemisch unter Stickstoff auf 80 °C für 1.5 h. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser und Ethylacetat versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung

gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Dies ergab nach säulenchromatographischer Reinigung die Titelverbindung in 5 g Ausbeute.

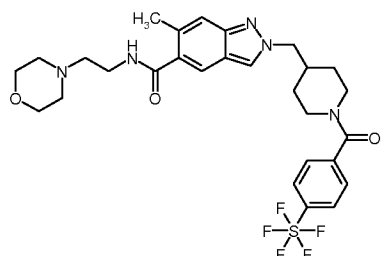
¹H-NMR (600MHz, Chloroform-d): δ [ppm]= 1.16 - 1.30 (2H), 1.45 (9H), 1.54 (2H), 2.22 - 2.33 (1H), 2.51 (3H), 2.67 (2H), 4.03 - 4.17 (2H), 4.27 - 4.32 (2H), 7.60 (1H), 7.81 (1H), 7.90 (1H).

5

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
75		6-Methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2-({1-[4-(trifluoromethoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, Methanol-d ₄): δ [ppm]= 1.32 (2H), 1.51 (1H), 1.65 (1H), 2.36 (1H), 2.47 (3H), 2.60 (6H), 2.83 (1H), 3.10 (1H), 3.52 (2H), 3.70 (5H), 4.35 (2H), 4.61 (1H), 7.37 (3H), 7.49 (2H), 7.74 (1H), 8.24 (1H).
76		6-Methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2-({1-[3-(trifluoromethoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, Methanol-d ₄): δ [ppm]= 1.32 (2H), 1.49 (1H), 1.65 (1H), 2.36 (1H), 2.46 (3H), 2.59 (6H), 2.83 (1H), 3.10 (1H), 3.51 (2H), 3.69 (5H), 4.35 (2H), 4.60 (1H), 7.33 (2H), 7.40 (2H), 7.54 (1H), 7.74 (1H), 8.24 (1H).

Beispiel 77: 6-Methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2-({1-[4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

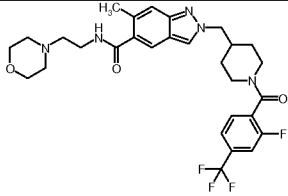
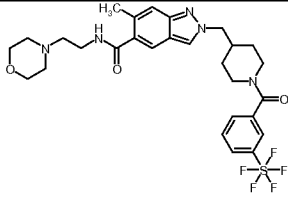
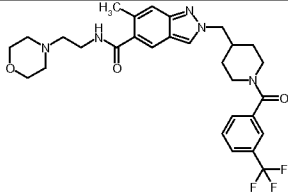


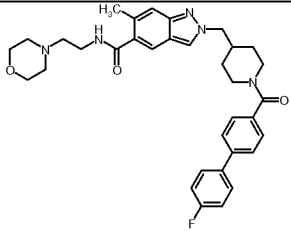
In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 79 mg des in Beispiel 74a hergestellten Amins und 47 mg der Säure 23 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, Methanol-d₄): δ [ppm]= 1.34 (2H), 1.52 (1H), 1.66 (1H), 2.37 (1H), 2.49 (3H),
 5 2.84 (1H), 3.10 (1H), 3.25 (2H), 3.42 (2H), 3.63 (3H), 3.75 (4H), 4.10 (2H), 4.36 (2H), 4.62 (1H),
 7.43 (1H), 7.56 (2H), 7.89 (3H), 8.28 (1H).

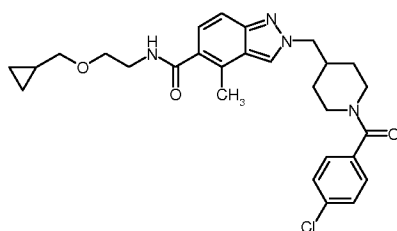
Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel	Stuktur	IUPAC-Name	Analytik
78		2-({1-[4-(4-Fluorophenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-6-methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, Methanol-d ₄): δ [ppm]= 1.31 (2H), 1.58 (2H), 2.35 (1H), 2.49 (3H), 2.40-4.20 (15H), 4.35 (2H), 4.58 (1H), 6.97 (2H), 7.04 (2H), 7.11 (2H), 7.37 (2H), 7.43 (1H), 7.87 (1H), 8.27 (1H).
79		6-Methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2-({1-[4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-	¹ H-NMR (300MHz, Methanol-d ₄): δ [ppm]= 1.34 (2H), 1.51 (1H), 1.67 (1H), 2.38 (1H), 2.50 (3H), 2.85 (1H), 3.10 (1H), 3.25 (2H), 3.43 (2H), 3.64 (3H), 3.76 (4H), 4.10 (2H), 4.38 (2H), 4.64

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
		indazol-5-carboxamid	(1H), 7.44 (1H), 7.57 (2H), 7.76 (2H), 7.89 (1H), 8.31 (1H).
80		2-({1-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-6-methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, Methanol-d ₄): δ [ppm]= 1.34 (2H), 1.54 (1H), 1.68 (1H), 2.38 (1H), 2.50 (3H), 2.86 (1H), 3.12 (1H), 3.26 (2H), 3.43 (3H), 3.66 (2H), 3.76 (4H), 4.11 (2H), 4.37 (2H), 4.67 (1H), 7.44 (1H), 7.59 (3H), 7.89 (1H), 8.31 (1H).
81		6-Methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2-({1-[3-(pentafluor-λ ⁶ -sulfanyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, Methanol-d ₄): δ [ppm]= 1.35 (2H), 1.53 (1H), 1.65 (1H), 2.38 (1H), 2.50 (3H), 2.86 (1H), 3.14 (1H), 3.26 (2H), 3.43 (2H), 3.66 (3H), 3.76 (4H), 4.11 (2H), 4.37 (2H), 4.62 (1H), 7.44 (1H), 7.63 (2H), 7.89 (3H), 8.30 (1H).
82		6-Methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2-({1-[3-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, Methanol-d ₄): δ [ppm]= 1.35 (2H), 1.53 (1H), 1.65 (1H), 2.38 (1H), 2.50 (3H), 2.85 (1H), 3.12 (1H), 3.26 (2H), 3.43 (2H), 3.66 (3H), 3.76 (4H), 4.11 (2H), 4.38 (2H), 4.63 (1H), 7.45 (1H), 7.66 (3H), 7.77 (1H), 7.90 (1H), 8.33 (1H).

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
83		2-({1-[(4'-Fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl}-6-methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, Methanol-d ₄): δ [ppm]= 1.35 (2H), 1.53 (1H), 1.65 (1H), 2.39 (1H), 2.50 (3H), 2.85 (1H), 3.12 (1H), 3.26 (2H), 3.42 (2H), 3.63 (3H), 3.74 (4H), 4.08 (2H), 4.37 (2H), 4.64 (1H), 7.18 (2H), 7.46 (3H), 7.66 (4H), 7.88 (1H), 8.30 (1H).

Beispiel 84: 2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl)methyl]-N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

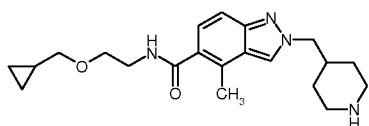


- 5 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 84a hergestellten Amins und 29 mg 4-Chlorbenzoesäure 38 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.14 (2H), 0.42 (2H), 0.97 (1H), 1.21 (2H), 1.36 (1H), 1.52 (1H), 2.27 (1H), 2.50 (3H), 2.72 (1H), 2.97 (1H), 3.23 (2H), 3.36 (2H), 3.48 (3H), 4.31 (2H), 4.40 (1H), 7.14 (1H), 7.36 (3H), 7.46 (2H), 8.12 (1H), 8.47 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

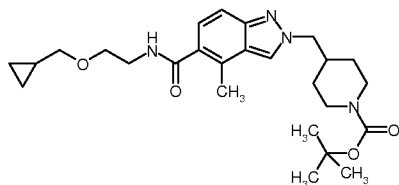
Beispiel 84a: N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



Zu 781 mg 84b wurden 3.7 ml 4M Salzsäure in Dioxan und 0.5 ml Dioxan gegeben. Der Ansatz
 5 rührte 30 min bei ca. 30 °C. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, mit etwas Toluol
 aufgenommen und erneut eingeeengt. Ausbeute: 751 mg der Titelverbindung, die ohne weitere
 Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.14 (2H), 0.42 (2H), 0.97 (1H), 1.43 (2H), 1.58 (2H),
 2.26 (1H), 2.50 (3H), 2.65 (1H), 2.78(2H), 3.18 (2H), 3.22 (2H), 3.36 (2H), 3.49 (2H), 4.33 (2H),
 10 7.16 (2H), 7.38 (1H), 8.11 (1H), 8.53 (1H), 8.80 (1H), 9.06 (1H).

Beispiel 84b: tert-Butyl-4-[(5-{N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]carbamoyl}-4-methyl-2H-indazol-2-yl)methyl]piperidin-1-carboxylat



15 500 mg 1d wurde analog 1b Variante B mit 203 mg Amin umgesetzt. Ausbeute: 781 mg der
 Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.98 - 1.13 (2H), 1.34 (11H), 2.05 - 2.27 (2H), 2.33 - 2.41
 (5H), 2.51 (3H), 2.56 - 2.73 (2H), 3.25 - 3.37 (2H), 3.51 - 3.57 (4H), 3.81 - 3.93 (2H), 4.28 (2H), 7.14
 (1H), 7.36 - 7.41 (1H), 7.95 - 8.02 (1H), 8.46 (1H).

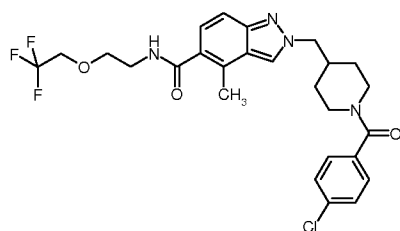
20

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
85		N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2-([1-(4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.14 (2H), 0.42 (2H), 0.97 (1H), 1.19 (2H), 1.37 (1H), 1.50 (1H), 2.26 (1H), 2.29 (3H), 2.50 (3H), 2.72 (1H), 2.94 (1H), 3.23 (2H), 3.36 (2H), 3.48 (2H), 3.57 (1H), 4.30 (2H), 4.39 (1H), 7.14 (1H), 7.21 (4H), 7.38 (1H), 8.12 (1H), 8.47 (1H).
86		N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-([1-(4-(4-fluorophenoxy)benzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.14 (2H), 0.42 (2H), 0.97 (1H), 1.19 (2H), 1.45 (2H), 2.26 (1H), 2.50 (3H), 2.75 (1H), 2.96 (1H), 3.23 (2H), 3.36 (2H), 3.48 (2H), 3.62 (1H), 4.31 (2H), 4.39 (1H), 6.95 (2H), 7.12 (3H), 7.23 (2H), 7.36 (3H), 8.12 (1H), 8.47 (1H).
87		N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2-([1-(4-(trifluoromethyl)benzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.14 (2H), 0.42 (2H), 0.96 (1H), 1.22 (2H), 1.36 (1H), 1.56 (1H), 2.28 (1H), 2.50 (3H), 2.74 (1H), 2.99 (1H), 3.23 (2H), 3.36 (2H), 2.43 (1H), 3.48 (2H), 4.31 (2H), 4.43 (1H), 7.15 (1H), 7.38 (1H), 7.55 (2H), 7.77 (2H), 8.12 (1H), 8.47 (1H).

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
88		N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-({1-[(4'-fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.14 (2H), 0.42 (2H), 0.96 (1H), 1.23 (2H), 1.39 (1H), 1.55 (1H), 2.28 (1H), 2.50 (3H), 2.74 (1H), 3.01 (1H), 3.23 (2H), 3.36 (2H), 3.48 (2H), 3.61 (1H), 4.33 (2H), 4.44 (1H), 7.15 (1H), 7.28 (2H), 7.40 (3H), 7.69 (4H), 8.12 (1H), 8.48 (1H).
89		2-{{1-[(4-cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.17 (2H), 0.45 (2H), 0.69 (2H), 0.97 (3H), 1.21 (2H), 1.47 (2H), 1.93 (1H), 2.27 (1H), 2.52 (3H), 2.78 (1H), 2.93 (1H), 3.26 (2H), 3.37 (2H), 3.51 (2H), 3.62 (1H), 4.34 (2H), 4.41 (1H), 7.10 (2H), 7.17 (1H), 7.22 (2H), 7.41 (1H), 8.11 (1H), 8.49 (1H).

Beispiel 90: 2-{{1-[(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid

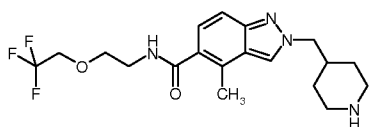


- 5 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 90a hergestellten Amins und 27 mg 4-Chlorbenzoesäure 40 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.20 (2H), 1.36 (1H), 1.53 (1H), 2.27 (1H), 2.49 (3H), 2.72 (1H), 2.97 (1H), 3.40 (2H), 3.49 (1H), 3.69 (2H), 4.07 (2H), 4.31 (2H), 4.40 (1H), 7.15 (1H), 7.37 (3H), 7.46 (2H), 8.19 (1H), 8.48 (1H).

- 5 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

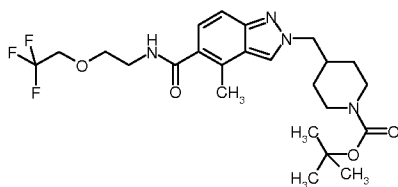
Beispiel 90a: 4-Methyl-2-(4-piperidylmethyl)-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid



- 10 Zu 610 mg 90b wurden 3.0 ml 4M Salzsäure in Dioxan und 0.5 ml Dioxan gegeben. Der Ansatz rührte 30 min bei ca. 30 °C. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, mit etwas Toluol aufgenommen und erneut eingeeengt. Ausbeute: 619 mg der Titelverbindung, die ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

- $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.42 (2H), 1.59 (2H), 2.26 (1H), 2.50 (3H), 2.64 (1H), 2.79 (2H), 3.20 (2H), 3.40 (2H), 3.70 (2H), 4.07 (2H), 4.33 (2H), 5.67(1H), 7.16 (1H), 7.39 (1H), 8.18 (1H), 8.53 (1H), 8.69 (1H), 8.94 (1H).

Beispiel 90b: tert-Butyl-4-[(4-methyl-5-{N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]carbamoyl}-2H-indazol-2-yl)methyl]piperidin-1-carboxylat

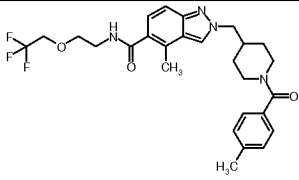
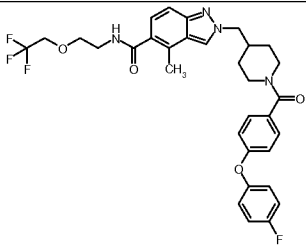


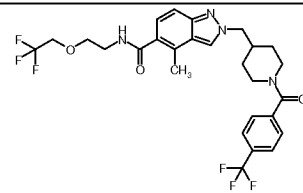
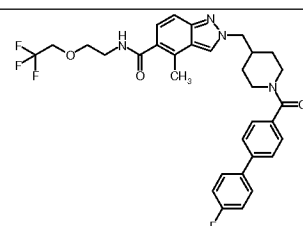
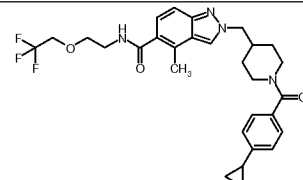
20

500 mg 1d wurde analog 1b Variante B mit 240 mg Amin umgesetzt. Ausbeute: 670 mg der Titelverbindung.

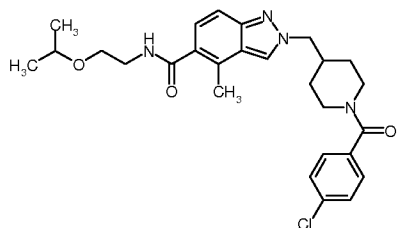
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.07 (2H), 1.34 (9H), 1.37 (2H), 2.14 (1H), 2.49 (3H), 2.63 (2H), 3.40 (2H), 3.70 (2H), 3.88 (2H), 4.06 (2H), 4.29 (2H), 7.15 (1H), 7.39 (1H), 8.16 (1H), 8.47 (1H).

5 Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
91		4-Methyl-2-([1-(4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-N-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.19 (2H), 1.36 (1H), 1.49 (1H), 2.25 (1H), 2.29 (3H), 2.49 (3H), 2.71 (1H), 2.93 (1H), 3.40 (2H), 3.56 (1H), 3.69 (2H), 4.07 (2H), 4.31 (2H), 4.40 (1H), 7.15 (1H), 7.21 (4H), 7.39 (1H), 8.19 (1H), 8.48 (1H).
92		2-([1-(4-(4-Fluorophenoxy)benzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.19 (2H), 1.44 (2H), 2.26 (1H), 2.49 (3H), 2.73 (1H), 2.95 (1H), 3.40 (2H), 3.60 (1H), 3.69 (2H), 4.07 (2H), 4.31 (2H), 4.38 (1H), 6.95 (2H), 7.12 (3H), 7.22 (2H), 7.37 (3H), 8.19 (1H), 8.48 (1H).

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
93		4-Methyl-N-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-2-({1-[4-(trifluoromethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.22 (2H), 1.36 (1H), 1.56 (1H), 2.28 (1H), 2.49 (3H), 2.74 (1H), 2.99 (1H), 3.40 (3H), 3.69 (2H), 4.07 (2H), 4.32 (2H), 4.43 (1H), 7.15 (1H), 7.39 (1H), 7.55 (2H), 7.77 (2H), 8.19 (1H), 8.48 (1H).
94		2-({1-[4-(4-Fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.23 (2H), 1.39 (1H), 1.52 (1H), 2.28 (1H), 2.49 (3H), 2.75 (1H), 3.00 (1H), 3.39 (2H), 3.60 (1H), 3.69 (2H), 4.07 (2H), 4.33 (2H), 4.43 (1H), 7.15 (1H), 7.27 (2H), 7.40 (3H), 7.68 (4H), 8.19 (1H), 8.49 (1H).
95		2-({1-[4-(Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 0.69 (2H), 0.96 (2H), 1.21 (2H), 1.47 (2H), 1.93 (1H), 2.28 (1H), 2.52 (3H), 2.77 (1H), 2.94 (1H), 3.43 (2H), 3.61 (1H), 3.72 (2H), 4.09 (2H), 4.34 (2H), 4.42 (1H), 7.10 (2H), 7.17 (1H), 7.22 (2H), 7.41 (1H), 8.18 (1H).

Beispiel 96: 2-{{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-isopropoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

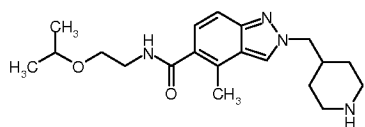


In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 96a hergestellten Amins und 30 mg
5 4-Chlorbenzoesäure 36 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.07 (6H), 1.22 (2H), 1.39 (1H), 1.51 (1H), 2.26 (1H), 2.50 (3H), 2.75 (1H), 2.97 (1H), 3.33 (2H), 3.45 (3H), 3.55 (1H), 4.31 (2H), 4.39 (1H), 7.14 (1H), 7.36 (3H), 7.47 (2H), 8.05 (1H), 8.46 (1H).

10 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

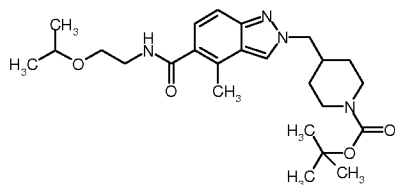
Beispiel 96a: N-(2-Isopropoxyethyl)-4-methyl-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



15 Zu 650 mg 96b wurden 3.2 ml 4M Salzsäure in Dioxan und 0.5 ml Dioxan gegeben. Der Ansatz rührte 30 min bei ca. 30 °C. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, mit etwas Toluol aufgenommen und erneut eingeeengt. Ausbeute: 529 mg der Titelverbindung, die ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.06 (3H), 1.07 (3H), 1.42 (2H), 1.57 (2H), 2.25 (1H), 2.50 (3H), 2.65 (1H), 2.78 (2H), 3.19 (2H), 3.32 (2H), 3.45 (2H), 3.55 (1H), 4.32 (1H), 6.61 (1H), 7.15 (1H), 7.38 (1H), 8.11 (1H), 8.53 (1H), 8.78 (1H), 9.04 (1H).

Beispiel 96b: tert-Butyl-4-({5-[N-(2-isopropoxyethyl)carbamoyl]-4-methyl-2H-indazol-2-yl}methyl)piperidin-1-carboxylat



- 5 500 mg 1d wurde analog 1b Variante B mit 138 mg Amin umgesetzt. Ausbeute: 650 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.07 (8H), 1.34 (9H), 1.38 (2H), 2.13 (1H), 2.50 (3H), 2.63 (2H), 3.33 (2H), 3.46 (2H), 3.55 (1H), 3.87 (2H), 4.28 (2H), 7.14 (1H), 7.38 (1H), 8.05 (1H), 8.46 (1H).

10

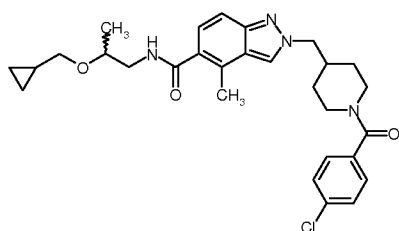
Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
97		N-(2-Isopropoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.07 (6H), 1.19 (2H), 1.45 (2H), 2.29 (4H), 2.50 (3H), 2.75 (1H), 2.92 (1H), 3.33 (2H), 3.45 (2H), 3.55 (2H), 4.31 (2H), 4.40 (1H), 7.14 (1H), 7.20 (4H), 7.38 (1H), 8.05 (1H), 8.46 (1H).

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
98		2-({1-[4-(4-Fluorophenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-isopropoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.07 (6H), 1.21 (2H), 1.45 (2H), 2.25 (1H), 2.49 (3H), 2.85 (2H), 3.31 (2H), 3.45 (2H), 3.55 (2H), 4.31 (2H), 4.40 (1H), 6.95 (2H), 7.10 (3H), 7.22 (2H), 7.36 (3H), 8.05 (1H), 8.46 (1H).
99		N-(2-Isopropoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(trifluoromethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.06 (6H), 1.22 (2H), 1.37 (1H), 1.56 (1H), 2.28 (1H), 2.50 (3H), 2.75 (1H), 2.99 (1H), 3.33 (2H), 3.45 (3H), 3.55 (1H), 4.32 (2H), 4.43 (1H), 7.15 (1H), 7.38 (1H), 7.55 (2H), 7.77 (2H), 8.05 (1H), 8.46 (1H).
100		2-({1-[4-(4'-Fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-isopropoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.06 (6H), 1.23 (2H), 1.47 (2H), 2.28 (1H), 2.50 (3H), 2.76 (1H), 2.98 (1H), 3.33 (2H), 3.45 (2H), 3.55 (2H), 4.33 (2H), 4.43 (1H), 7.15 (1H), 7.27 (2H), 7.39 (3H), 7.68 (4H), 8.05 (1H), 8.47 (1H).
101		2-{[1-(4-Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-isopropoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.66 (2H), 0.94 (2H), 1.06 (6H), 1.20 (2H), 1.44 (2H), 1.90 (1H), 2.24 (1H), 2.49 (3H), 2.82 (2H), 3.32 (2H), 3.45 (2H), 3.55 (2H), 4.31 (2H), 4.39 (1H), 7.12

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
		carboxamid	(5H), 7.38 (1H), 8.05 (1H), 8.46 (1H).

Beispiel 102: (+/-)-2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-[2-(cyclopropylmethoxy)propyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



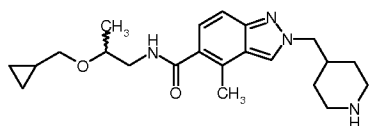
- 5 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg des in Beispiel 102a hergestellten Amins und 37 mg 4-Chlorbenzoesäure 41 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.16 (2H), 0.43 (2H), 0.97 (1H), 1.10 (3H), 1.23 (2H), 1.40 (1H), 1.55 (1H), 2.29 (1H), 2.53 (3H), 2.75 (1H), 2.99 (1H), 3.23 (2H), 3.20 (2H), 3.51 (1H), 3.59 (1H), 4.34 (2H), 4.43 (1H), 7.17 (1H), 7.39 (3H), 7.49 (2H), 8.09 (1H), 8.49 (1H).

10

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 102a: (+/-)-N-[2-(Cyclopropylmethoxy)propyl]-4-methyl-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

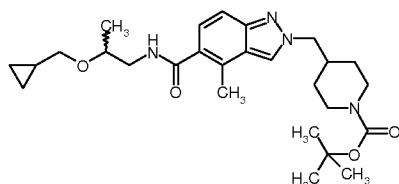


15

Zu 632 mg 102b wurden 2.9 ml 4M Salzsäure in Dioxan und 0.5 ml Dioxan gegeben. Der Ansatz rührte 30 min bei ca. 30 °C. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, mit etwas Toluol aufgenommen und erneut eingeeengt. Ausbeute: 561 mg der Titelverbindung, die ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

- 5 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.13 (2H), 0.40 (2H), 0.94 (1H), 1.07 (3H), 1.44 (2H), 1.57 (2H), 2.26 (1H), 2.50 (3H), 2.77 (2H), 3.20 (6H), 3.57 (1H), 4.33 (2H), 6.33 (1H), 7.16 (1H), 7.39 (1H), 8.11 (1H), 8.53 (1H), 8.79 (1H), 9.06 (1H).

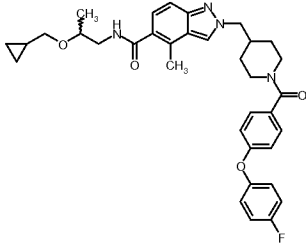
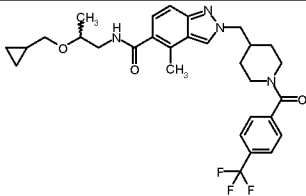
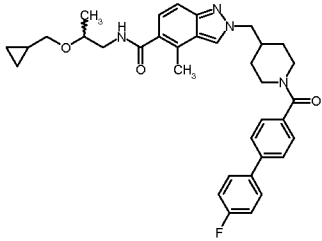
- 10 **Beispiel 102b:** (+/-)-tert-Butyl-4-[(5-{N-[2-(cyclopropylmethoxy)propyl]carbamoyl}-4-methyl-2H-indazol-2-yl)methyl]piperidin-1-carboxylat

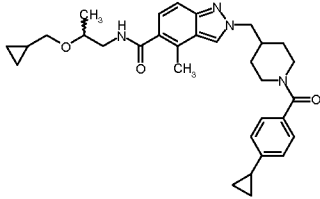


- 500 mg 1d wurde analog 1b Variante B mit 222 mg Amin umgesetzt. Ausbeute: 631 mg der Titelverbindung.¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.13 (2H), 0.40 (2H), 0.94 (1H), 1.07 (3H), 1.14 (2H), 1.34 (9H), 1.38 (2H), 2.13 (1H), 2.50 (3H), 3.24 (6H), 3.57 (1H), 3.87 (2H), 4.28 (2H), 7.15 (1H), 7.39 (1H), 8.09 (1H), 8.46 (1H).
- 15

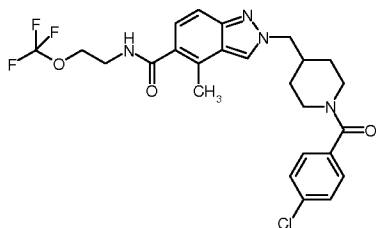
Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
103		(+/-)-N-[2-(Cyclopropylmethoxy)propyl]-2-({1-[4-(4-fluorophenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 0.16 (2H), 0.43 (2H), 0.97 (1H), 1.10 (3H), 1.22 (2H), 1.48 (2H), 2.29 (1H), 2.53 (3H), 2.81 (1H), 2.92 (1H), 3.23 (2H), 3.28 (2H), 3.60 (1H), 3.70 (1H), 4.34 (2H), 4.42 (1H), 6.98 (2H), 7.14 (3H), 7.25 (2H), 7.39 (3H), 8.09 (1H), 8.49 (1H).
104		(+/-)-N-[2-(Cyclopropylmethoxy)propyl]-4-methyl-2-({1-[4-(trifluoromethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 0.16 (2H), 0.43 (2H), 0.97 (1H), 1.10 (3H), 1.24 (2H), 1.38 (1H), 1.59 (1H), 2.30 (1H), 2.53 (3H), 2.78 (1H), 3.02 (1H), 3.23 (2H), 3.28 (2H), 3.45 (1H), 3.60 (1H), 4.34 (2H), 4.46 (1H), 7.17 (1H), 7.41 (1H), 7.57 (2H), 7.80 (2H), 8.09 (1H), 8.49 (1H).
105		(+/-)-N-[2-(Cyclopropylmethoxy)propyl]-2-({1-[(4'-fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 0.16 (2H), 0.42 (2H), 0.97 (1H), 1.10 (3H), 1.26 (2H), 1.45 (1H), 1.55 (1H), 2.32 (1H), 2.53 (3H), 2.79 (1H), 3.03 (1H), 3.23 (2H), 3.27 (2H), 3.60 (2H), 4.36 (2H), 4.46 (1H), 7.17 (1H), 7.30 (2H), 7.42 (3H), 7.71 (4H), 8.09 (1H), 8.50 (1H).

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
106		(+/-)-2-([1-(4-Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-N-[2-(cyclopropylmethoxy)propyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.16 (2H), 0.43 (2H), 0.69 (2H), 0.96 (3H), 1.10 (3H), 1.20 (2H), 1.47 (2H), 1.93 (1H), 2.28 (1H), 2.53 (3H), 2.77 (1H), 2.93 (1H), 3.23 (2H), 3.28 (2H), 3.59 (2H), 4.34 (2H), 4.40 (1H), 7.10 (2H), 7.17 (1H), 7.22 (2H), 7.41 (1H), 8.09 (1H), 8.49 (1H).

Beispiel 107: 2-([1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid

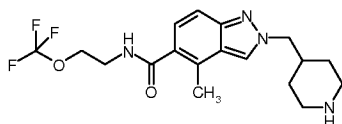


- 5 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 107a hergestellten Amins und 28 mg 4-Chlorbenzoesäure 26 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.20 (2H), 1.36 (1H), 1.52 (1H), 2.27 (1H), 2.49 (3H), 2.72 (1H), 2.97 (1H), 3.51 (3H), 4.17 (2H), 4.33 (3H), 7.15 (1H), 7.41 (5H), 8.37 (1H), 8.49 (1H).

- 10 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

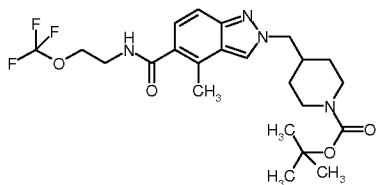
Beispiel 107a: 4-Methyl-2-(4-piperidylmethyl)-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid



Zu 648 mg 107b wurden 3.0 ml 4M Salzsäure in Dioxan und 0.5 ml Dioxan gegeben. Der Ansatz
 5 rührte 30 min bei ca. 30 °C. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, mit etwas Toluol
 aufgenommen und erneut eingeeengt. Ausbeute: 766 mg der Titelverbindung, die ohne weitere
 Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.43 (2H), 1.57 (2H), 2.24 (1H), 2.50 (3H), 2.78 (2H), 3.19
 (2H), 3.50 (1H), 4.17 (2H), 4.33 (2H), 6.49 (1H), 7.17 (2H), 7.40 (1H), 8.39 (1H), 8.55 (1H), 8.70
 10 (1H), 8.98 (1H).

Beispiel 107b: tert-Butyl-4-[(4-methyl-5-{N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]carbamoyl}-2H-indazol-2-yl)methyl]piperidin-1-carboxylat



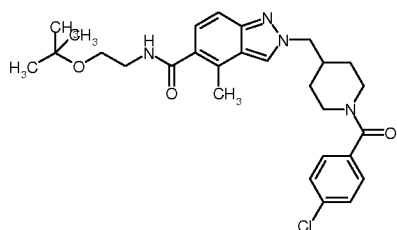
15 500 mg 1d wurde analog 1b Variante B mit 293 mg Amin umgesetzt. Ausbeute: 748 mg der
 Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.07 (2H), 1.34 (9H), 1.37 (2H), 2.12 (1H), 2.50 (3H), 2.63
 (1H), 3.52 (2H), 3.87 (2H), 4.17 (2H), 4.29 (2H), 7.16 (2H), 7.41 (1H), 8.37 (1H), 8.48 (1H).

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
108		2-({1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.19 (2H), 1.46 (2H), 2.26 (1H), 2.49 (3H), 2.87 (2H), 3.51 (3H), 4.17 (2H), 4.33 (3H), 6.95 (2H), 7.16 (5H), 7.38 (3H), 8.36 (1H), 8.49 (1H).
109		2-({1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.23 (2H), 1.47 (2H), 2.28 (1H), 2.50 (3H), 2.74 (1H), 2.99 (1H), 3.51 (2H), 3.61 (1H), 4.17 (2H), 4.34 (3H), 7.16 (1H), 7.27 (2H), 7.40 (3H), 7.68 (4H), 8.37 (1H), 8.50 (1H).
110		4-Methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.21 (2H), 1.46 (2H), 2.27 (1H), 2.50 (3H), 2.76 (1H), 2.98 (1H), 3.51 (2H), 3.61 (1H), 4.17 (2H), 4.33 (2H), 4.43 (1H), 7.14 (5H), 7.41 (3H), 7.73 (2H), 8.37 (1H), 8.49 (1H).

Beispiel 111: N-(2-tert-Butoxyethyl)-2-{[1-(4-chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

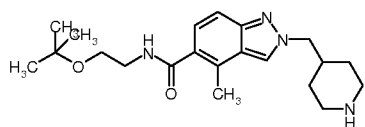


In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 75 mg des in Beispiel 111a hergestellten Amins und 28 mg
5 4-Chlorbenzoesäure 8 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.12 (9H), 1.21 (2H), 1.36 (1H), 1.53 (1H), 2.27 (1H), 2.50 (3H), 2.72 (1H), 2.97 (1H), 3.29 (2H), 3.43 (3H), 4.31 (2H), 4.40 (1H), 7.14 (1H), 7.36 (3H), 7.46 (2H), 8.04 (1H), 8.46 (1H).

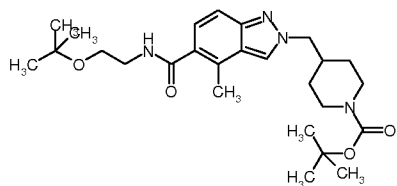
10 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 111a: N-(2-tert-Butoxyethyl)-4-methyl-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



Zu 743 mg 111b wurden 3.5 ml 4M Salzsäure in Dioxan und 0.5 ml Dioxan gegeben. Der Ansatz
15 rührte 30 min bei ca. 30 °C. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, mit etwas Toluol aufgenommen und erneut eingeeengt. Ausbeute: 677 mg der Titelverbindung im Gemisch mit N-(2-Hydroxyethyl)-4-methyl-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid, welches ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

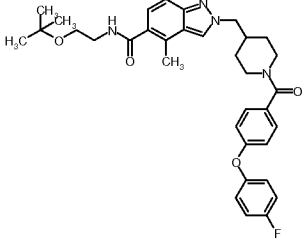
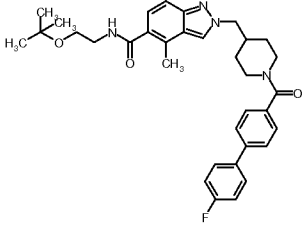
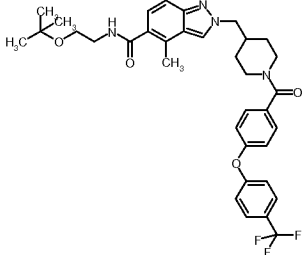
Beispiel 111b: tert-Butyl-4-({5-[N-(2-tert-butoxyethyl)carbamoyl]-4-methyl-2H-indazol-2-yl)methyl)piperidin-1-carboxylat



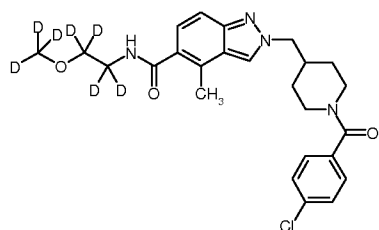
500 mg 1d wurde analog 1b Variante B mit 206 mg Amin umgesetzt. Ausbeute: 743 mg der
5 Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.06 (2H), 1.11 (9H), 1.34 (9H), 1.39 (2H), 2.13 (1H), 2.50 (3H), 2.65 (2H), 3.27 (2H), 3.40 (2H), 3.87 (2H), 4.28 (2H), 7.14 (1H), 7.38 (1H), 8.05 (1H), 8.46 (1H).

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
112		N-(2-tert-Butoxyethyl)-2-({1-[4-(4-fluorophenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.12 (9H), 1.20 (2H), 1.44 (2H), 2.26 (1H), 2.50 (3H), 2.76 (1H), 2.93 (1H), 3.30 (2H), 3.40 (2H), 3.57 (1H), 4.31 (2H), 4.39 (1H), 6.95 (2H), 7.12 (3H), 7.23 (2H), 7.36 (3H), 8.04 (1H), 8.46 (1H).
113		N-(2-tert-Butoxyethyl)-2-({1-[4'-(4-fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.11 (9H), 1.23 (2H), 1.40 (1H), 1.54 (1H), 2.29 (1H), 2.50 (3H), 2.75 (1H), 3.00 (1H), 3.29 (2H), 3.40 (2H), 3.65 (1H), 4.32 (2H), 4.43 (1H), 7.15 (1H), 7.28 (2H), 7.40 (3H), 7.69 (4H), 8.05 (1H), 8.47 (1H).
114		N-(2-tert-Butoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.12 (9H), 1.21 (2H), 1.40 (1H), 1.52 (1H), 2.27 (1H), 2.50 (3H), 2.75 (1H), 2.99 (1H), 3.28 (2H), 3.40 (2H), 3.60 (1H), 4.32 (2H), 4.40 (1H), 7.15 (5H), 7.40 (3H), 7.73 (2H), 8.04 (1H), 8.47 (1H).

Beispiel 115: 2-{{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-[²H₃]methoxy[²H₄]ethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

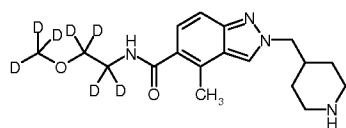


In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 54 mg des in Beispiel 115a hergestellten Amins und 22 mg 4-Chlorbenzoesäure 1 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.20 (2H), 1.40 (1H), 1.51 (1H), 2.27 (1H), 2.49 (3H), 2.75 (1H), 2.96 (1H), 3.50 (1H), 4.31 (2H), 4.40 (1H), 7.15 (1H), 7.36 (3H), 7.47 (2H), 8.07 (1H), 8.46 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

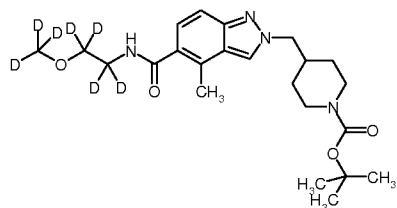
Beispiel 115a: 4-Methyl-N-(2-[²H₃]methoxy[²H₄]ethyl)-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



Zu 131 mg 115b wurden 0.7 ml 4M Salzsäure in Dioxan und 0.5 ml Dioxan gegeben. Der Ansatz rührte 30 min bei ca. 30 °C. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, mit etwas Toluol aufgenommen und erneut eingeeengt. Ausbeute: 108 mg der Titelverbindung, welche ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.42 (2H), 1.58 (2H), 2.26 (1H), 2.49 (3H), 2.78 (2H), 3.19 (2H), 4.33 (2H), 5.55 (1H), 7.16 (1H), 7.38 (1H), 8.12 (1H), 8.53 (1H), 8.70 (1H), 8.97 (1H).

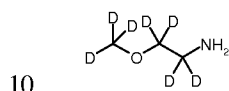
Beispiel 115b: tert-Butyl-4-({4-methyl-5-[N-(2-[²H₃]methyloxy[²H₄]ethyl)carbamoyl]-2H-indazol-2-yl)methyl)piperidin-1-carboxylat



500 mg 1d wurde analog 1b Variante B mit 110 mg Amin hergestellt in 115c umgesetzt. Ausbeute:
5 131 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.07 (2H), 1.34 (9H), 1.37 (2H), 2.13 (1H), 2.49 (3H), 2.62 (2H), 3.88 (2H), 4.28 (2H), 7.15 (1H), 7.38 (1H), 8.07 (1H), 8.46 (1H).

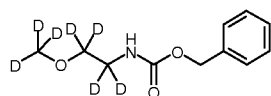
Beispiel 115c: 2-[²H₃]Methyloxy[²H₄]ethan-1-amin



110 mg (0.51 mmol) 115d) wurde in 2.2 ml Toluol vorgelegt. Nach Zugabe von 11 mg Palladium/Kohle (10%) und Wasserstoff unter Normaldruck rührte der Ansatz 50 min bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und mit Toluol nachgewaschen. Das farblose Filtrat wurde als Lösung in die Folgereaktion eingesetzt.

15

Beispiel 115d: Benzyl-N-(2-[²H₃]methyloxy[²H₄]ethyl)carbammat

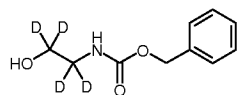


1.32 g (6.6 mmol) 115e) wurde in 23 ml Acetonitril gelöst. 2.3 g (9.9 mmol) Silberoxid und 1.64 ml (3.8 g, 26 mmol) deuteriertes Iodmethan wurden anschließend hinzugegeben. Die Reaktionsmischung
20 rührte 1.5 h bei 40 °C, 7.5 h bei 72 °C und anschließend bei Raumtemperatur über Nacht. Es wurden weitere 2.3 g (9.9 mmol) Silberoxid hinzugegeben und 1.5 h bei 72 °C gerührt. Zur Aufarbeitung

wurde der schwarze Feststoff abgesaugt und das klare Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Ethylacetat 0-10%). Ausbeute: 1.13 g der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 4.97 (2H), 7.31 (5H).

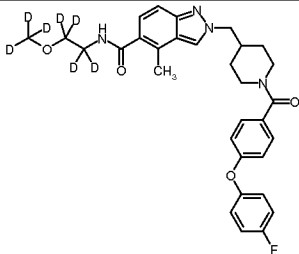
5 **Beispiel 115e:** Benzyl-*N*-(2-hydroxy[$^2\text{H}_4$]ethyl)carbamat



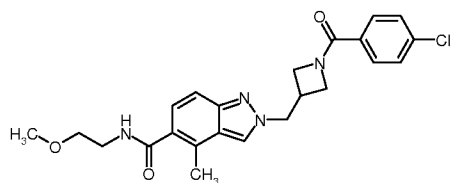
- 1.0 g (15 mmol) deuterierter Aminoethanol wurde in 29 ml Dichlormethan gelöst vorgelegt. Dann wurde 2.5 ml (1.8 g, 18mmol) Triethylamin zugegeben und die Reaktionsmischung auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde nun vorsichtig 2.75 ml (3.34 g, 19.6 mmol)
- 10 Chlorameisensäurebenzylester zugetropft. Nach beendeter Zugabe rührte der Ansatz noch 1h ohne Eisbad und erwärmte sich dabei auf RT. Die Reaktionsmischung wurde mit etwas Dichlormethan verdünnt und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde zweimal
- 15 säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Methanol 0-10 % und Ethylacetat). Ausbeute: 1.32 g der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 4.54 (1H), 4.97 (2H), 7.12 (1H), 7.81 (5H).

Analog wurde folgende Verbindung hergestellt:

Beispiel	Struktur	IUPAC-Name	Analytik
116		2-({1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2-[² H ₃]methoxy[² H ₄]ethyl)-2H-indazol-5-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.19 (2H), 1.46 (2H), 2.25 (1H), 2.49 (3H), 2.85 (2H), 3.66 (1H), 4.31 (2H), 4.38 (1H), 6.95 (2H), 7.16 (5H), 7.36 (3H), 8.07 (1H), 8.46 (1H).

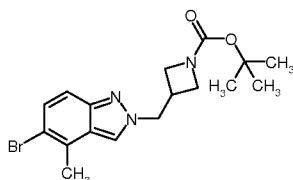
Beispiel 117: 2-{{1-[4-Chlorbenzoyl]azetidin-3-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 500 mg der in Beispiel 117e) hergestellten Verbindung und 287 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 471 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.49 (3H), 3.22 (1H), 3.25 (3H), 3.32-3.46 (4H), 3.89 (1H), 4.09 (1H), 4.19 (1H), 4.37 (1H), 4.67 (2H), 7.15 (1H), 7.38 (1H), 7.48 (2H), 7.59 (2H), 8.12 (1H), 8.54 (1H).

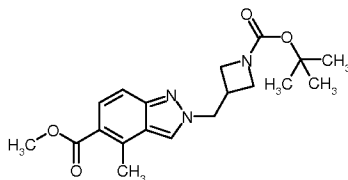
Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 117a: tert-Butyl-3-[(5-Brom-4-methyl-2H-indazol-2-yl)methyl]-azetidin-1-carboxylat

Zu einer Lösung aus 21.1 g 5-Brom-4-methyl-1H-indazol und 37.6 g tert-Butyl-3-
 5 [(tosyloxy)methyl]azetidin-1-carboxylat in 100 ml Dioxan wurden bei 25°C 150 ml einer 1M Lösung
 von Natriumbis(trimethylsilyl)amid in Tetrahydrofuran gegeben und 6h bei 90°C gerührt. Nach dem
 Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat und Wasser versetzt, die organischen Phasen
 getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinten
 organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat
 getrocknet, und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde am
 10 Flashmaster chromatographisch (Hexan/Ethylacetat 1:0-0:1) aufgereinigt. Es wurden 15.0 g der
 Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.32 (9H), 2.48 (3H), 3.07 (1H), 3.69 (2H), 3.87 (2H), 4.59
 (2H), 7.28 (1H), 7.35 (1H), 8.53 (1H).

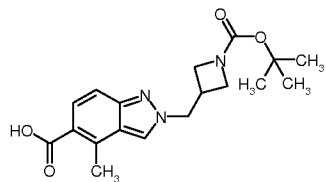
15 **Beispiel 117b:** Methyl-2-[[1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl]methyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxylat



Zu einer Lösung aus 8.16 g des in Beispiel 117a hergestellten Bromids in 65.4 ml Methanol, wurden
 bei 25°C 6.5 g 1,1-Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)dichlorid und 15 g Kaliumacetat
 20 addiert und unter CO, bei 10,15 bar und 120°C, 24 Stunden in einem Autoklaven gerührt.
 Anschließend wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt über Celite abgesaugt und das Filtrat im
 Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde am Flashmaster chromatographisch
 (Hexan/Ethylacetat 1:0-0:1) aufgereinigt. Es wurden 6.97g der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.32 (9H), 2.73 (3H), 3.09 (1H), 3.71 (2H), 3.79 (3H), 3.87 (2H), 4.62 (2H), 7.42 (1H), 7.63 (1H), 8.74 (1H).

Beispiel 117c: 2-[[1-(tert-Butoxycarbonyl)azetidin-3-yl]methyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carbonsäure



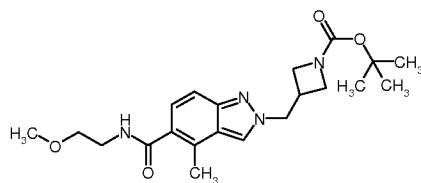
5

In Analogie zu Beispiel 1d wurden aus 15.1 g des in Beispiel 117b hergestellten Esters 5.2 g der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.32 (9H), 2.73 (3H), 3.09 (1H), 3.71 (2H), 3.87 (2H), 4.61 (2H), 7.39 (1H), 7.64 (1H), 8.70 (1H), 12.57 (1H).

10

Beispiel 117d: tert-Butyl-3-({5-[N-(2-methoxyethyl)carbamoyl]-4-methyl-2H-indazol-2-yl}methyl)azetidin-1-carboxylat

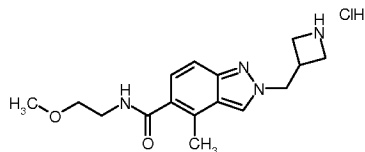


In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 2.5 g der in Beispiel 117c hergestellten Säure und 0.54 g 2-Methoxyethylamin ein Rohprodukt erhalten, welches durch Reinigung über eine Biotage-Anlage (Ethylacetat : 0 bis 30% Methanol) 2.69g der Titelverbindung lieferte.

15

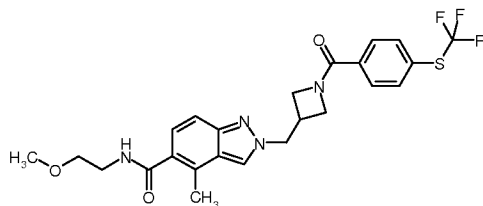
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.32 (9H), 2.49 (3H), 3.08 (1H), 3.25 (3H), 3.32-3.46 (4H), 3.70 (2H), 3.86 (2H), 4.60 (2H), 7.15 (1H), 7.38 (1H), 8.11 (1H), 8.54 (1H).

Beispiel 117e: 2-(Azetidin-3-ylmethyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a wurden aus 2.69 g des in Beispiel 117d hergestellten Amids 2.59 g der
5 Titolverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

Beispiel 118: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoyl} azetidin-3-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid

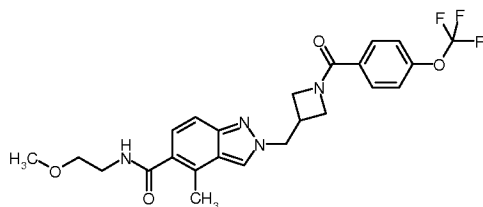


10 In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 55 mg der in Beispiel 117e hergestellten Verbindung und 43 mg 4-[(Trifluormethyl)sulfanyl]benzoylchlorid 29 mg der Titolverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.49 (3H), 3.22 (1H), 3.25 (3H), 3.36 (2H), 3.42 (2H), 3.92 (1H), 4.11 (1H), 4.20 (1H), 4.39 (1H), 4.67 (2H), 7.15 (1H), 7.38 (1H), 7.69 (2H), 7.76 (2H), 8.12 (1H), 8.54 (1H).

15

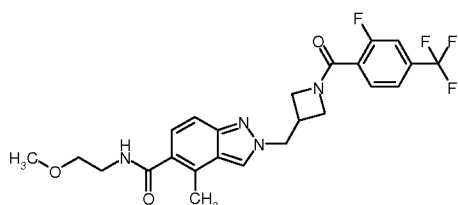
Beispiel 119: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl)methyl}-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 55 mg der in Beispiel 117e hergestellten Verbindung und 40 mg 4-(Trifluormethoxy)benzoylchlorid 27 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.49 (3H), 3.20 (1H), 3.24 (3H), 3.32-3.46 (4H), 3.91 (1H), 4.10 (1H), 4.20 (1H), 4.39 (1H), 4.67 (2H), 7.15 (1H), 7.35-7.44 (3H), 7.70 (2H), 8.12 (1H), 8.54 (1H).

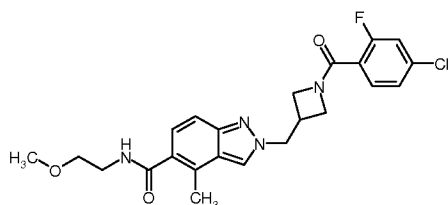
Beispiel 120: 2-({1-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 55 mg der in Beispiel 117e hergestellten Verbindung und 41 mg 2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoylchlorid 17 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.48 (3H), 3.23 (1H), 3.25 (3H), 3.36 (2H), 3.42 (2H), 3.94 (2H), 4.11 (2H), 4.66 (2H), 7.15 (1H), 7.38 (1H), 7.64 (2H), 7.79 (1H), 8.12 (1H), 8.54 (1H).

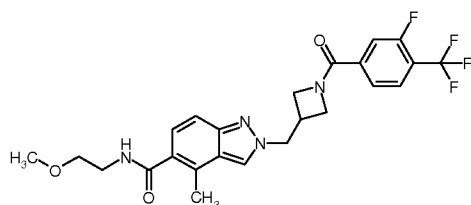
Beispiel 121: 2-{{1-[4-Chlor-2-fluorbenzoyl]azetidin-3-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 42 mg der in Beispiel 117e hergestellten Verbindung und 26 mg 4-Chlor-2-fluorbenzoylchlorid 19 mg der Titelverbindung.

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.48 (3H), 3.21 (1H), 3.24 (3H), 3.33-3.46 (4H), 3.86-3.97 (2H), 4.08 (2H), 4.65 (2H), 7.15 (1H), 7.34 (1H), 7.37 (1H), 7.44 (1H), 7.52 (1H), 8.12 (1H), 8.53 (1H).

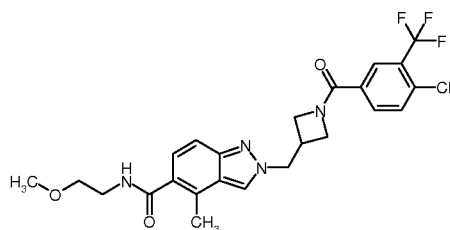
- 5 **Beispiel 122:** 2-({1-[3-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 42 mg der in Beispiel 117e hergestellten Verbindung und 31 mg 3-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoylchlorid 15 mg der Titelverbindung.

- 10 ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.49 (3H), 3.21 (1H), 3.25 (3H), 3.36 (2H), 3.42 (2H), 3.93 (1H), 4.12 (1H), 4.22 (1H), 4.40 (1H), 4.67 (2H), 7.15 (1H), 7.37 (1H), 7.57 (1H), 7.64 (1H), 7.85 (1H), 8.12 (1H), 8.54 (1H).

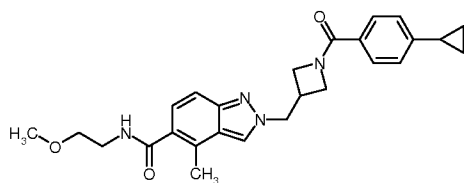
- 15 **Beispiel 123:** 2-({1-[4-Chlor-3-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 42 mg der in Beispiel 117e hergestellten Verbindung und 33 mg 4-Chlor-3-(trifluormethyl)benzoylchlorid 6 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.49 (3H), 3.21 (1H), 3.25 (3H), 3.31-3.46 (4H), 3.92 (1H), 4.11 (1H), 4.22 (1H), 4.41 (1H), 4.67 (2H), 7.15 (1H), 7.37 (1H), 7.79 (1H), 7.86 (1H), 7.94 (1H), 8.12 (1H), 8.53 (1H).

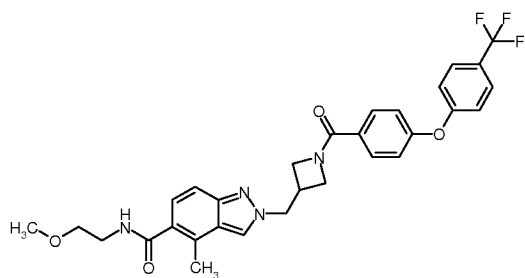
- 5 **Beispiel 124:** 2- $\{[1-(4\text{-Cyclopropylbenzoyl})\text{azetidin-3-yl}]\text{methyl}\}$ -N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 163 mg der in Beispiel 117e hergestellten Verbindung und 78 mg 4-Cyclopropylbenzoesäure 76 mg der Titelverbindung.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.71 (2H), 0.99 (2H), 1.95 (1H), 2.52 (3H), 3.24 (1H), 3.34-3.41 (5H), 3.45 (2H), 3.90 (1H), 4.09 (1H), 4.20 (1H), 4.38 (1H), 4.68 (2H), 7.12 (2H), 7.18 (1H), 7.41 (1H), 7.48 (2H), 8.12 (1H), 8.57 (1H).

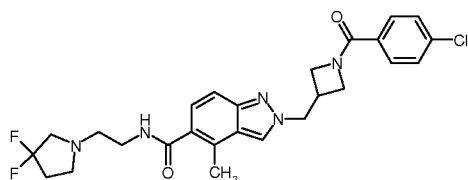
- 15 **Beispiel 125:** N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2- $\{[1-(4-[4-(\text{trifluormethyl})\text{phenoxy}]\text{benzoyl})\text{azetidin-3-yl}]\text{methyl}\}$ -2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 1.20 g der in Beispiel 117e hergestellten Verbindung und 850 mg 4-[4-(Trifluormethyl)phenoxy]benzoesäure 478 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.52 (3H), 3.25 (1H), 3.27 (3H), 3.39 (2H), 3.45 (2H), 3.94 (1H), 4.12 (1H), 4.24 (1H), 4.42 (1H), 4.70 (2H), 7.14 (2H), 7.18 (1H), 7.22 (2H), 7.41 (1H), 7.69 (2H), 7.77 (2H), 8.12 (1H), 8.57 (1H).

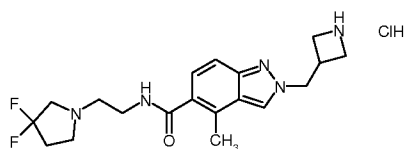
- 5 **Beispiel 126:** 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-N-[2-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 43 mg der in Beispiel 126a hergestellten Verbindung und 20 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 38 mg der Titelverbindung.

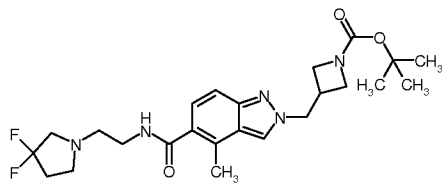
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.10-2.27 (3H), 2.49 (3H), 2.57 (2H), 2.72 (2H), 2.91 (2H), 3.17-3.36 (2H), 3.89 (1H), 4.08 (1H), 4.19 (1H), 4.36 (1H), 4.67 (2H), 7.14 (1H), 7.38 (1H), 7.48 (2H), 7.59 (2H), 8.05 (1H), 8.54 (1H).

- 15 **Beispiel 126a:** 2-(Azetidin-3-ylmethyl)-N-[2-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a erhielt man aus 50 mg der in Beispiel 126b hergestellten Verbindung 43 mg der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurden.

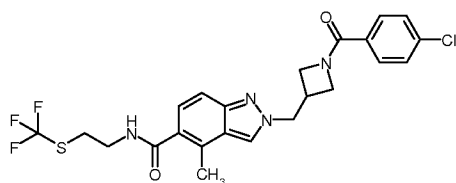
Beispiel 126b: tert-Butyl-3-[(5-{N-[2-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)ethyl]carbamoyl}-4-methyl-2H-indazol-2-yl)methyl]azetidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1b erhielt man aus 70 mg der in Beispiel 117a hergestellten Verbindung und 83 mg 2-(3,3-Difluorpyrrolidin-1-yl)ethylamin 71 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.32 (9H), 2.10-2.28 (2H), 2.50 (3H), 2.57 (2H), 2.66-2.77 (2H), 2.84-2.98 (2H), 3.08 (1H), 3.23-3.36 (2H), 3.69 (2H), 3.86 (2H), 4.60 (2H), 7.14 (1H), 7.39 (1H), 8.05 (1H), 8.55 (1H).

Beispiel 127: 2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl]-4-methyl-N-{2-[(trifluormethyl)sulfanyl]ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid

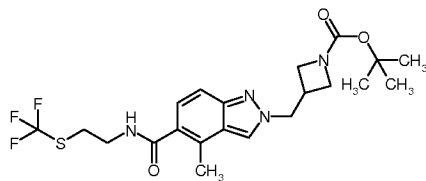


In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 130 mg der in Beispiel 127b hergestellten Verbindung und 61 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 143 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.51 (3H), 3.13-3.29 (3H), 3.50 (2H), 3.90 (1H), 4.09 (1H), 4.19 (1H), 4.37 (1H), 4.67 (2H), 7.19 (1H), 7.40 (1H), 7.48 (2H), 7.59 (2H), 8.38 (1H), 8.57 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

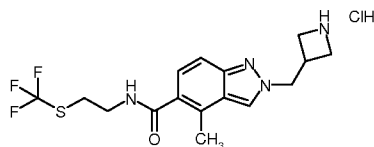
Beispiel 127a: tert-Butyl-3-{[4-methyl-5-(N-{2-[(trifluormethyl)sulfonyl]ethyl}carbamoyl)-indazol-2-yl]methyl}azetidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 500 mg der in Beispiel 117c hergestellten Verbindung 674 mg der Titelverbindung.

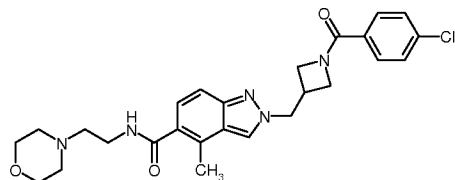
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.32 (9H), 2.52 (3H), 3.08 (1H), 3.17 (2H), 3.50 (2H), 3.69 (2H), 3.86 (2H), 4.61 (2H), 7.19 (1H), 7.41 (1H), 8.38 (1H), 8.57 (1H).

Beispiel 127b: 2-(Azetidin-3-ylmethyl)-4-methyl-N-{2-[(trifluormethyl)sulfonyl]ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a erhielt man aus 150 mg der in Beispiel 127a hergestellten Verbindung 130 mg der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Beispiel 128: 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-4-methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

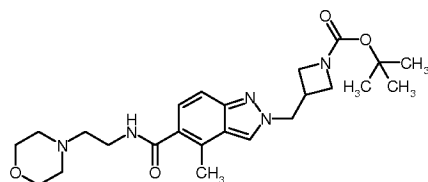


In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 50 mg der in Beispiel 128b hergestellten Verbindung und 24 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 30 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.34-2.45 (6H), 2.51 (3H), 3.22 (1H), 3.33 (2H), 3.54 (4H), 3.89 (1H), 4.08 (1H), 4.19 (1H), 4.36 (1H), 4.67 (2H), 7.15 (1H), 7.38 (1H), 7.48 (2H), 7.59 (2H), 7.99 (1H), 8.54 (1H).

- 5 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

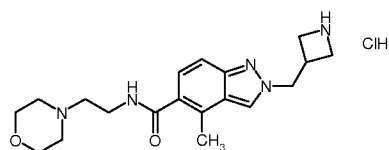
Beispiel 128a: tert-Butyl-3-({4-methyl-5-[N-(2-morpholinoethyl)carbamoyl]-2H-indazol-2-yl}methyl)azetidin-1-carboxylat



- 10 In Analogie zu Beispiel 1b erhielt man aus 200 mg der in Beispiel 117a hergestellten Verbindung und 205 mg 2-Morpholinoethylamin 59 mg der Titelverbindung.

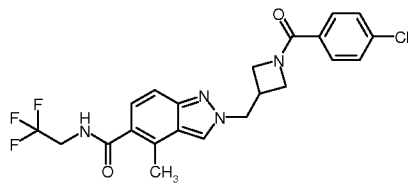
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.32 (9H), 2.34-2.44 (6H), 2.52 (3H), 3.08 (1H), 3.33 (2H), 3.54 (4H), 3.69 (2H), 3.86 (2H), 4.61 (2H), 7.15 (1H), 7.39 (1H), 7.98 (1H), 8.55 (1H).

- 15 **Beispiel 128b:** 2-(Azetidin-3-ylmethyl)-4-methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2H-indazole-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a erhielt man aus 59 mg der in Beispiel 128a hergestellten Verbindung 63 mg der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Beispiel 129: 2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl]-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



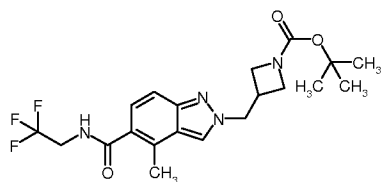
In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 128 mg der in Beispiel 129b hergestellten Verbindung und
5 68 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 127 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.50 (3H), 3.22 (1H), 3.90 (1H), 3.96-4.13 (3H), 4.19 (1H), 4.37 (1H), 4.68 (2H), 7.18 (1H), 7.42 (1H), 7.48 (2H), 7.59 (2H), 8.59 (1H), 8.79 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

10

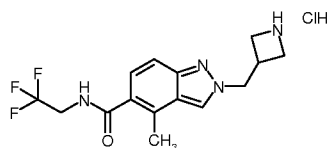
Beispiel 129a: tert-Butyl-3-({4-methyl-5-[N-(2,2,2-trifluorethyl)carbamoyl]-2H-indazol-2-yl}methyl)azetidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 1.0 g der in Beispiel 117c hergestellten Verbindung und
15 287 mg 2,2,2-Trifluor-ethylamin 1.02 g der Titelverbindung.

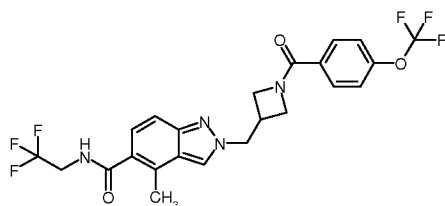
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.32 (9H), 2.51 (3H), 3.09 (1H), 3.70 (2H), 3.86 (2H), 4.03 (2H), 4.62 (2H), 7.17 (1H), 7.43 (1H), 8.60 (1H), 8.79 (1H).

Beispiel 129b: 2-(Azetidin-3-ylmethyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a erhielt man aus 1.0 g der in Beispiel 129a hergestellten Verbindung 852 mg der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

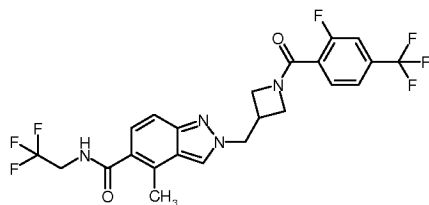
Beispiel 130: 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-({ 1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 128 mg der in Beispiel 129b hergestellten Verbindung und 87 mg 4-(Trifluormethoxy)benzoylchlorid 113 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.50 (3H), 3.23 (1H), 3.92 (1H), 3.96-4.14 (3H), 4.20 (1H), 4.39 (1H), 4.68 (2H), 7.18 (1H), 7.36-7.46 (3H), 7.70 (2H), 8.59 (1H), 8.79 (1H).

Beispiel 131: 2-({ 1-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

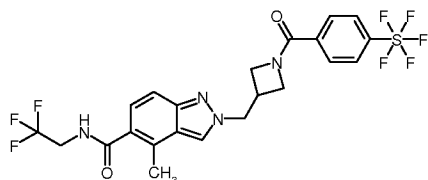


In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 128 mg der in Beispiel 129b hergestellten Verbindung und 88 mg 2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoylchlorid 128 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.49 (3H), 3.23 (1H), 3.89-4.16 (6H), 4.67 (2H), 7.17 (1H), 7.42 (1H), 7.60-7.67 (2H), 7.79 (1H), 8.58 (1H), 8.80 (1H).

5

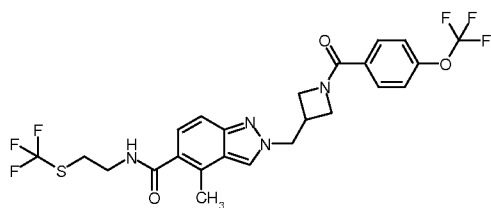
Beispiel 132: 4-Methyl-2-({1-[4-(pentafluor-λ⁶-sulfanyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 128 mg der in Beispiel 129b hergestellten Verbindung und 96 mg 4-(Pentafluor-λ⁶-sufanyl)benzoesäure 121 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.50 (3H), 3.24 (1H), 3.94 (1H), 3.98-4.08 (2H), 4.12 (1H), 4.20 (1H), 4.39 (1H), 4.69 (2H), 7.18 (1H), 7.42 (1H), 7.76 (2H), 7.95 (2H), 8.59 (1H), 8.80 (1H).

Beispiel 133: 4-Methyl-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-({2-[(trifluormethyl)sulfanyl]ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid

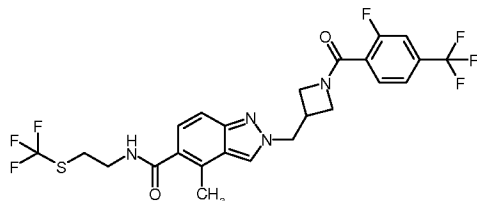


In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 130 mg der in Beispiel 127b hergestellten Verbindung und 78 mg 4-(Trifluormethoxy)benzoylchlorid 178 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.51 (3H), 3.13-3.28 (3H), 3.51 (2H), 3.91 (1H), 4.10 (1H), 4.20 (1H), 4.39 (1H), 4.67 (2H), 7.19 (1H), 7.40 (3H), 7.70 (2H), 8.38 (1H), 8.57 (1H).

20

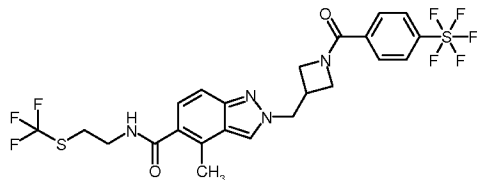
Beispiel 134: 2-({ 1-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-N-{2-[(trifluormethyl)sulfanyl]ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid



- 5 In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 130 mg der in Beispiel 127b hergestellten Verbindung und 79 mg 2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoylchlorid 128 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.51 (3H), 3.12-3.25 (3H), 3.50 (2H), 3.89-3.98 (2H), 4.06-4.16 (2H), 4.67 (2H), 7.19 (1H), 7.40 (1H), 7.64 (2H), 7.79 (1H), 8.39 (1H), 8.56 (1H).

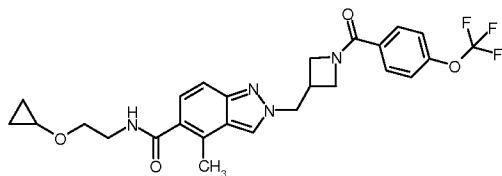
- 10 **Beispiel 135:** 4-Methyl-2-({ 1-[4-(pentafluor-λ⁶-sulfanyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-{2-[(trifluormethyl)sulfanyl]ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 130 mg der in Beispiel 127b hergestellten Verbindung und 87 mg 4-(Pentafluor-λ⁶-sulfanyl)benzoesäure 84 mg der Titelverbindung.

- 15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.51 (3H), 3.18 (2H), 3.23 (1H), 3.51 (2H), 3.94 (1H), 4.12 (1H), 4.20 (1H), 4.39 (1H), 4.68 (2H), 7.19 (1H), 7.41 (1H), 7.76 (2H), 7.95 (2H), 8.39 (1H), 8.56 (1H).

Beispiel 136: N-[2-(Cyclopropyloxy)ethyl]-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl] azetidin-3-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

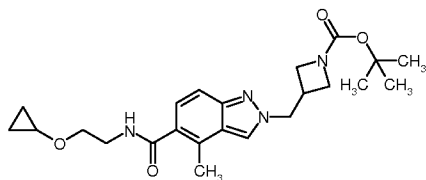


In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 161 mg der in Beispiel 136b hergestellten Verbindung und 109 mg 4-(Trifluormethoxy)benzoylchlorid 172 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.36-0.48 (4H), 2.48 (3H), 3.22 (1H), 3.27 (1H), 3.35 (2H), 3.53 (2H), 3.91 (1H), 4.10 (1H), 4.20 (1H), 4.39 (1H), 4.67 (2H), 7.14 (1H), 7.35-7.44 (3H), 7.71 (2H), 8.11 (1H), 8.54 (1H).

10 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

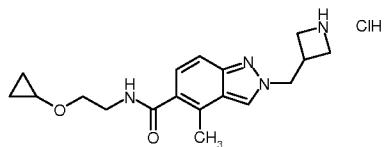
Beispiel 136a: tert-Butyl-3-[(5-{N-[2-(Cyclopropyloxy)ethyl]carbamoyl}-4-methyl-2H-indazol-2-yl)methyl]azetidin-1-carboxylat



15 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 150 mg der in Beispiel 118c hergestellten Verbindung und 140 mg 2-Cyclopropoxy-ethylammonium trifluoracetat (herstellbar gemäß Beispiel 154a) und 154b) ausgehend von Cyclopropanol und Bromacetamid und anschließender Boc-Spaltung mit Trifluoressigsäure in Analogie zu Beispiel 1a) 189 mg der Titelverbindung.

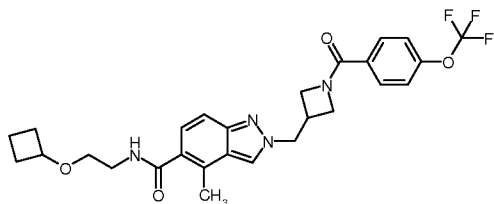
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.36-0.48 (4H), 1.33 (9H), 2.49 (3H), 3.08 (1H), 3.25-3.39 (3H), 3.53 (2H), 3.70 (2H), 3.87 (2H), 4.61 (2H), 7.14 (1H), 7.38 (1H), 8.10 (1H), 8.54 (1H).

Beispiel 136b: 2-(Azetidin-3-ylmethyl)-N-[(2-cyclopropyloxy)ethyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a erhielt man aus 189 mg der in Beispiel 136a hergestellten Verbindung 161 mg der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Beispiel 137: N-[2-(Cyclobutyloxy)ethyl]-4-methyl-2-({ 1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl] azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



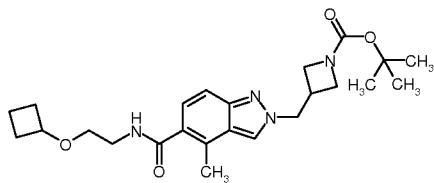
In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 254 mg der in Beispiel 137b hergestellten Verbindung und 166 mg 4-(Trifluormethoxy)benzoylchlorid 207 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.42 (1H), 1.59 (1H), 1.80 (2H), 2.11 (2H), 2.50 (3H), 3.17-3.28 (1H), 3.31-3.41 (4H), 3.85-3.95 (2H), 4.10 (1H), 4.20 (1H), 4.39 (1H), 4.67 (2H), 7.15 (1H), 7.35-7.44 (3H), 7.71 (2H), 8.11 (1H), 8.54 (1H).

15

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

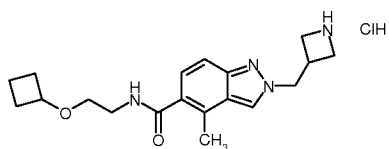
Beispiel 137a: tert-Butyl-3-[(5-{N-[2-(Cyclobutyloxy)ethyl]carbamoyl}-4-methyl-2H-indazol-2-yl)methyl]azetidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 220 mg der in Beispiel 117c hergestellten Verbindung und
 5 143 mg 2-(Cyclobutyloxy)ethylammonium-trifluoracetat (herstellbar gemäß Beispiel 154a) und 154b) ausgehend von Cyclobutanol und Bromacetamid und anschließender Boc-Spaltung mit Trifluoressigsäure in Analogie zu Beispiel 1a) 297 mg der Titelverbindung.

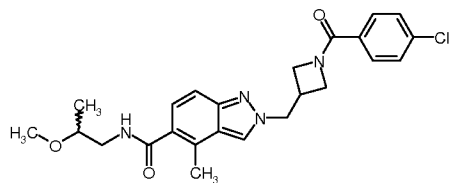
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.33 (9H), 1.35-1.49 (1H), 1.59 (1H), 1.80 (2H), 2.11 (2H),
 2.50 (3H), 3.08 (1H), 3.30-3.41 (4H), 3.69 (2H), 3.82-3.95 (3H), 4.61 (2H), 7.15 (1H), 7.38 (1H),
 10 8.10 (1H), 8.54 (1H).

Beispiel 137b: 2-(Azetidin-3-ylmethyl)-N-[(2-(cyclobutyloxy)ethyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



15 In Analogie zu Beispiel 1a erhielt man aus 297 mg der in Beispiel 137a hergestellten Verbindung 254 mg der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Beispiel 138: (+/-)-2--[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-N-(2-methoxypropyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

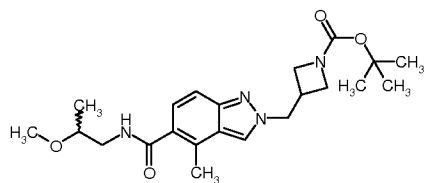


In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 237 mg der in Beispiel 138b hergestellten Verbindung und 129 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 166 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.07 (3H), 2.49 (3H), 3.14-3.28 (3H), 3.43 (1H), 3.89 (1H), 4.08 (1H), 4.19 (1H), 4.36 (1H), 4.67 (2H), 7.15 (1H), 7.38 (1H), 7.48 (2H), 7.59 (2H), 8.11 (1H), 8.54 (1H).

10 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

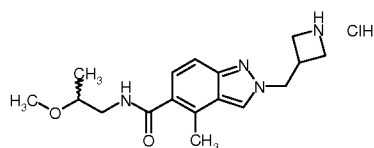
Beispiel 138a: (+/-)-tert-Butyl-3-({5-[N-(2-methoxypropyl)carbamoyl]-4-methyl-2H-indazol-2-yl}methyl)azetidin-1-carboxylat



15 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 323 mg der in Beispiel 117c hergestellten Verbindung und 117 mg 2-Methoxypropylamin 331 mg der Titelverbindung.

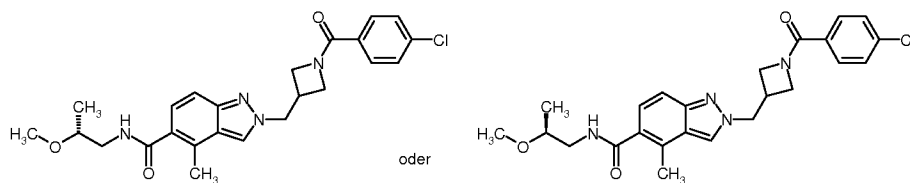
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.08 (3H), 1.33 (9H), 2.50 (3H), 3.09 (1H), 3.16-3.31 (2H), 3.44 (1H), 3.69 (2H), 3.85 (2H), 4.61 (2H), 7.15 (1H), 7.39 (1H), 8.08 (1H), 8.54 (1H).

Beispiel 138b: (+/-)-2-(Azetidin-3-ylmethyl)-N-(2-methoxypropyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a erhielt man aus 280 mg der in Beispiel 138a hergestellten Verbindung 247 mg der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

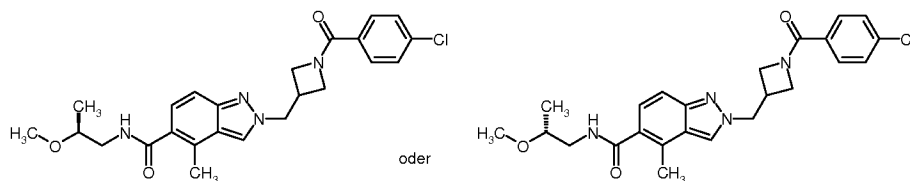
Beispiel 139: (R oder S)-2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl]-N-(2-methoxypropyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



Aus 158 mg des unter Beispiel 138 hergestellten Racemats wurden durch Racemattrennung mittels präparativer chiraler HPLC (Methode A) 52 mg der Titelverbindung zusammen mit 48 mg des später eluierenden-Enantiomers (Beispiel 140) erhalten.

Analytische chirale HPLC: 14.5 min.

Beispiel 140: (S oder R)-2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl]-N-(2-methoxypropyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

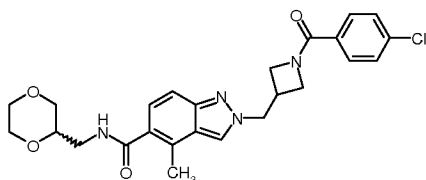


Aus 158 mg des unter Beispiel 138 hergestellten Racemats wurden durch Racemattrennung mittels präparativer chiraler HPLC (Methode A) 48 mg der Titelverbindung zusammen mit 52 mg des früher eluierenden-Enantiomers (Beispiel 139) erhalten.

Analytische chirale HPLC: 17.1 min.

5

Beispiel 141: (+/-)-2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl]-N-(1,4-dioxan-2-ylmethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

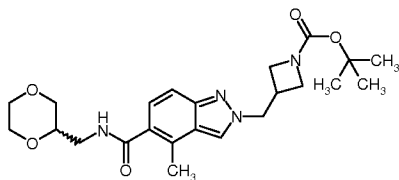


10 In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 269 mg der in Beispiel 141b hergestellten Verbindung und 136 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 177 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.49 (3H), 3.13-3.28 (4H), 3.38-3.66 (4H), 3.67-3.77 (2H), 3.89 (1H), 4.08 (1H), 4.19 (1H), 4.37 (1H), 4.67 (2H), 7.15 (1H), 7.38 (1H), 7.48 (2H), 7.59 (2H), 8.17 (1H), 8.55 (1H).

15 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 141a: (+/-)-tert-Butyl-3-({5-[N-(1,4-dioxan-2-ylmethyl)carbamoyl]-4-methyl-2H-indazol-2-yl}methyl)azetidin-1-carboxylat

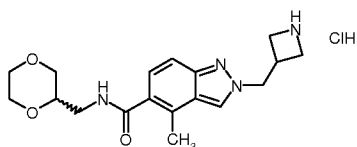


In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 323 mg der in Beispiel 117c hergestellten Verbindung und 110 mg 1,4-Dioxan-2-ylmethylamin 364 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.33 (9H), 2.50 (3H), 3.09 (1H), 3.16-3.29 (3H), 3.40-3.77 (8H), 3.86 (2H), 4.61 (2H), 7.16 (1H), 7.39 (1H), 8.14 (1H), 8.55 (1H).

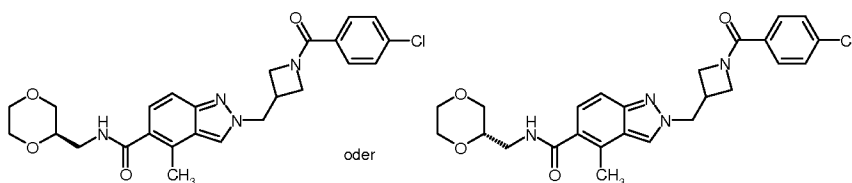
5

Beispiel 141b: (+/-)-2-(Azetidin-3-ylmethyl)-N-(1,4-dioxan-2-ylmethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



10 In Analogie zu Beispiel 1a erhielt man aus 314 mg der in Beispiel 141a hergestellten Verbindung 274 mg der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

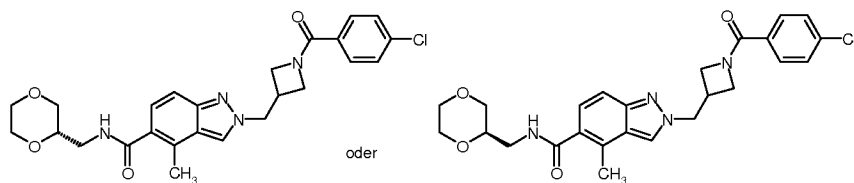
Beispiel 142: (R oder S)-2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl]-N-(1,4-dioxan-2-ylmethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



15 Aus 172 mg des unter Beispiel 141 hergestellten Racemats wurden durch Racemattrennung mittels präparativer chiraler HPLC (Methode B) 60 mg der Titelverbindung zusammen mit 60 mg des später eluierenden-Enantiomers (Beispiel 143) erhalten.

Analytische chirale HPLC: 5.84 min.

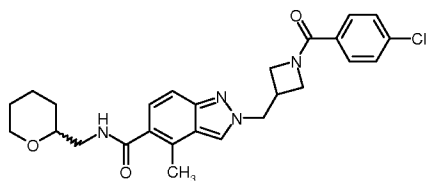
20 **Beispiel 143:** (S oder R)-2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl]-N-(1,4-dioxan-2-ylmethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



Aus 172 mg des unter Beispiel 141 hergestellten Racemats wurden durch Racemattrennung mittels präparativer chiraler HPLC (Methode B) 60 mg der Titelverbindung zusammen mit 60 mg des früher eluierenden-Enantiomers (Beispiel 142) erhalten.

- 5 Analytische chirale HPLC: 6.28 min.

Beispiel 144: (+/-)-2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-4-methyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



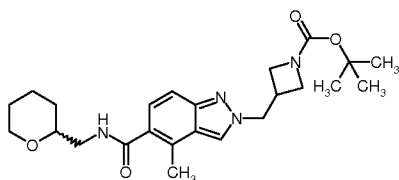
- 10 In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 255 mg der in Beispiel 144b hergestellten Verbindung und 130 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 144 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.10-1.23 (1H), 1.35-1.47 (3H), 1.61 (1H), 1.71-1.81 (1H), 2.48 (3H), 3.15-3.27 (4H), 3.37 (1H), 3.80-3.93 (2H), 4.08 (1H), 4.19 (1H), 4.36 (1H), 4.66 (2H), 7.14 (1H), 7.37 (1H), 7.48 (2H), 7.59 (2H), 8.09 (1H), 8.54 (1H).

15

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

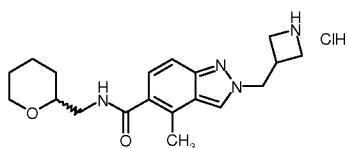
Beispiel 144a: (+/-)-tert-Butyl-3-({4-methyl-5-[N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-carbamoyl]-2H-indazol-2-yl}methyl)azetidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 323 mg der in Beispiel 117c hergestellten Verbindung und 141 mg 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethylamin Hydrochlorid 342 mg der Titelverbindung.

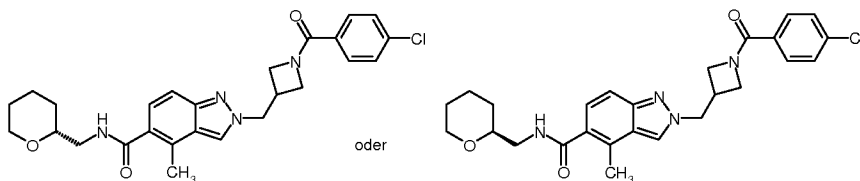
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.14-1.21 (1H), 1.33 (9H), 1.37-1.49 (3H), 1.61 (1H), 1.71-1.80 (1H), 2.49 (3H), 3.09 (1H), 3.21 (2H), 3.27-3.43 (2H), 3.69 (2H), 3.81-3.91 (3H), 4.61 (2H), 7.15 (1H), 7.38 (1H), 8.06 (1H), 8.53 (1H).

Beispiel 144b: (+/-)-2-(Azetidin-3-ylmethyl)-4-methyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-2H-indazole-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a erhielt man aus 298 mg der in Beispiel 144a hergestellten Verbindung 261 mg der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

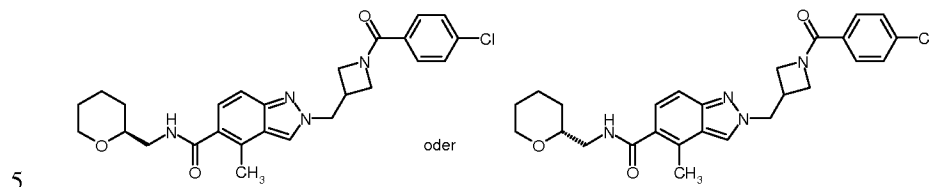
Beispiel 145: (R oder S)-2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl]-4-methyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



Aus 140 mg des unter Beispiel 144 hergestellten Racemats wurden durch Racemattrennung mittels präparativer chiraler HPLC (Methode C) 43 mg der Titelverbindung zusammen mit 35 mg des später eluierenden-Enantiomers (Beispiel 146) erhalten.

Analytische chirale HPLC: 4.38 min.

Beispiel 146: (S oder R)-2-([1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl)-4-methyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

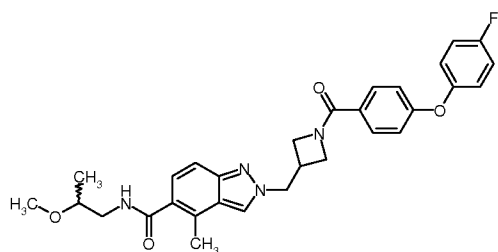


Aus 140 mg des unter Beispiel 144 hergestellten Racemats wurden durch Racemattrennung mittels präparativer chiraler HPLC (Methode C) 35 mg der Titelverbindung zusammen mit 43 mg des früher eluierenden-Enantiomers (Beispiel 145) erhalten.

Analytische chirale HPLC: 4.88 min.

10

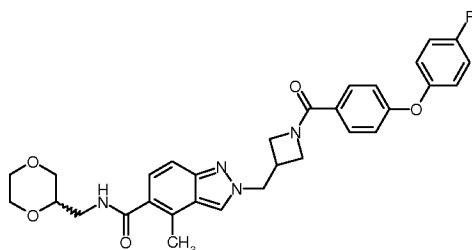
Beispiel 147: (+/-)-2-({1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxypropyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



15 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 42 mg der in Beispiel 138b hergestellten Verbindung und 28 mg 4-(4-Fluorphenoxy)benzoesäure nach HPLC-Reinigung ein noch verunreinigtes Material, welches durch eine zusätzliche präparative Dickschicht-Chromatographie mit Ethylacetat / Methanol im Verhältnis 9:1 als Laufmittel weiter aufgereinigt wurde. Ausbeute: auf diese Weise 15 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (3H), 2.64 (3H), 3.28 (1H), 3.36 (3H), 3.40 (1H), 3.57 (1H), 3.76 (1H), 3.97-4.46 (4H), 4.66 (2H), 6.14 (1H), 6.93 (2H), 6.97-7.11 (4H), 7.32 (1H), 7.51 (1H), 7.60 (2H), 8.00 (1H).

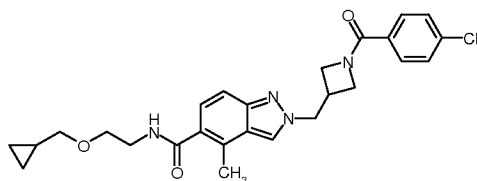
- 5 **Beispiel 148:** (+/-)-N-(1,4-Dioxan-2-ylmethyl)-2-({1-[4-(4-fluorophenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl)methyl}-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 43 mg der in Beispiel 141b hergestellten Verbindung und 26 mg 4-(4-Fluorphenoxy)benzoesäure 18 mg der Titelverbindung.

- 10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.49 (3H), 3.13-3.28 (4H), 3.38-3.66 (4H), 3.67-3.77 (2H), 3.89 (1H), 4.07 (1H), 4.19 (1H), 4.37 (1H), 4.66 (2H), 6.94 (2H), 7.08-7.18 (3H), 7.24 (2H), 7.38 (1H), 7.60 (2H), 8.17 (1H), 8.55 (1H).

- 15 **Beispiel 149:** 2-{{1-[4-Chlorbenzoyl]azetidin-3-yl)methyl}-N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

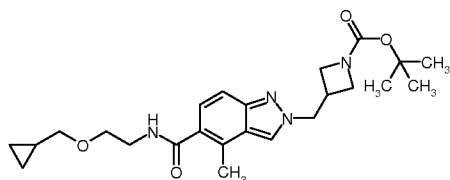


In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 127 mg der in Beispiel 149b hergestellten Verbindung und 65 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 72 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.17 (2H), 0.45 (2H), 0.99 (1H), 2.51-2.54 (3H), 3.20-3.28 (3H), 3.38 (2H), 3.51 (2H), 3.92 (1H), 4.11 (1H), 4.21 (1H), 4.39 (1H), 4.69 (2H), 7.18 (1H), 7.40 (1H), 7.50 (2H), 7.62 (2H), 8.12 (1H), 8.56 (1H).

5 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 149a: tert-Butyl-3-[(5-{N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]carbamoyl}-4-methyl-2H-indazol-2-yl)methyl]azetidin-1-carboxylat

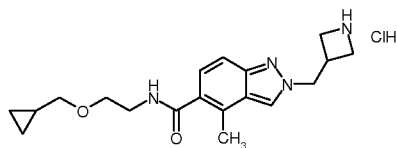


10 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 400 mg der in Beispiel 117c hergestellten Verbindung und 133 mg 2-(Cyclopropylmethoxy)ethylamin Hydrochlorid 448 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.14 (2H), 0.42 (2H), 0.97 (1H), 1.33 (9H), 2.50 (3H), 3.09 (1H), 3.24 (2H), 3.36 (2H), 3.49 (2H), 3.69 (2H), 3.86 (2H), 4.61 (2H), 7.15 (1H), 7.38 (1H), 8.08 (1H), 8.54 (1H).

15

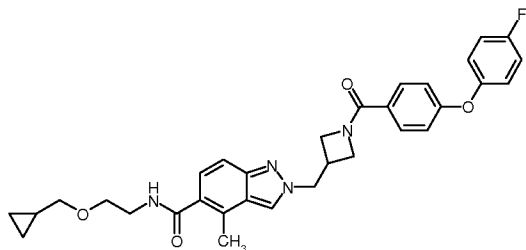
Beispiel 149b: 2-(Azetidin-3-ylmethyl)-N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a erhielt man aus 448 mg der in Beispiel 149a hergestellten Verbindung 390 mg der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

20

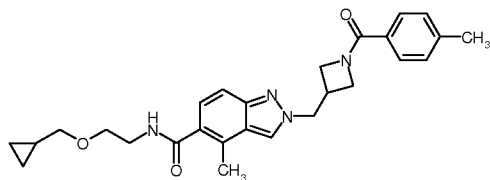
Beispiel 150: N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-({1-[4-(4-fluorophenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl)methyl}-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 102 mg der in Beispiel 149b hergestellten Verbindung und 63 mg 4-(4-Fluorphenoxy)benzoesäure 48 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.20 (2H), 0.54 (2H), 1.05 (1H), 2.65 (3H), 3.32 (2H), 3.35-3.45 (1H), 3.63-3.75 (4H), 3.99-4.50 (4H), 4.66 (2H), 6.22 (1H), 6.93 (2H), 6.97-7.11 (4H), 7.34 (1H), 7.51 (1H), 7.61 (2H), 8.00 (1H).

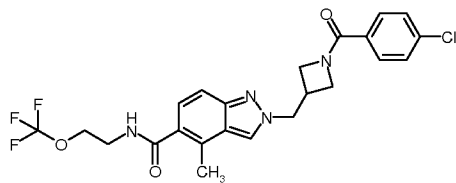
Beispiel 151: N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2-{{1-[4-methylbenzoyl]azetidin-3-yl)methyl}-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 127 mg der in Beispiel 149b hergestellten Verbindung und 46 mg 4-Methylbenzoesäure 55 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.17 (2H), 0.45 (2H), 0.99 (1H), 2.33 (3H), 2.53 (3H), 3.19-3.28 (3H), 3.38 (2H), 3.51 (2H), 3.90 (1H), 4.09 (1H), 4.20 (1H), 4.38 (1H), 4.69 (2H), 7.18 (1H), 7.24 (2H), 7.41 (1H), 7.50 (2H), 8.11 (1H), 8.57 (1H).

Beispiel 152: 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy) ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid



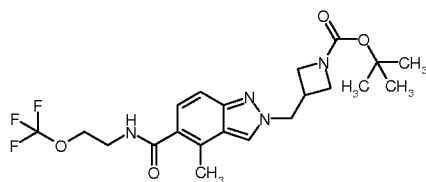
In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 234 mg der in Beispiel 152b hergestellten Verbindung und 115 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 122 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.52 (3H), 3.25 (1H), 3.54 (2H), 3.93 (1H), 4.11 (1H), 4.17-4.25 (3H), 4.40 (1H), 4.70 (2H), 7.19 (1H), 7.43 (1H), 7.50 (2H), 7.61 (2H), 8.38 (1H), 8.58 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

10

Beispiel 152a: tert-Butyl-3-[(4-methyl-5-{N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]carbamoyl}-2H-indazol-2-yl)methyl]azetidin-1-carboxylat

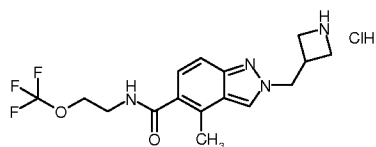


In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 250 mg der in Beispiel 117c hergestellten Verbindung und 120 mg 2-(Trifluormethoxy)ethylamin Hydrochlorid 272 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.32 (9H), 2.50 (3H), 3.08 (1H), 3.51 (2H), 3.70 (2H), 3.86 (2H), 4.17 (2H), 4.61 (2H), 7.16 (1H), 7.41 (1H), 8.36 (1H), 8.56 (1H).

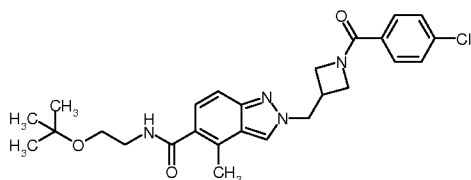
Beispiel 152b: 2-(Azetidin-3-ylmethyl)-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid

20



In Analogie zu Beispiel 1a erhielt man aus 272 mg der in Beispiel 152a hergestellten Verbindung 240 mg der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

- 5 **Beispiel 153:** N-(2-tert-Butoxyethyl)-2-[[1-(4-chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



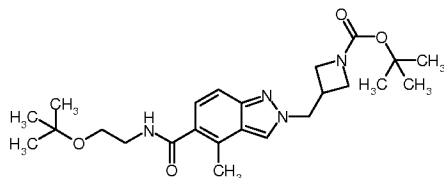
In Analogie zu Beispiel 55) erhielt man aus 160 mg der in Beispiel 153b) hergestellten Verbindung und 81 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 12 mg der Titelverbindung.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.14 (9H), 2.53 (3H), 3.19-3.34 (3H), 3.43 (2H), 3.92 (1H), 4.11 (1H), 4.21 (1H), 4.39 (1H), 4.69 (2H), 7.18 (1H), 7.40 (1H), 7.50 (2H), 7.62 (2H), 8.05 (1H), 8.56 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

15

- Beispiel 153a:** tert-Butyl-3-({5-[N-(2-tert-butoxyethyl)carbamoyl]-4-methyl-2H-indazol-2-yl}methyl)azetidin-1-carboxylat

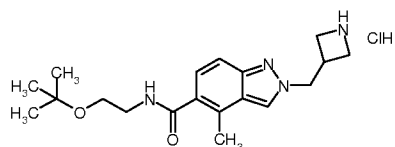


In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 250 mg der in Beispiel 117c hergestellten Verbindung und 111 mg 2-tert-Butoxyethylamin Hydrochlorid 284 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.11 (9H), 1.32 (9H), 2.50 (3H), 3.08 (1H), 3.27 (2H), 3.40 (2H), 3.69 (2H), 3.86 (2H), 4.60 (2H), 7.15 (1H), 7.38 (1H), 8.04 (1H), 8.54 (1H).

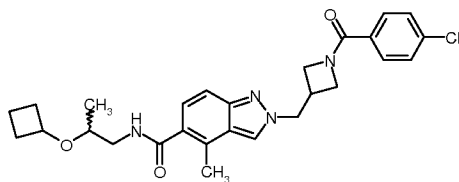
5

Beispiel 153b: 2-(Azetidin-3-ylmethyl)-N-(2-tert-butoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



10 In Analogie zu Beispiel 1a erhielt man aus 284 mg der in Beispiel 153a hergestellten Verbindung 240 mg der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Beispiel 154: (+/-)-2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-N-[2-(cyclobutyloxy)propyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

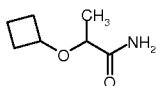


15 In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 222 mg der in Beispiel 154d hergestellten Verbindung und 109 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 135 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.05 (3H), 1.39 (1H), 1.55 (1H), 1.80 (2H), 2.11 (2H), 2.50 (3H), 3.08-3.23 (3H), 3.55 (1H), 3.89 (1H), 4.03-4.13 (1H), 4.19 (1H), 4.37 (1H), 4.67 (2H), 7.15 (1H), 7.38 (1H), 7.48 (2H), 7.59 (2H), 8.07 (1H), 8.53 (1H).

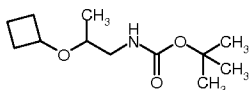
20

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 154a: (+/-)-2-(Cyclobutyloxy)-propanamid

Zu einer Suspension von 732 mg Natriumhydrid in 15 ml THF wurden 2.0 g Cyclobutanol in 0.5ml
5 THF zugetropft und für 30 Minuten bei 25°C gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung auf 0°C
gekühlt und 2.11 g (+/-) 2-Brompropanamid in 0.5 ml Tetrahydrofuran zugetropft und anschließend
18 Stunden bei 25°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen und einmal mit
75 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung
gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Das so
10 erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan / 0-50%
Ethylacetat gereinigt. Ausbeute: 0.79 g der Titelverbindung.

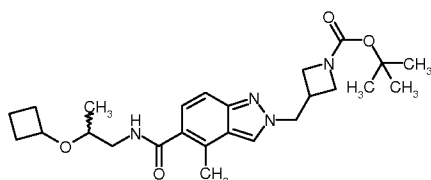
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.14 (3H), 1.38 (1H), 1.56 (1H), 1.83 (2H), 2.08 (2H), 3.62
(1H), 3.90 (1H), 7.07 (2H).

Beispiel 154b: (+/-)-tert-Butyl-N-[2-(cyclobutyloxy)propyl]carbammat

Zu einer Suspension von 6.9 g Lithiumaluminiumhydrid in 250 ml THF wurden 6.5 g des in Beispiel
154a hergestellten Amids in 81 ml THF vorsichtig bei 0°C zugetropft. Danach wurde zunächst 30
Minuten bei 0°C gerührt und anschließend 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen
20 wurde vorsichtig mit 20 g Natriumsulfat Decahydrat und 20 g Kaliumfluorid versetzt und kurz danach
vom Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand (5.8 g)
wurde ohne weitere Reinigung in 174 ml Dichlormethan gelöst und mit 11.9 g Di-tert-butyldicarbonat
hinzugefügt. Nach 16 Stunden Rühren bei 25°C wurde im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene
Rückstand mittels zweifacher Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan / 0-40% Ethylacetat
25 gereinigt. Ausbeute: 8.54 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.94 (3H), 1.28-1.42 (10H), 1.53 (1H), 1.76 (2H), 2.07 (2H), 2.76 (1H), 2.90 (1H), 3.34 (1H), 3.92 (1H), 6.72 (1H).

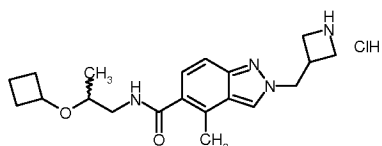
Beispiel 154c: (+/-)-tert-Butyl-3-[(5-{N-[2-(cyclobutyloxy)propyl]carbamoyl}-4-methyl-2H-indazol-2-yl)methyl]azetidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1a erhielt man aus 200 mg der in Beispiel 154b) hergestellten Verbindung 2-(Cyclobutyloxy)propylamin als Hydrochlorid, welches ohne weitere Reinigung direkt zusammen mit 250 mg der in Beispiel 117c hergestellten Verbindung in Analogie zu Beispiel 1 259 mg der Titelverbindung lieferte.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.05 (3H), 1.32 (9H), 1.39 (1H), 1.55 (1H), 1.80 (2H), 2.11 (2H), 2.50 (3H), 3.02-3.17 (2H), 3.22 (1H), 3.54 (1H), 3.69 (2H), 3.86 (2H), 3.99 (1H), 4.61 (2H), 7.15 (1H), 7.39 (1H), 8.09 (1H), 8.55 (1H).

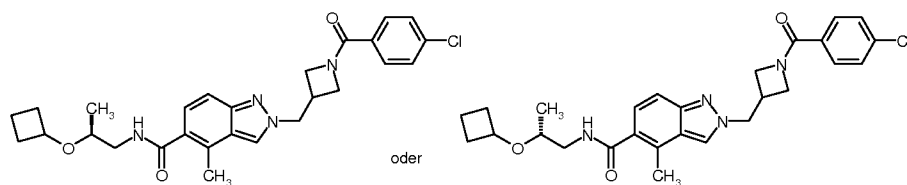
Beispiel 154d: (+/-)-2-(Azetidin-3-ylmethyl)-N-[2-(cyclobutyloxy)propyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a erhielt man aus 259 mg der in Beispiel 154c hergestellten Verbindung 225 mg der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Beispiel 155: (S oder R)-2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl]-N-[2-(cyclobutyloxy)propyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

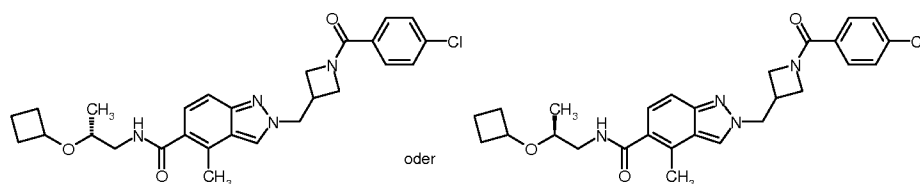
-162-



Aus 135 mg des unter Beispiel 154 hergestellten Racemats wurden durch Racemattrennung mittels präparativer chiraler HPLC (Methode A) 41 mg der Titelverbindung zusammen mit 21 mg des später eluierenden-Enantiomers (Beispiel 156) erhalten.

- 5 Analytische chirale HPLC: 10.05 min.

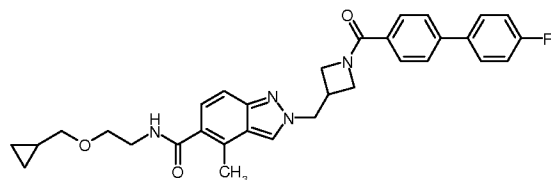
Beispiel 156: (R oder S)-2-([1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl)-N-[2-(cyclobutyloxy)propyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



- 10 Aus 135 mg des unter Beispiel 154 hergestellten Racemats wurden durch Racemattrennung mittels präparativer chiraler HPLC (Methode A) 21 mg der Titelverbindung zusammen mit 41 mg des früher eluierenden-Enantiomers (Beispiel 155) erhalten.

Analytische chirale HPLC: 13.14 min.

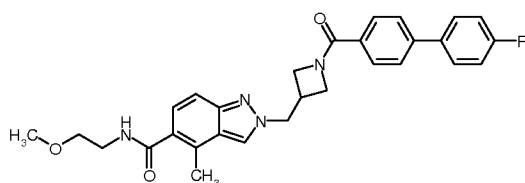
- 15 **Beispiel 157:** N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-({1-[(4'-fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl] azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 102 mg der in Beispiel 149b hergestellten Verbindung und 58 mg 4'-Fluorbiphenyl-4-carbonsäure 54 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.20 (2H), 0.54 (2H), 1.05 (1H), 2.66 (3H), 3.32 (2H), 3.42 (1H), 3.61-3.73 (4H), 4.09 (1H), 4.28 (1H), 4.38 (1H), 4.49 (1H), 4.69 (2H), 6.22 (1H), 7.10-7.18 (2H), 7.26 (2H), 7.35 (1H), 7.50-7.59 (3H), 7.70 (2H), 8.01 (1H).

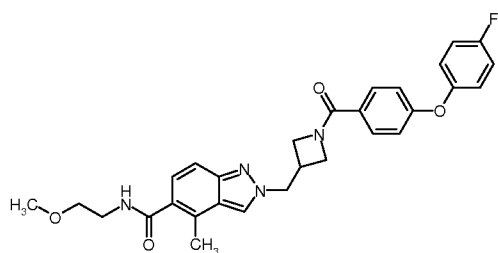
Beispiel 158: 2-({1-[4-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 108 mg der in Beispiel 117e hergestellten Verbindung und 69 mg 4'-Fluorbiphenyl-4-carbonsäure 54 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.49 (3H), 3.17-3.29 (4H), 3.36 (2H), 3.43 (2H), 3.92 (1H), 4.11 (1H), 4.24 (1H), 4.42 (1H), 4.68 (2H), 7.15 (1H), 7.29 (2H), 7.39 (1H), 7.63-7.78 (6H), 8.12 (1H), 8.56 (1H).

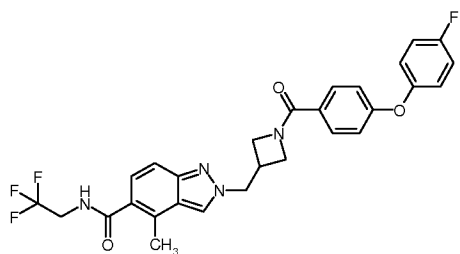
Beispiel 159: 2-({1-[4-(4-Fluorophenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 108 mg der in Beispiel 117e hergestellten Verbindung und 74 mg 4-(4-Fluorophenoxy)benzoesäure 28 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.65 (3H), 3.31-3.46 (4H), 3.58 (2H), 3.67 (2H), 4.06 (1H), 4.24 (1H), 4.40 (2H), 4.66 (2H), 6.15 (1H), 6.89-7.13 (6H), 7.33 (1H), 7.51 (1H), 7.61 (2H), 8.00 (1H).

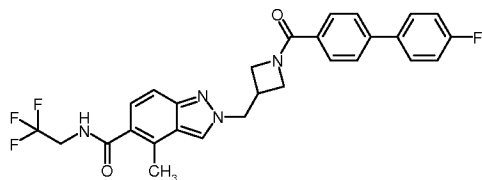
Beispiel 160: 2-({1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 115 mg der in Beispiel 129b hergestellten Verbindung und 74 mg 4-(4-Fluorphenoxy)benzoesäure 47 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.65 (3H), 3.39 (1H), 3.97-4.52 (6H), 4.67 (2H), 6.04 (1H), 6.89-7.12 (6H), 7.31 (1H), 7.53 (1H), 7.60 (2H), 8.03 (1H).

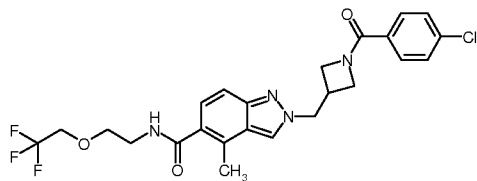
Beispiel 161: 2-({1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 115 mg der in Beispiel 129b hergestellten Verbindung und 69 mg 4'-Fluorbiphenyl-4-carbonsäure 28 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.65 (3H), 3.42 (1H), 4.01-4.54 (6H), 4.69 (2H), 6.02 (1H), 7.15 (2H), 7.32 (1H), 7.51-7.62 (5H), 7.69 (2H), 8.04 (1H).

Beispiel 162: 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid

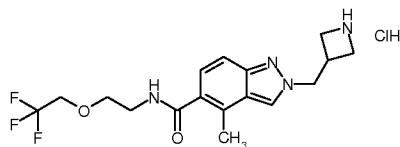


In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 252 mg der in Beispiel 162a hergestellten Verbindung und 108 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 197 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.49 (3H), 3.22 (1H), 3.40 (2H), 3.69 (2H), 3.90 (1H), 4.03-4.13 (3H), 4.19 (1H), 4.37 (1H), 4.67 (2H), 7.15 (1H), 7.38 (1H), 7.48 (2H), 7.59 (2H), 8.19 (1H), 8.55 (1H).

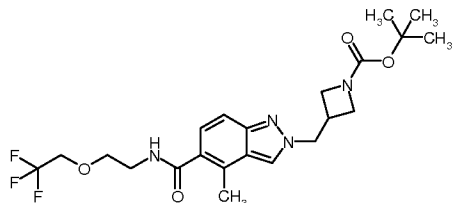
10 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 162a: 2-(Azetidin-3-ylmethyl)-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



15 In Analogie zu Beispiel 1a erhielt man aus 583 mg der in Beispiel 162b hergestellten Verbindung 505 mg der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

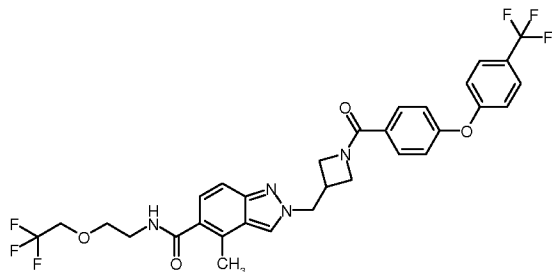
Beispiel 162b: tert-Butyl-3-[(4-methyl-5-{N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]carbamoyl}-2H-indazol-2-yl)methyl]azetidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 500 mg der in Beispiel 117c hergestellten Verbindung und
5 260 mg 2-(2,2,2-Trifluorethoxy)ethylamin Hydrochlorid 580 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.32 (9H), 2.50 (3H), 3.08 (1H), 3.40 (2H), 3.61-3.76 (4H), 3.86 (2H), 4.07 (2H), 4.61 (2H), 7.15 (1H), 7.39 (1H), 8.18 (1H), 8.55 (1H).

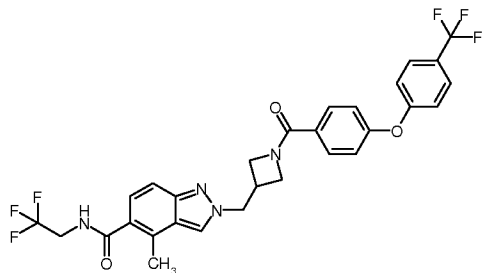
Beispiel 163: 4-Methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}azetidin-3-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
10



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 252 mg der in Beispiel 162a hergestellten Verbindung und
175 mg 4-[4-(Trifluormethyl)phenoxy]benzoesäure 89 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.49 (3H), 3.23 (1H), 3.40 (2H), 3.69 (2H), 3.90 (1H), 4.01-
15 4.14 (3H), 4.21 (1H), 4.40 (1H), 4.68 (2H), 7.11 (2H), 7.15 (1H), 7.20 (2H), 7.39 (1H), 7.66 (2H), 7.75 (2H), 8.19 (1H), 8.56 (1H).

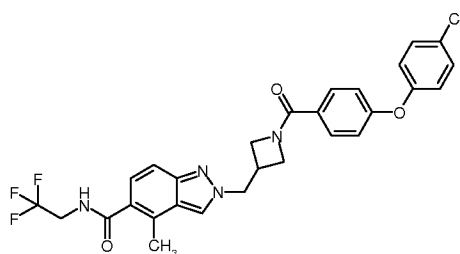
Beispiel 164: 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}azetidin-3-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 225 mg der in Beispiel 129b hergestellten Verbindung und
5 149 mg 4-[4-(Trifluormethyl)phenoxy]benzoesäure 64 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.50 (3H), 3.24 (1H), 3.91 (1H), 3.95-4.15 (3H), 4.22 (1H), 4.40 (1H), 4.69 (2H), 7.11 (2H), 7.15-7.23 (3H), 7.43 (1H), 7.66 (2H), 7.75 (2H), 8.60 (1H), 8.79 (1H).

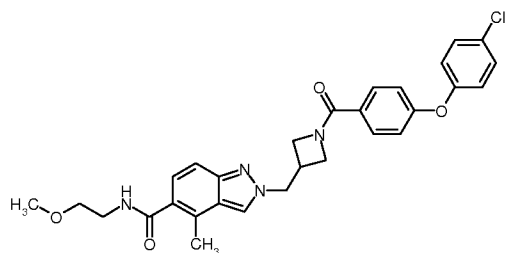
10 **Beispiel 165:** 2-({1-[4-(4-Chlorphenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl)methyl}-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 225 mg der in Beispiel 129b hergestellten Verbindung und
15 131 mg 4-(4-Chlorphenoxy)benzoesäure 97 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.50 (3H), 3.23 (1H), 3.90 (1H), 3.96-4.12 (3H), 4.20 (1H), 4.38 (1H), 4.68 (2H), 7.00 (2H), 7.09 (2H), 7.18 (1H), 7.40-7.48 (3H), 7.62 (2H), 8.60 (1H), 8.79 (1H)

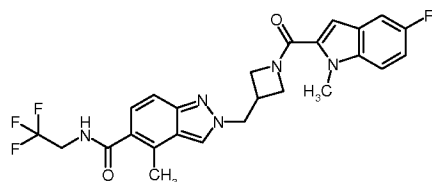
Beispiel 166: 2-({1-[4-(4-Chlorphenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 225 mg der in Beispiel 117e hergestellten Verbindung und 140 mg 4-(4-Chlorphenoxy)benzoesäure 99 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.49 (3H), 3.16-3.27 (4H), 3.36 (2H), 3.42 (2H), 3.89 (1H), 4.08 (1H), 4.19 (1H), 4.38 (1H), 4.67 (2H), 7.00 (2H), 7.09 (2H), 7.15 (1H), 7.38 (1H), 7.45 (2H), 7.62 (2H), 8.12 (1H), 8.55 (1H).

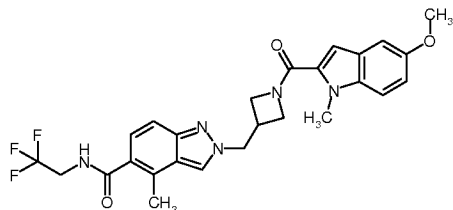
Beispiel 167: 2-({1-[(5-Fluor-1-methyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 180 mg der in Beispiel 129b hergestellten Verbindung und 82 mg 5-Fluor-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäure 48 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.66 (3H), 2.80 (3H), 3.36-3.51 (1H), 4.01 (3H), 4.04-4.63 (6H), 4.70 (2H), 6.03 (1H), 6.68 (1H), 7.08 (1H), 7.22-7.36 (3H), 7.55 (1H), 8.05 (1H).

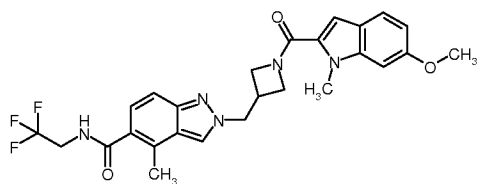
Beispiel 168: 2-({1-[(5-Methoxy-1-methyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 180 mg der in Beispiel 129b hergestellten Verbindung und 87 mg 5-Methoxy-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäure 15 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.66 (3H), 3.43 (1H), 3.84 (3H), 4.00 (3H), 4.03-4.59 (6H), 4.70 (2H), 6.02 (1H), 6.66 (1H), 7.02 (1H), 7.27-7.35 (3H), 7.56 (1H), 8.06 (1H).

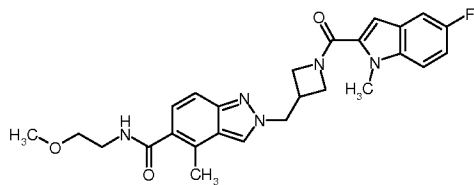
Beispiel 169: 2-({1-[(6-Methoxy-1-methyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 180 mg der in Beispiel 129b hergestellten Verbindung und 87 mg 6-Methoxy-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäure 57 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.66 (3H), 3.43 (1H), 3.89 (3H), 3.99 (3H), 4.05-4.60 (6H), 4.70 (2H), 6.01 (1H), 6.69 (1H), 6.77 (1H), 6.81 (1H), 7.32 (1H), 7.48 (1H), 7.56 (1H), 8.05 (1H).

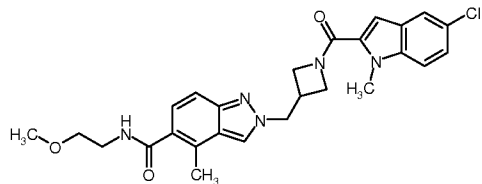
Beispiel 170: 2-({1-[(5-Fluor-1-methyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 180 mg der in Beispiel 117e hergestellten Verbindung und 87 mg 5-Fluor-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäure 95 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.65 (3H), 3.35-3.51 (4H), 3.58 (2H), 3.67 (2H), 4.01 (3H), 4.02-4.62 (4H), 4.69 (2H), 6.15 (1H), 6.68 (1H), 7.08 (1H), 7.21-7.38 (3H), 7.53 (1H), 8.02 (1H).

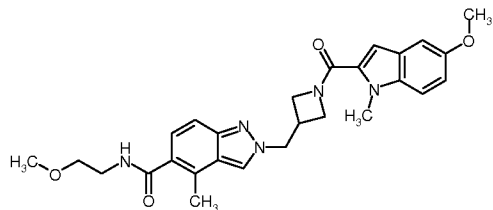
Beispiel 171: 2-({1-[(5-Chlor-1-methyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 180 mg der in Beispiel 117e hergestellten Verbindung und 95 mg 5-Chlor-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäure 90 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.66 (3H), 3.37-3.49 (4H), 3.58 (2H), 3.67 (2H), 4.00 (3H), 4.08 (1H), 4.37 (2H), 4.56 (1H), 4.70 (2H), 6.15 (1H), 6.66 (1H), 7.27-7.38 (3H), 7.53 (1H), 7.58 (1H), 8.02 (1H).

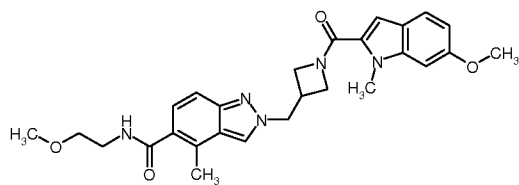
Beispiel 172: N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[(5-methoxy-1-methyl-1H-indol-2-yl)carbonyl] azetidin-3-yl)methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 180 mg der in Beispiel 117e hergestellten Verbindung und
5 93 mg 5-Methoxy-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäure 86 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.65 (3H), 3.36-3.50 (4H), 3.58 (2H), 3.67 (2H), 3.84 (3H), 4.00 (3H), 4.07 (1H), 4.35 (2H), 4.55 (1H), 4.69 (2H), 6.15 (1H), 6.66 (1H), 6.97-7.06 (2H), 7.28 (1H), 7.34 (1H), 7.53 (1H), 8.02 (1H).

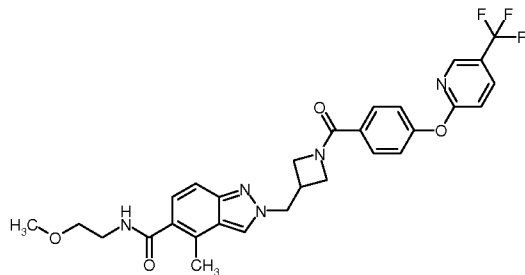
10 **Beispiel 173:** N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[(6-methoxy-1-methyl-1H-indol-2-yl)carbonyl] azetidin-3-yl)methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 180 mg der in Beispiel 117e hergestellten Verbindung und
15 93 mg 6-Methoxy-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäure 97 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.66 (3H), 3.37-3.47 (4H), 3.58 (2H), 3.67 (2H), 3.89 (3H), 3.99 (3H), 4.02-4.60 (4H), 4.69 (2H), 6.15 (1H), 6.69 (1H), 6.77 (1H), 6.81 (1H), 7.34 (1H), 7.48 (1H), 7.53 (1H), 8.02 (1H).

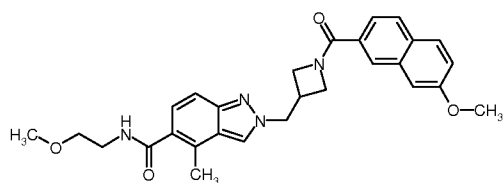
Beispiel 174: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[[1-(4-{[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)azetidin-3-yl]methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 135 mg der in Beispiel 117e hergestellten Verbindung und 96 mg 4-{[5-(Trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoesäure 66 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.50 (3H), 3.18-3.27 (4H), 3.36 (2H), 3.42 (2H), 3.91 (1H), 4.10 (1H), 4.24 (1H), 4.42 (1H), 4.68 (2H), 7.15 (1H), 7.24 (2H), 7.28 (1H), 7.39 (1H), 7.67 (2H), 8.12 (1H), 8.24 (1H), 8.56 (2H).

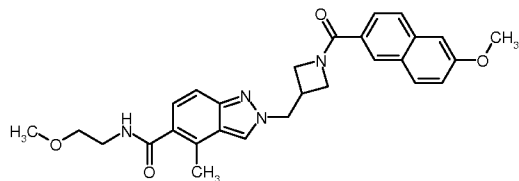
Beispiel 175: N-(2-Methoxyethyl)-2-[[1-(7-methoxy-2-naphthoyl)azetidin-3-yl]methyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 135 mg der in Beispiel 117e hergestellten Verbindung und 69 mg 7-Methoxy-naphthalin-2-carbonsäure 72 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.50 (3H), 3.21-3.28 (4H), 3.36 (2H), 3.42 (2H), 3.85 (3H), 3.93-3.99 (1H), 4.14 (1H), 4.26 (1H), 4.47 (1H), 4.69 (2H), 7.15 (1H), 7.22 (1H), 7.38 (1H), 7.43 (1H), 7.50 (1H), 7.81-7.88 (2H), 8.05 (1H), 8.12 (1H), 8.56 (1H).

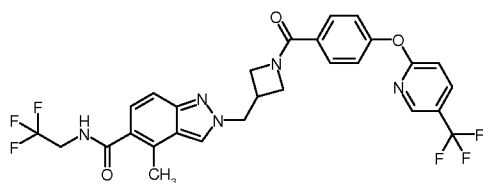
Beispiel 176: N-(2-Methoxyethyl)-2-{[1-(6-methoxy-2-naphthoyl)azetidin-3-yl]methyl}-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 135 mg der in Beispiel 117e hergestellten Verbindung und 69 mg 6-Methoxynaphthalin-2-carbonsäure 72 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.49 (3H), 3.21-3.28 (4H), 3.33-3.39 (2H), 3.42 (2H), 3.86 (3H), 3.91-3.98 (1H), 4.13 (1H), 4.27 (1H), 4.48 (1H), 4.69 (2H), 7.15 (1H), 7.19 (1H), 7.34 (1H), 7.38 (1H), 7.63 (1H), 7.82 (1H), 7.92 (1H), 8.08-8.14 (2H), 8.56 (1H).

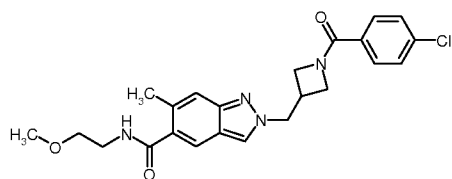
Beispiel 177: 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-{[1-(4-{[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 170 mg der in Beispiel 129b hergestellten Verbindung und 113 mg 4-{[5-(Trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoesäure 68 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.35 (3H), 3.21 (1H), 3.89 (1H), 3.96-4.13 (3H), 4.21 (1H), 4.40 (1H), 4.68 (2H), 7.24 (2H), 7.28 (1H), 7.40 (1H), 7.66 (2H), 7.72 (1H), 8.24 (1H), 8.48 (1H), 8.56 (1H), 8.89 (1H).

Beispiel 178: 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-6-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

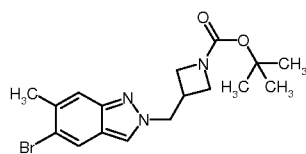


In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 210 mg der in Beispiel 178e hergestellten Verbindung und
 5 119 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 154 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.34 (3H), 3.19 (1H), 3.24 (3H), 3.34 (2H), 3.42 (2H), 3.87 (1H), 4.07 (1H), 4.16 (1H), 4.34 (1H), 4.65 (2H), 7.35 (1H), 7.48 (2H), 7.59 (2H), 7.63 (1H), 8.21 (1H), 8.41 (1H).

10 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 178a: tert-Butyl-3-[(5-Brom-6-methyl-2H-indazol-2-yl)methyl]azetidin-1-carboxylat

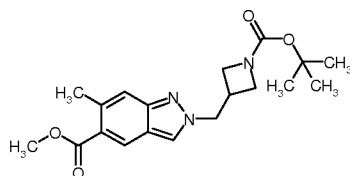


Zu einer Lösung aus 6.18 g 5-Brom-6-methyl-1H-indazol und 15 g tert-Butyl-3-
 15 [(tosyloxy)methyl]azetidin-1-carboxylat in 200 ml DMF wurden bei 25°C 9.54 g Cäsiumcarbonat und
 10.8 g Tetrabutylammoniumiodid gegeben und anschließend für 1.5 Stunden am Rückfluß erhitzt.
 Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Hexan / Ether 1:1 und Wasser versetzt, die
 Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 250 ml Hexan / Ether 1:1 extrahiert. Die
 vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über
 20 Natriumsulfat getrocknet, und nach Filtration im Vakuum eingengt.

Der so erhaltene Rückstand wurde durch zweimalige Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan
 / 0-20% Ethylacetat gereinigt. Es wurden 2.88 g der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.32 (9H), 2.37 (3H), 3.05 (1H), 3.67 (2H), 3.85 (2H), 4.59 (2H), 7.56 (1H), 7.97 (1H), 8.33 (1H).

Beispiel 178b: Methyl-2-[[1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl]methyl]-6-methyl-2H-indazol-5-carboxylat



Zu einer Lösung aus 730 mg des in Beispiel 178a hergestellten Bromids in 17.5 ml Tetrahydrofuran wurden 0.23 ml Methanol 145 mg trans-Bis(acetato)-bis[o-(di-o-tolylphosphino)benzyl]dipalladium(II), 877 mg DBU und 760 mg Molybdaenhexacarbonyl gegeben.

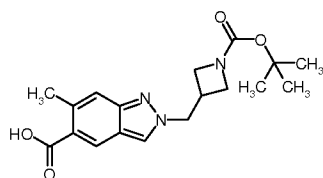
10 Diese Reaktionmischung wurde anschließend in der Mikrowelle (120 Watt) für 20 Minuten bei 125°C erhitzt. In gleicher Weise wurden sieben weitere Ansätze durchgeführt und alle zusammen aufgearbeitet. Hierzu wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit Wasser und Ethylacetat aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit je 75 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen,

15 über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde durch zweimalige Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan / 0-30% Ethylacetat gereinigt. Ausbeute: 4.0 g der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.32 (9H), 2.52 (3H), 3.07 (1H), 3.69 (2H), 3.86 (2H), 3.78 (3H), 4.62 (2H), 7.43 (1H), 8.33 (1H), 8.53 (1H).

20

Beispiel 178c: 2-[[1-(tert-Butoxycarbonyl)azetidin-3-yl]methyl]-6-methyl-2H-indazol-5-carbonsäure



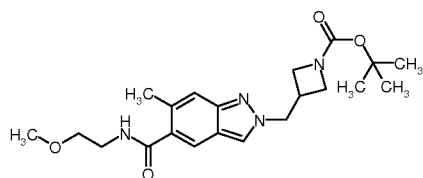
-176-

In Analogie zu Beispiel 1d wurden aus 4.0 g des in Beispiel 178b hergestellten Esters 3.2g der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.32 (9H), 2.53 (3H), 3.07 (1H), 3.69 (2H), 3.86 (2H), 4.61 (2H), 7.39 (1H), 8.31 (1H), 8.50 (1H), 12.48 (1H).

5

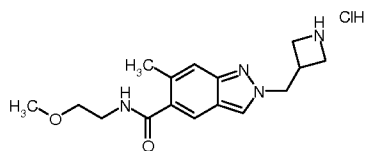
Beispiel 178d: tert-Butyl-3-(5-[N-(2-methoxyethyl)carbamoyl]-6-methyl-2H-indazol-2-yl)methyl)azetidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 500 mg der in Beispiel 178c hergestellten Säure und 109 mg 2-Methoxyethylamin 603 mg der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.32 (9H), 2.34 (3H), 3.06 (1H), 3.25 (3H), 3.32-3.45 (4H), 3.67 (2H), 3.84 (2H), 4.59 (2H), 7.35 (1H), 7.64 (1H), 8.21 (1H), 8.41 (1H).

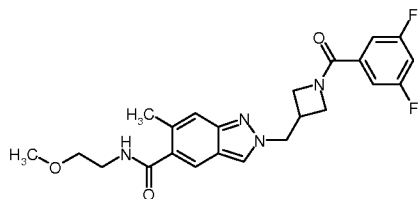
Beispiel 178e: 2-(Azetidin-3-ylmethyl)-N-(2-methoxyethyl)-6-methyl-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a wurden aus 250 mg des in Beispiel 178d hergestellten Amids 275 mg der Titelverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

20

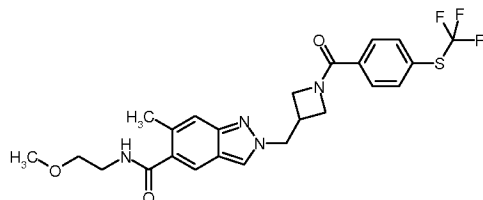
Beispiel 179: 2-[[1-(3,5-Difluorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl]-N-(2-methoxyethyl)-6-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 77 mg der in Beispiel 178e hergestellten Verbindung und 44 mg 3,5-Difluorbenzoylchlorid 51 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.33 (3H), 3.18 (1H), 3.24 (3H), 3.34 (2H), 3.42 (2H), 3.87 (1H), 4.03-4.11 (1H), 4.20 (1H), 4.38 (1H), 4.65 (2H), 7.20-7.28 (2H), 7.34 (1H), 7.36-7.45 (2H), 7.64 (1H), 8.22 (1H), 8.42 (1H).

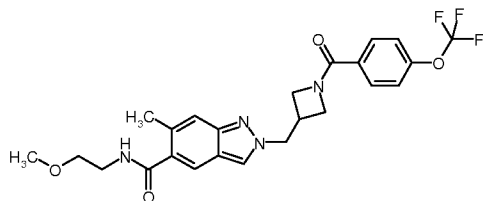
Beispiel 180: N-(2-Methoxyethyl)-6-methyl-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoyl} azetidin-3-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 43 mg der in Beispiel 178e hergestellten Verbindung und 34 mg 4-[(Trifluormethyl)sulfanyl]benzoylchlorid 30 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.34 (3H), 3.20 (1H), 3.24 (3H), 3.34 (2H), 3.42 (2H), 3.89 (1H), 4.09 (1H), 4.17 (1H), 4.36 (1H), 4.65 (2H), 7.34 (1H), 7.63 (1H), 7.69 (2H), 7.76 (2H), 8.21 (1H), 8.41 (1H).

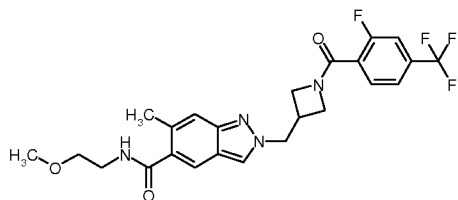
Beispiel 181: N-(2-Methoxyethyl)-6-methyl-2-({ 1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 294 mg der in Beispiel 178e hergestellten Verbindung und 214 mg 4-(Trifluormethoxy)benzoylchlorid 221 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.34 (3H), 3.20 (1H), 3.25 (3H), 3.34 (2H), 3.42 (2H), 3.89 (1H), 4.08 (1H), 4.18 (1H), 4.36 (1H), 4.65 (2H), 7.35 (1H), 7.40 (2H), 7.64 (1H), 7.70 (2H), 8.21 (1H), 8.42 (1H).

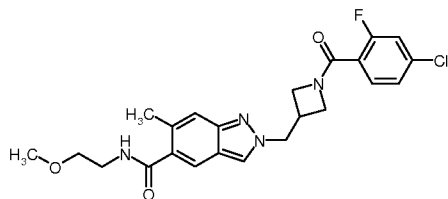
Beispiel 182: 2-({ 1-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-6-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 43 mg der in Beispiel 178e hergestellten Verbindung und 32 mg 2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoylchlorid 11 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.33 (3H), 3.20 (1H), 3.24 (3H), 3.35 (2H), 3.42 (2H), 3.86-3.95 (2H), 4.02-4.16 (2H), 4.65 (2H), 7.34 (1H), 7.61-7.69 (3H), 7.79 (1H), 8.21 (1H), 8.41 (1H).

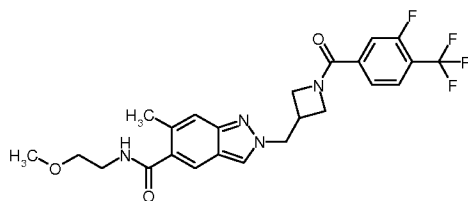
Beispiel 183: 2-([1-(4-Chlor-2-fluorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-6-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 70 mg der in Beispiel 178e hergestellten Verbindung und
 5 44 mg 4-Chlor-2-fluorbenzoylchlorid nach HPLC-Reinigung ein noch verunreinigtes Material, welches durch eine zusätzliche präparative Dickschicht-Chromatografie mit Ethylacetat / Methanol im Verhältnis 9:1 als Laufmittel weiter aufgereinigt wurde. Dies ergab 12 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.34 (3H), 3.19 (1H), 3.25 (3H), 3.34 (2H), 3.42 (2H), 3.84-3.93 (2H), 4.02-4.10 (2H), 4.64 (2H), 7.32-7.36 (2H), 7.46 (1H), 7.53 (1H), 7.63 (1H), 8.22 (1H),
 10 8.41 (1H).

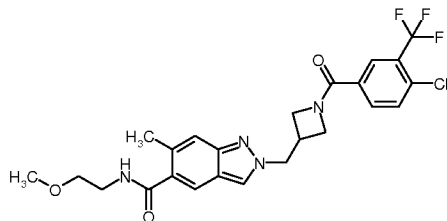
Beispiel 184: 2-([1-[3-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl]methyl)-N-(2-methoxy-ethyl)-6-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



15 In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 70 mg der in Beispiel 178e hergestellten Verbindung und 52 mg 3-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoylchlorid 32 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.34 (3H), 3.20 (1H), 3.24 (3H), 3.30-3.38 (2H), 3.42 (2H), 3.90 (1H), 4.10 (1H), 4.19 (1H), 4.38 (1H), 4.66 (2H), 7.34 (1H), 7.57 (1H), 7.60-7.67 (2H), 7.85 (1H), 8.21 (1H), 8.41 (1H).

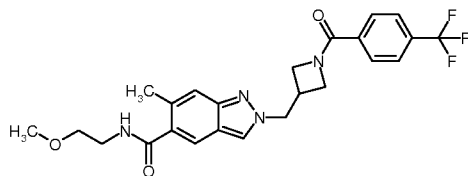
Beispiel 185: 2-({1-[4-Chlor-3-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxy-ethyl)-6-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 70 mg der in Beispiel 178e hergestellten Verbindung und 55 mg 4-Chlor-3-(trifluormethyl)benzoylchlorid 30 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.34 (3H), 3.19 (1H), 3.24 (3H), 3.34 (2H), 3.42 (2H), 3.89 (1H), 4.10 (1H), 4.20 (1H), 4.35-4.43 (1H), 4.65 (2H), 7.33 (1H), 7.64 (1H), 7.78 (1H), 7.85 (1H), 7.93 (1H), 8.21 (1H), 8.40 (1H).

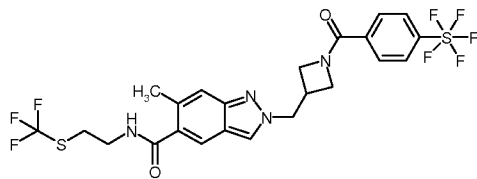
10 **Beispiel 186:** N-(2-Methoxyethyl)-6-methyl-2-({1-[4-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 70 mg der in Beispiel 178e hergestellten Verbindung und 47 mg 4-(Trifluormethyl)benzoylchlorid 31 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.34 (3H), 3.20 (1H), 3.24 (3H), 3.35 (2H), 3.42 (2H), 3.90 (1H), 4.06-4.21 (2H), 4.35 (1H), 4.66 (2H), 7.34 (1H), 7.63 (1H), 7.73-7.82 (4H), 8.21 (1H), 8.41 (1H).

Beispiel 187: 6-Methyl-2-({1-[4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-{2-[(trifluormethyl)sulfanyl]ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid



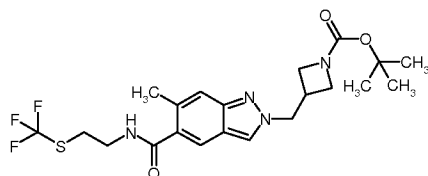
In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 170 mg der in Beispiel 187b hergestellten Verbindung und
5 103 mg 4-(Pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoesäure 35 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.36 (3H), 3.12-3.23 (3H), 3.49 (2H), 3.91 (1H), 4.06-4.21 (2H), 4.36 (1H), 4.66 (2H), 7.36 (1H), 7.69 (1H), 7.76 (2H), 7.95 (2H), 8.44 (1H), 8.46 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

10

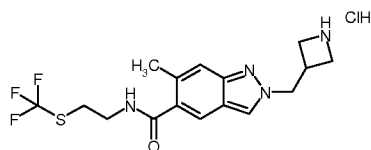
Beispiel 187a: tert-Butyl-3-{{6-methyl-5-(N-{2-[(trifluormethyl)sulfanyl]ethyl}carbamoyl)-2H-indazol-2-yl}methyl}azetidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 800 mg der in Beispiel 178c hergestellten Säure und 336 mg 2-[(Trifluormethyl)sulfanyl]ethylamin 998 mg der Titelverbindung erhalten.
15

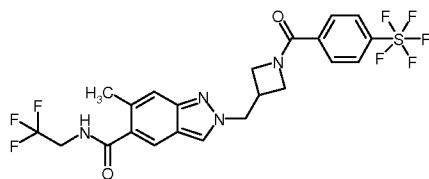
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.32 (9H), 2.36 (3H), 3.06 (1H), 3.13-3.21 (2H), 3.49 (2H), 3.67 (2H), 3.84 (2H), 4.59 (2H), 7.37 (1H), 7.70 (1H), 8.44 (1H), 8.47 (1H).

Beispiel 187b: 2-(Azetidin-3-ylmethyl)-6-methyl-N-{2-[(trifluormethyl)sulfanyl]ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a) wurden aus 395 mg des in Beispiel 187a) hergestellten Amids 402 mg der
5 Titolverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

Beispiel 188: 6-Methyl-2-({ 1-[4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

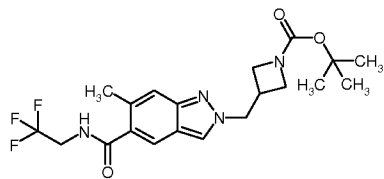


10 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 136 mg der in Beispiel 188b hergestellten Verbindung und 93 mg 4-(Pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoesäure 25 mg der Titolverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.34 (3H), 3.20 (1H), 3.91 (1H), 3.95-4.21 (4H), 4.36 (1H), 4.67 (2H), 7.38 (1H), 7.71 (1H), 7.76 (2H), 7.95 (2H), 8.45 (1H), 8.86 (1H).

15 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

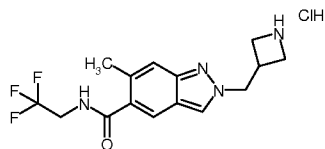
Beispiel 188a: tert-Butyl-3-({6-methyl-5-[N-(2,2,2-trifluorethyl)carbamoyl]-2H-indazol-2-yl)methyl}azetidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 560 mg der in Beispiel 178c hergestellten Säure und 160 mg
5 2,2,2-Trifluorethylamin 550 mg der Titelverbindung erhalten.

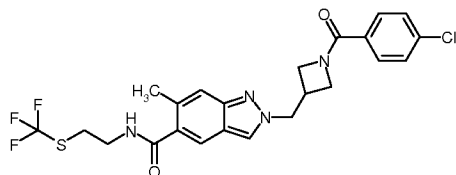
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.32 (9H), 2.34 (3H), 3.06 (1H), 3.67 (2H), 3.84 (2H), 3.93-4.10 (2H), 4.60 (2H), 7.40 (1H), 7.71 (1H), 8.46 (1H), 8.88 (1H).

Beispiel 188b: 2-(Azetidin-3-ylmethyl)-6-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
10 Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a wurden aus 550 mg des in Beispiel 188a hergestellten Amids 530 mg der
Titelverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

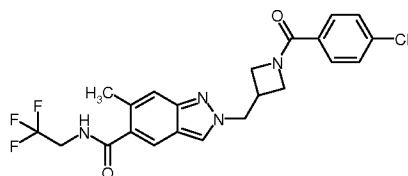
Beispiel 189: 2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl]-6-methyl-N-{2-[(trifluormethyl)sulfanyl]ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid
15



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 170 mg der in Beispiel 187b hergestellten Verbindung und
80 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 45 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.39 (3H), 3.17-3.27 (3H), 3.52 (2H), 3.90 (1H), 4.10 (1H), 4.19 (1H), 4.37 (1H), 4.68 (2H), 7.39 (1H), 7.50 (2H), 7.61 (2H), 7.72 (1H), 8.47 (1H), 8.49 (1H).

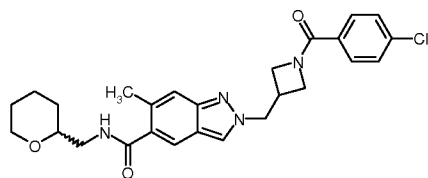
Beispiel 190: 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-6-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 136 mg der in Beispiel 188b hergestellten Verbindung und 72 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 60 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.34 (3H), 3.20 (1H), 3.87 (1H), 3.94-4.11 (3H), 4.16 (1H), 4.35 (1H), 4.66 (2H), 7.39 (1H), 7.48 (2H), 7.59 (2H), 7.71 (1H), 8.46 (1H), 8.89 (1H).

Beispiel 191: (+/-)-2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-6-methyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

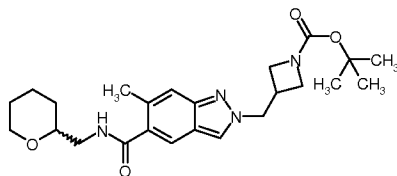


In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 120 mg der in Beispiel 191b hergestellten Verbindung und 61 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 49 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.08-1.23 (1H), 1.36-1.49 (3H), 1.62 (1H), 1.72-1.80 (1H), 2.34 (3H), 3.10-3.43 (5H), 3.80-3.92 (2H), 4.07 (1H), 4.16 (1H), 4.34 (1H), 4.65 (2H), 7.34 (1H), 7.47 (2H), 7.59 (2H), 7.63 (1H), 8.16 (1H), 8.40 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 191a: (+/-)-tert-Butyl-3-({6-methyl-5-[N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-carbamoyl]-2H-indazol-2-yl}methyl)azetidin-1-carboxylat



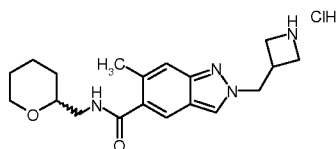
5

In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 300 mg der in Beispiel 178c hergestellten Säure und 105 mg 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethylamin 140 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.07-1.24 (1H), 1.27-1.49 (12H), 1.62 (1H), 1.76 (1H), 2.33 (3H), 3.06 (1H), 3.20 (2H), 3.29-3.45 (2H), 3.67 (2H), 3.78-3.90 (3H), 4.59 (2H), 7.35 (1H), 7.63 (1H), 8.16 (1H), 8.40 (1H).

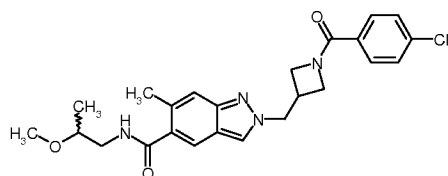
10

Beispiel 191b: (+/-)-2-(Azetidin-3-ylmethyl)-6-methyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



15 In Analogie zu Beispiel 1a wurden aus 140 mg des in Beispiel 191a hergestellten Amids 132 mg der Titelverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

Beispiel 192: (+/-)-2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl]-N-(2-methoxypropyl)-6-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

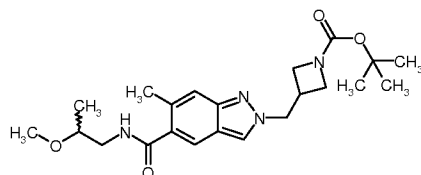


In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 151 mg der in Beispiel 192b hergestellten Verbindung und 82 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 89 mg der Titelverbindung.

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.08 (3H), 2.34 (3H), 3.13-3.32 (6H), 3.43 (1H), 3.87 (1H), 4.07 (1H), 4.16 (1H), 4.34 (1H), 4.65 (2H), 7.35 (1H), 7.48 (2H), 7.59 (2H), 7.63 (1H), 8.18 (1H), 8.41 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

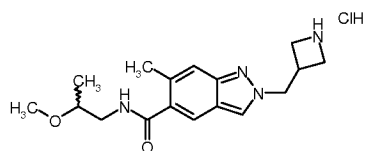
- 10 **Beispiel 192a:** (+/-)-tert-Butyl-3-({5-[N-(2-methoxypropyl)carbamoyl]-6-methyl-2H-indazol-2-yl}methyl)azetidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 300 mg der in Beispiel 178c hergestellten Säure und 77 mg 2-Methoxypropan-1-amin 358 mg der Titelverbindung erhalten.

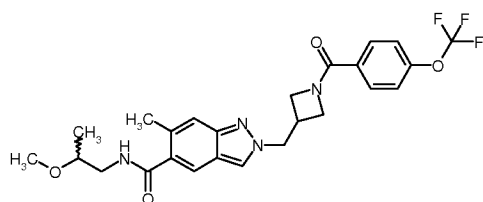
- 15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.08 (3H), 1.32 (9H), 2.34 (3H), 3.06 (1H), 3.13-3.31 (5H), 3.43 (1H), 3.67 (2H), 3.84 (2H), 4.59 (2H), 7.35 (1H), 7.64 (1H), 8.18 (1H), 8.40 (1H).

Beispiel 192b: (+/-)-2-(Azetidin-3-ylmethyl)-N-(2-methoxypropyl)-6-methyl-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a) wurden aus 358 mg des in Beispiel 192a) hergestellten Amids 319 mg der Titelverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

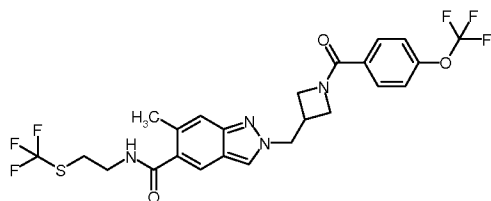
- 5 **Beispiel 193:** (+/-)-N-(2-Methoxypropyl)-6-methyl-2-({1-[4-(trifluoromethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 151 mg der in Beispiel 192b hergestellten Verbindung und 106 mg 4-(Trifluormethoxy)benzoylchlorid 87 mg der Titelverbindung.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.08 (3H), 2.34 (3H), 3.13-3.31 (6H), 3.43 (1H), 3.88 (1H), 4.08 (1H), 4.17 (1H), 4.36 (1H), 4.65 (2H), 7.35 (1H), 7.40 (2H), 7.64 (1H), 7.70 (2H), 8.18 (1H), 8.41 (1H).

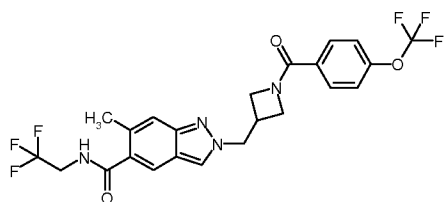
- 15 **Beispiel 194:** 6-Methyl-2-({1-[4-(trifluoromethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-{2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 173 mg der in Beispiel 187b hergestellten Verbindung und 105 mg 4-(Trifluormethoxy)benzoylchlorid 87 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.36 (3H), 3.11-3.24 (3H), 3.49 (2H), 3.89 (1H), 4.09 (1H), 4.17 (1H), 4.36 (1H), 4.66 (2H), 7.36 (1H), 7.40 (2H), 7.66-7.74 (3H), 8.44 (1H), 8.46 (1H).

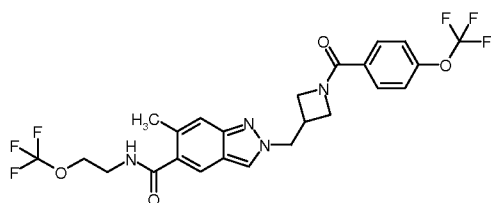
Beispiel 195: 6-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 170 mg der in Beispiel 188b hergestellten Verbindung und 116 mg 4-(Trifluormethoxy)benzoylchlorid 70 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.35 (3H), 3.21 (1H), 3.89 (1H), 3.95-4.13 (3H), 4.18 (1H), 4.36 (1H), 4.67 (2H), 7.40 (3H), 7.66-7.75 (3H), 8.45 (1H), 8.86 (1H).

Beispiel 196: 6-Methyl-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid

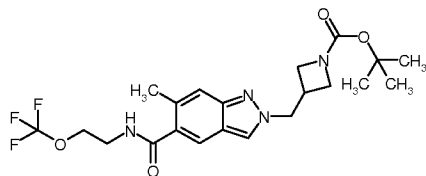


In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 179 mg der in Beispiel 196b hergestellten Verbindung und 113 mg 4-(Trifluormethoxy)benzoylchlorid 22 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.34 (3H), 3.20 (1H), 3.50 (2H), 3.89 (1H), 4.08 (1H), 4.14-4.21 (3H), 4.36 (1H), 4.66 (2H), 7.36 (1H), 7.40 (2H), 7.66 (1H), 7.70 (2H), 8.44 (1H), 8.46 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 196a: tert-Butyl-3-[(6-methyl-5-{N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]carbamoyl}-2H-indazol-2-yl)methyl]azetidin-1-carboxylat



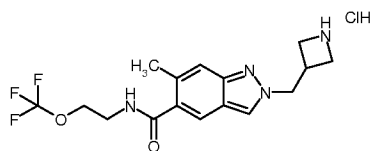
5

In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 300 mg der in Beispiel 178c hergestellten Säure und 144 mg 2-(Trifluormethoxy)ethylamin Hydrochlorid 417 mg der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.32 (9H), 2.34 (3H), 3.06 (1H), 3.50 (2H), 3.68 (2H), 3.84 (2H), 4.16 (2H), 4.59 (2H), 7.37 (1H), 7.66 (1H), 8.44 (1H), 8.46 (1H).

10

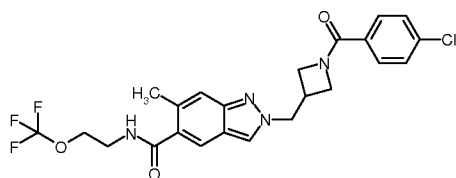
Beispiel 196b: 2-(Azetidin-3-ylmethyl)-6-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a wurden aus 417 mg des in Beispiel 196a hergestellten Amids 369 mg der Titelverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

15

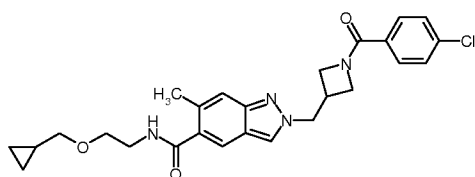
Beispiel 197: 2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl]-6-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 179 mg der in Beispiel 196b hergestellten Verbindung und 88 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 41 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.34 (3H), 3.19 (1H), 3.50 (2H), 3.87 (1H), 4.07 (1H), 4.13-4.21 (3H), 4.34 (1H), 4.65 (2H), 7.36 (1H), 7.48 (2H), 7.59 (2H), 7.66 (1H), 8.44 (1H), 8.46 (1H).

Beispiel 198: 2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl]-N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]-6-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



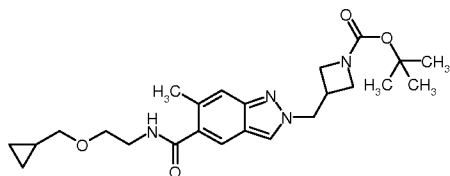
In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 214 mg der in Beispiel 198b hergestellten Verbindung und 109 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 107 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.14 (2H), 0.42 (2H), 0.97 (1H), 2.34 (3H), 3.12-3.26 (3H), 3.34 (2H), 3.47 (2H), 3.87 (1H), 4.07 (1H), 4.16 (1H), 4.34 (1H), 4.65 (2H), 7.35 (1H), 7.48 (2H), 7.59 (2H), 7.63 (1H), 8.21 (1H), 8.42 (1H).

15

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

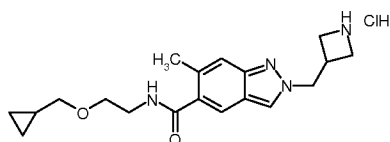
Beispiel 198a: tert-Butyl-3-[(5-{N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]carbamoyl}-6-methyl-2H-indazol-2-yl)methyl]azetidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 245 mg der in Beispiel 178c hergestellten Säure und 82 mg 2-(Cyclopropylmethoxy)ethylamin Hydrochlorid 247 mg der Titelverbindung erhalten.

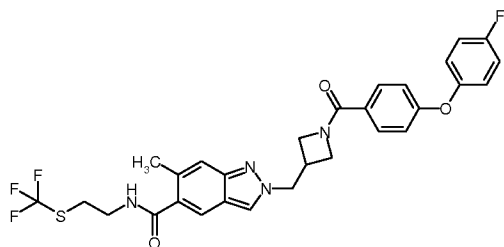
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.14 (2H), 0.43 (2H), 0.97 (1H), 1.32 (9H), 2.35 (3H), 3.06 (1H), 3.23 (2H), 3.34 (2H), 3.48 (2H), 3.67 (2H), 3.85 (2H), 4.59 (2H), 7.35 (1H), 7.64 (1H), 8.18 (1H), 8.41 (1H).

Beispiel 198b: 2-(Azetidin-3-ylmethyl)-N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]-6-methyl-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a wurden aus 247 mg des in Beispiel 198a hergestellten Amids 214 mg der Titelverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

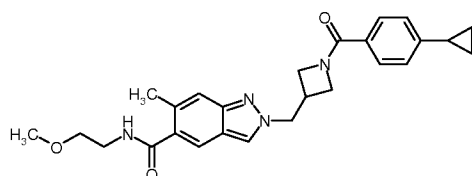
Beispiel 199: 2-({1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-6-methyl-N-{2-[(trifluormethyl)sulfonyl]ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 173 mg der in Beispiel 187b hergestellten Verbindung und 98 mg 4-(4-Fluorphenoxy)benzoesäure 56 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.38 (3H), 3.16-3.27 (3H), 3.52 (2H), 3.90 (1H), 4.08 (1H), 4.19 (1H), 4.38 (1H), 4.68 (2H), 6.97 (2H), 7.14 (2H), 7.27 (2H), 7.39 (1H), 7.62 (2H), 7.72 (1H), 8.47 (1H), 8.49 (1H).

Beispiel 200: 2-[[1-(4-Cyclopropylbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl]-N-(2-methoxyethyl)-6-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

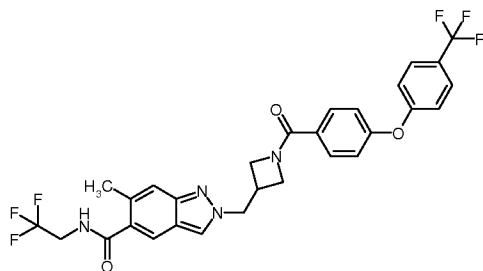


In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 168 mg der in Beispiel 178e hergestellten Verbindung und 80 mg 4-Cyclopropylbenzoesäure 86 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.71 (2H), 0.99 (2H), 1.95 (1H), 2.37 (3H), 3.21 (1H), 3.27 (3H), 3.37 (2H), 3.45 (2H), 3.88 (1H), 4.07 (1H), 4.17 (1H), 4.35 (1H), 4.67 (2H), 7.12 (2H), 7.38 (1H), 7.47 (2H), 7.66 (1H), 8.22 (1H), 8.44 (1H).

15

Beispiel 201: 6-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}azetidin-3-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid

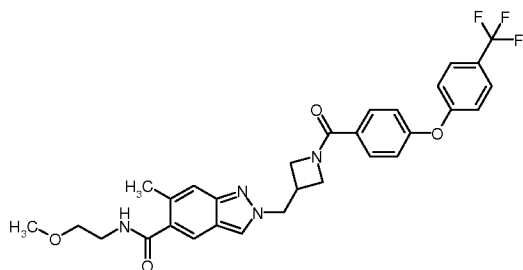


In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 180 mg der in Beispiel 188b hergestellten Verbindung und 95 mg 4-[4-(Trifluormethyl)phenoxy]benzoesäure 71 mg der Titelverbindung.

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.34 (3H), 3.21 (1H), 3.88 (1H), 3.95-4.13 (3H), 4.19 (1H), 4.37 (1H), 4.67 (2H), 7.11 (2H), 7.19 (2H), 7.39 (1H), 7.65 (2H), 7.69-7.79 (3H), 8.47 (1H), 8.88 (1H).

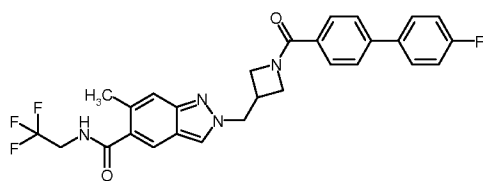
- 5 **Beispiel 202:** N-(2-Methoxyethyl)-6-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy] benzoyl}azetidin-3-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 180 mg der in Beispiel 178e hergestellten Verbindung und 102 mg 4-[4-(Trifluormethyl)phenoxy]benzoesäure 108 mg der Titelverbindung.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.34 (3H), 3.14-3.26 (4H), 3.34 (2H), 3.42 (2H), 3.88 (1H), 4.07 (1H), 4.19 (1H), 4.37 (1H), 4.66 (2H), 7.11 (2H), 7.19 (2H), 7.35 (1H), 7.61-7.68 (3H), 7.75 (2H), 8.21 (1H), 8.42 (1H).

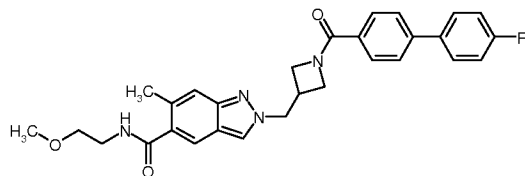
- 15 **Beispiel 203:** 2-({1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidin-3-yl}methyl)-6-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 180 mg der in Beispiel 188b hergestellten Verbindung und 73 mg 4'-Fluorbiphenyl-4-carbonsäure 104 mg der Titelverbindung.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.34 (3H), 3.22 (1H), 3.90 (1H), 3.95-4.14 (3H), 4.21 (1H), 4.40 (1H), 4.68 (2H), 7.28 (2H), 7.40 (1H), 7.60-7.77 (7H), 8.48 (1H), 8.89 (1H).

Beispiel 204: 2-({1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-6-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

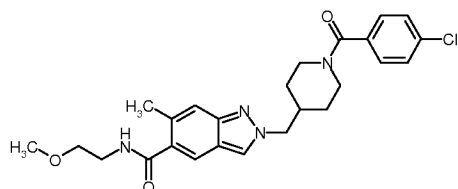


- 5 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 180 mg der in Beispiel 178e hergestellten Verbindung und 78 mg 4'-Fluorbiphenyl-4-carbonsäure 73 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.34 (3H), 3.14-3.26 (4H), 3.34 (2H), 3.41 (2H), 3.89 (1H), 4.09 (1H), 4.21 (1H), 4.39 (1H), 4.66 (2H), 7.28 (2H), 7.35 (1H), 7.61-7.77 (7H), 8.21 (1H), 8.43 (1H).

10

Beispiel 205: 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-6-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

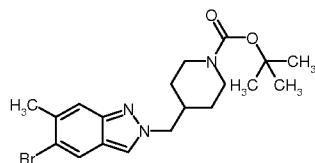


- 15 In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 85 mg der in Beispiel 205c hergestellten Verbindung und 45 mg 4-Chlorbenzoylchlorid nach Säulenchromatografie ein noch verunreinigtes Material, welches durch eine zusätzliche präparative Dickschicht-Chromatografie mit Dichlormethan / Methanol im Verhältnis 95:5 als Laufmittel weiter aufgereinigt wurde. Ausbeute: 48 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.09-1.53 (4H), 2.24 (1H), 2.34 (3H), 2.71 (1H), 2.97 (1H), 3.24 (3H), 3.34 (2H), 3.38-3.54 (3H), 7.31-7.37 (3H), 7.46 (2H), 7.63 (1H), 8.21 (1H), 8.33 (H).

20

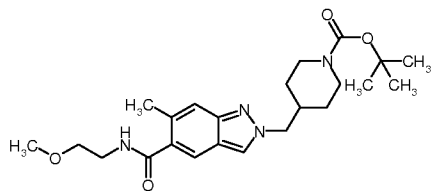
Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 205a: tert-Butyl-4-[(5-brom-6-methyl-2H-indazol-2-yl)methyl]piperidin-1-carboxylat

In Analogie zu Beispiel 1c wurden aus 5.7 g 5-Brom-6-methyl-1H-indazol und 15.0 g tert-Butyl-4-[(tosyloxy)methyl]piperidin-1-carboxylat 2.99 g der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.14-1.30 (2H), 1.44 (9H), 1.53 (2H), 2.24 (1H), 2.50 (3H), 2.66 (2H), 4.11 (2H), 4.23 (2H), 7.55 (1H), 7.77 (1H), 7.87 (1H).

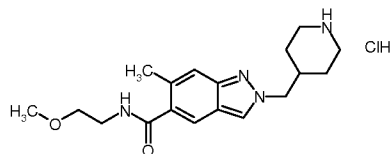
Beispiel 205b: tert-Butyl-4-({ 5-[N-(2-methoxyethyl)carbamoyl]-6-methyl-2H-indazol-2-yl)methyl}piperidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1b wurden aus 600 mg des in Beispiel 205a hergestellten Bromids und 331 mg 2-Methoxyethylamin nach viermaliger Durchführung und zweifacher chromatographischer Reinigung 3.56 g der Titelverbindung erhalten.

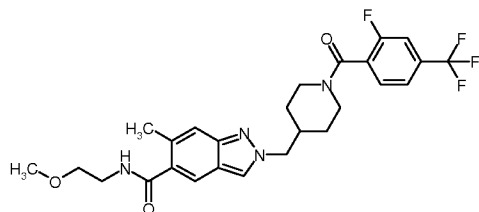
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.96-1.15 (2H), 1.29-1.42 (10H), 2.03-2.18 (1H), 2.34 (3H), 2.51-2.73 (3H), 3.25 (3H), 3.31-3.45 (4H), 3.86 (2H), 4.26 (2H), 7.35 (1H), 7.63 (1H), 8.21 (1H), 8.32 (1H).

Beispiel 205c: N-(2-Methoxyethyl)-6-methyl-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a wurden aus 100 mg des in Beispiel 205b hergestellten Amids 85 mg der
5 Titolverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

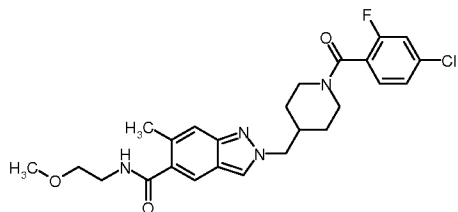
Beispiel 206: 2-({1-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxy-ethyl)-6-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



10 In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 85 mg der in Beispiel 205c hergestellten Verbindung und 58 mg 2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoylchlorid nach Säulenchromatografie ein noch verunreinigtes Material, welches durch eine zusätzliche präparative Dickschicht-Chromatografie mit Dichlormethan / Methanol im Verhältnis 95:5 als Laufmittel weiter aufgereinigt wurde. Ausbeute: 40 mg der Titolverbindung.

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.03-1.28 (2H), 1.37 (1H), 1.53 (1H), 2.23 (1H), 2.34 (3H), 2.77 (1H), 3.00 (1H), 3.26-3.49 (11H), 4.30 (2H), 4.44 (1H), 7.35 (1H), 7.54-7.67 (3H), 7.78 (1H), 8.21 (1H), 8.34 (1H).

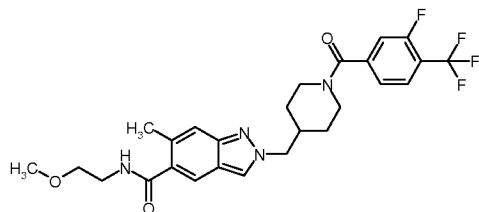
Beispiel 207: 2-{[1-(4-Chlor-2-fluorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-6-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 85 mg der in Beispiel 205c hergestellten Verbindung und 49 mg 4-Chlor-2-fluorbenzoylchlorid 68 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.04-1.25 (2H), 1.37 (1H), 1.51 (1H), 2.23 (1H), 2.34 (3H), 2.73 (1H), 2.98 (1H), 3.21-3.48 (3H), 3.30-3.38 (3H), 3.42 (2H), 4.29 (2H), 4.42 (1H), 7.29-7.42 (3H), 7.51 (1H), 7.63 (1H), 8.21 (1H), 8.33 (1H).

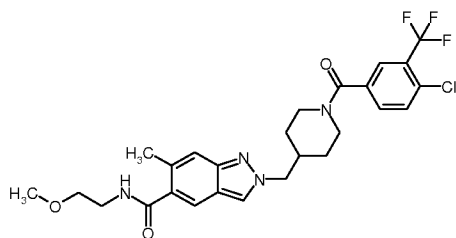
Beispiel 208: 2-({1-[3-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-6-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 85 mg der in Beispiel 205c hergestellten Verbindung und 58 mg 3-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoylchlorid 70 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.13-1.27 (2H), 1.35 (1H), 1.51 (1H), 2.23 (1H), 2.34 (3H), 2.74 (1H), 2.98 (1H), 3.22-3.45 (8H), 4.29 (2H), 4.40 (1H), 7.32-7.38 (2H), 7.52 (1H), 7.63 (1H), 7.82 (1H), 8.21 (1H), 8.33 (1H).

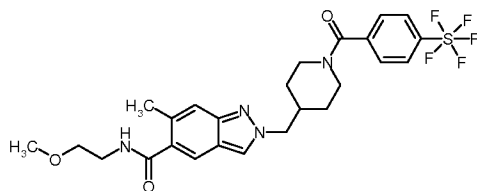
Beispiel 209: 2-({1-[4-Chlor-3-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-6-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 85 mg der in Beispiel 205c hergestellten Verbindung und 62 mg 4-Chlor-3-(trifluormethyl)benzoylchlorid 92 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.14-1.28 (2H), 1.35 (1H), 1.44-1.53 (1H), 2.25 (1H), 2.34 (3H), 2.74 (1H), 3.01 (1H), 3.24 (3H), 3.34 (2H), 3.39-3.50 (3H), 4.29 (2H), 4.39 (1H), 7.35 (1H), 7.61-7.68 (2H), 7.74-7.80 (2H), 8.21 (1H), 8.33 (1H).

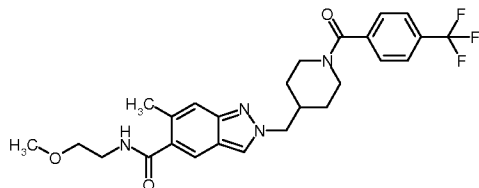
Beispiel 210: N-(2-Methoxyethyl)-6-methyl-2-({1-[4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 85 mg der in Beispiel 205c hergestellten Verbindung und 58 mg 4-(Pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoesäure 126 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.12-1.27 (2H), 1.35 (1H), 1.51 (1H), 2.24 (1H), 2.34 (3H), 2.74 (1H), 2.99 (1H), 3.24 (3H), 3.34-3.46 (5H), 4.30 (2H), 4.41 (1H), 7.35 (1H), 7.55 (2H), 7.63 (1H), 7.94 (2H), 8.21 (1H), 8.33 (1H).

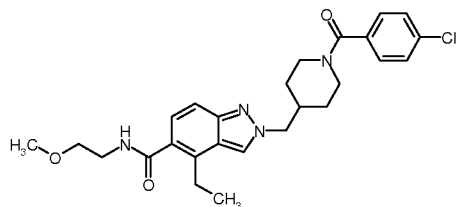
Beispiel 211: N-(2-Methoxyethyl)-6-methyl-2-({1-[4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl}-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 85 mg der in Beispiel 205c hergestellten Verbindung und 53 mg 4-(Trifluormethyl)benzoylchlorid 69 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.10-1.26 (2H), 1.35 (1H), 1.51 (1H), 2.19-2.30 (1H), 2.34 (3H), 2.74 (1H), 2.98 (1H), 3.21-3.47 (8H), 4.30 (2H), 4.42 (1H), 7.35 (1H), 7.54 (2H), 7.63 (1H), 7.77 (2H), 8.21 (1H), 8.33 (1H).

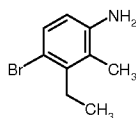
Beispiel 212: 2-{{1-[4-Chlorbenzoyl]piperidin-4-yl)methyl}-4-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 91 mg der in Beispiel 212i hergestellten Verbindung und 46 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 61 mg der Titelverbindung.

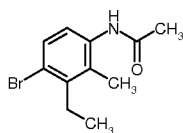
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.14-1.28 (5H), 1.31-1.60 (2H), 2.27 (1H), 2.63-3.04 (4H), 3.24 (3H), 3.31-3.56 (5H), 4.31 (2H), 4.39 (1H), 7.10 (1H), 7.32-7.41 (3H), 7.46 (2H), 8.11 (1H), 8.50 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 212a: 4-Brom-3-ethyl-2-methylanilin

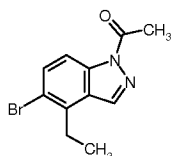
Eine Suspension von 3 g 3-Ethyl-2-methylanilin Hydrochlorid in 200 ml Ethylacetat wurde zweimal mit je 30 ml gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und zweimal mit je 20 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Dies ergab 2.69 g Ethyl-2-methylanilin, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Zu einer Lösung von 2.36 g des zuvor hergestellten Amins in 29 ml DMF wurde bei 0°C eine Lösung von 3.1 g N-Bromsuccinimid in 14.5 ml DMF zugetropft und 30 Minuten bei 0°C gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit 400 ml Ethylacetat verdünnt, einmal mit 30 ml einer 10%igen wässrigen Natriumcarbonat-Lösung und einmal mit 30 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wurde im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (3.86g) wurde ohne Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Beispiel 212b: N-(4-Brom-3-ethyl-2-methylphenyl)acetamid

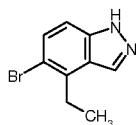
Zu einer Lösung von 3.86 g des in Beispiel 212a hergestellten Bromids in 48 ml Pyridin wurden 2.04 ml Essigsäureanhydrid bei 0°C zugetropft und für 20 Stunden bei 25°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan / 0-100% Ethylacetat gereinigt. Auf diese Weise wurden 3.73 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (3H), 2.20 (3H), 2.25 (3H), 2.86 (2H), 6.91 (1H), 7.33 (1H), 7.40 (1H).

Beispiel 212c: 1-(5-Brom-4-ethyl-1H-indazol-1-yl)ethan-1-on

Zu einer Lösung von 3.72 g des in Beispiel 212b hergestellten Acetamids in 31.5 ml Chloroform wurden 4.1 ml Essigsäureanhydrid, 2.85 g Kaliumacetat, 192 mg 18-Krone-6 zugegeben und
5 anschließend 3.4 g Isopentylnitrit zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen mit 200 ml Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde einmal mit 20 ml Natriumcarbonat-Lösung und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wurde im Vakuum eingeeengt und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan / 0-50%
10 Ethylacetat gereinigt. Aubeute: 3.78 g der Titelverbindung.

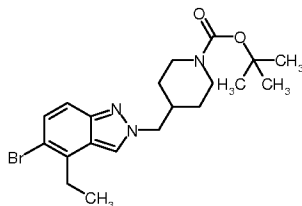
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.18 (3H), 2.68 (3H), 3.04 (2H), 7.73 (1H), 8.03 (1H), 8.64 (1H).

Beispiel 212d: 5-Brom-4-ethyl-1H-indazol

15

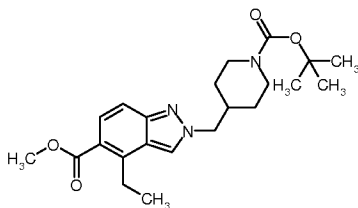
Eine Mischung aus 3.78 g der in Beispiel 212c hergestellten Verbindung in 7.3 ml Methanol und 26.3 ml 37%ige Salzsäure wurde 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wurde mit 400 ml Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde dreimal mit je 50 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und
20 im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan / 0-50% Ethylacetat gereinigt. Aubeute: 2.97 g der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.17 (3H), 2.98 (2H), 7.30 (1H), 7.41 (1H), 8.16 (1H), 13.17 (1H).

Beispiel 212e: tert-Butyl-4-[(5-brom-4-ethyl-2H-indazol-2-yl)methyl]piperidin-1-carboxylat

In Analogie zu Beispiel 1c wurden aus 2.97 g des in Beispiel 212d hergestellten Indazols und 7.3 g tert-Butyl-4-[(tosyloxy)methyl]piperidin-1-carboxylat 961 mg der Titelverbindung erhalten.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.01-1.13 (2H), 1.16 (3H), 1.34 (9H), 1.41 (2H), 2.12 (1H), 2.63 (2H), 2.90 (2H), 3.87 (2H), 4.27 (2H), 7.27 (1H), 7.35 (1H), 8.49 (1H).

Beispiel 212f: Methyl-2-{[1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-ethyl-2H-indazol-5-carboxylat

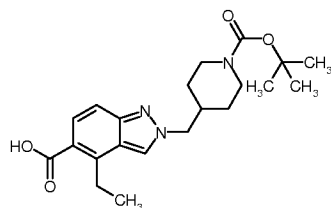
10

In Analogie zu Beispiel 1e wurden aus 347 mg des in Beispiel 212e hergestellten Bromids und 0.1 ml Methanol nach zweimaliger Durchführung 571 mg der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.02-1.15 (2H), 1.17-1.24 (3H), 1.34 (9H), 1.42 (2H), 2.14 (1H), 2.63 (2H), 3.17 (2H), 3.79 (3H), 3.88 (2H), 4.30 (2H), 7.43 (1H), 7.60 (1H), 8.68 (1H).

15

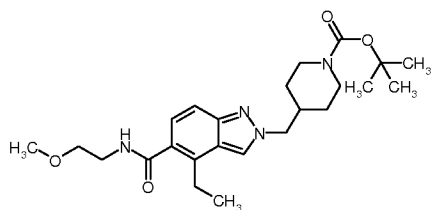
Beispiel 212g: 2-[[1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methyl]-4-ethyl-2H-indazol-5-carbonsäure



In Analogie zu Beispiel 1d wurden aus 371 mg des in Beispiel 212f hergestellten Esters 427 mg der Titelverbindung erhalten.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.00-1.15 (2H), 1.20 (3H), 1.34 (9H), 1.42 (2H), 2.14 (1H), 2.64 (2H), 3.19 (2H), 3.88 (2H), 4.29 (2H), 7.39 (1H), 7.61 (1H), 8.63 (1H), 12.33 (1H).

Beispiel 212h: tert-Butyl-4-({4-ethyl-5-[N-(2-methoxyethyl)carbamoyl]-2H-indazol-2-yl}methyl)piperidin-1-carboxylat

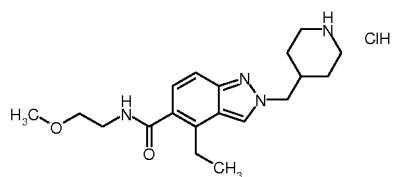


10

In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 427 mg der in Beispiel 212g hergestellten Säure und 83 mg 2-Methoxy-ethylamin 215 mg der Titelverbindung erhalten.

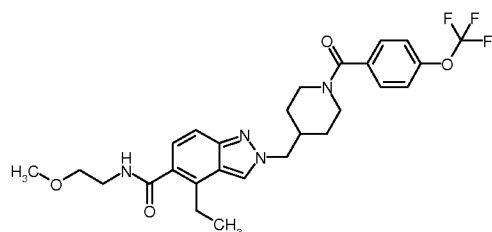
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.98-1.14 (2H), 1.19 (3H), 1.30-1.47 (11H), 2.13 (1H), 2.65 (2H), 2.90 (2H), 3.24 (3H), 3.32-3.45 (4H), 3.87 (2H), 4.28 (2H), 7.10 (1H), 7.38 (1H), 8.12 (1H), 8.50 (1H).

Beispiel 212i: 4-Ethyl-N-(2-methoxyethyl)-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a wurden aus 215 mg des in Beispiel 212h hergestellten Amids 258 mg der
5 Titolverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

Beispiel 213: 4-Ethyl-N-(2-methoxyethyl)-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

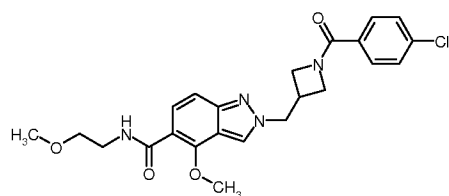


10 In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 91 mg der in Beispiel 212i hergestellten Verbindung und 59 mg 4-(Trifluormethoxy)benzoylchlorid 32 mg der Titolverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.14-1.29 (5H), 1.31-1.61 (2H), 2.20-2.35 (1H), 2.66-3.06 (4H), 3.24 (3H), 3.30-3.56 (5H), 4.31 (2H), 4.41 (1H), 7.10 (1H), 7.34-7.43 (3H), 7.47 (2H), 8.11 (1H), 8.50 (1H).

15

Beispiel 214: 2-{{1-[4-Chlorbenzoyl]azetidin-3-yl}methyl}-4-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

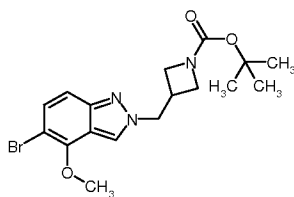


In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 68 mg der in Beispiel 214c hergestellten Verbindung und 37 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 691 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.22 (1H), 3.27 (3H), 3.40-3.47 (4H), 3.92 (1H), 4.10 (1H), 4.16 (3H), 4.19 (1H), 4.38 (1H), 4.66 (2H), 7.21 (1H), 7.48 (2H), 7.55-7.67 (3H), 8.18 (1H), 8.87 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 214a: tert-Butyl-3-[(5-brom-4-methoxy-2H-indazol-2-yl)methyl]azetidin-1-carboxylat

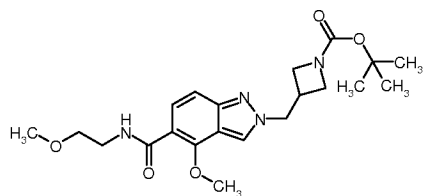


Zu einer Lösung von 1.94 g tert-Butyl-3-[(tosyloxy)methyl]azetidin-1-carboxylat in 15.5 ml Aceton wurden 837 mg Lithiumiodid zugegeben und die Reaktionsmischung für 16 Stunden bei 35°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit 200 ml Ethylacetat verdünnt und die organische Phase zweimal mit je 30 ml Wasser und einmal mit 20 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wurde im Vakuum eingeeengt. Auf diese Weise wurden 1.6 g tert-Butyl-3-(iodmethyl)azetidin-1-carboxylat erhalten, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurden.

Zu einer Lösung von 620 mg 5-Brom-7-methoxy-1H-indazol in 24 ml DMF wurden 1.11 g Kaliumcarbonat gegeben und bei 25°C für 30 Minuten gerührt. Danach wurden 1.25 g des zuvor hergestellten Iodids zugegeben und die Reaktionsmischung für 3 Stunden bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit 200 ml tert-Butylmethylether/Hexan 1:1 verdünnt, je 1x mit je 20 ml Wasser und gesättigter Natriumchlorid-lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Hexan / Ethylacetat Gradienten gereinigt. Ausbeute: 263 mg der Titelverbindung.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.43 (9H), 3.23 (1H), 3.78 (2H), 4.07 (2H), 4.10 (3H), 4.59 (2H), 7.28 (1H), 7.36 (1H), 8.03 (1H).

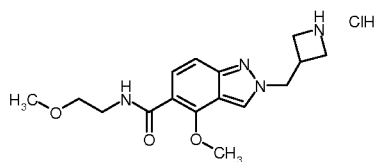
Beispiel 214b: tert-Butyl-3-({4-methoxy-5-[N-(2-methoxyethyl)carbamoyl]-2H-indazol-2-yl}methyl)azetidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1b erhielt man aus 110 bzw. 252 mg der in Beispiel 214a hergestellten Verbindung und 63 bzw. 143 mg 2-Methoxyethylamin insgesamt 193 mg der Titelverbindung.

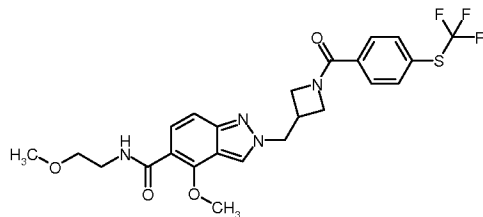
^1H -NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.32 (9H), 3.10 (1H), 3.27 (3H), 3.38-3.48 (4H), 3.72 (2H), 3.82-3.94 (2H), 4.17 (3H), 4.60 (2H), 7.21 (1H), 7.63 (1H), 8.18 (1H), 8.87 (1H).

Beispiel 214c: 2-(Azetidin-3-ylmethyl)-4-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a erhielt man aus 50 mg der in Beispiel 214b hergestellten Verbindung 42 mg der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

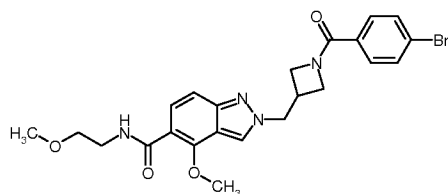
Beispiel 215: 4-Methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoyl} azetidin-3-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 42 mg der in Beispiel 214c hergestellten Verbindung und 32 mg 4-[(Trifluoromethyl)sulfanyl]benzoylchlorid 56 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.21 (1H), 3.27 (3H), 3.38-3.49 (4H), 3.95 (1H), 4.12 (1H), 4.16 (3H), 4.21 (1H), 4.40 (1H), 4.67 (2H), 7.20 (1H), 7.63 (1H), 7.69 (2H), 7.76 (2H), 8.18 (1H), 8.87 (1H).

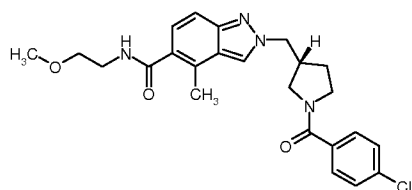
Beispiel 216: 2-[[1-(4-Brombenzoyl)azetidin-3-yl)methyl]-4-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 42 mg der in Beispiel 214c hergestellten Verbindung und 29 mg 4-Brombenzoylchlorid 48 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.23 (1H), 3.26 (3H), 3.38-3.48 (4H), 3.92 (1H), 4.09 (1H), 4.16 (3H), 4.19 (1H), 4.38 (1H), 4.66 (2H), 7.20 (1H), 7.51 (2H), 7.58-7.68 (3H), 8.18 (1H), 8.86 (1H).

Beispiel 217: 2-[(R)-1-(4-Chlorbenzoyl)pyrrolidin-3-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

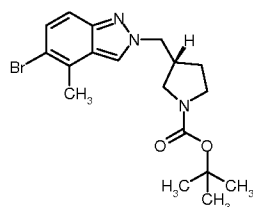


In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 106 mg der in Beispiel 217e hergestellten Verbindung und 58 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 50 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.57-1.73 (1H), 1.81-1.97 (1H), 2.47 / 2.51 (3H), 2.78-2.93 (1H), 3.25 (3H), 3.19-3.61 (8H), 4.39 / 4.51 (2H), 7.11-7.18 (1H), 7.33-7.43 (1H), 7.45 (2H), 7.50 (2H), 8.09-8.16 (1H), 8.47 / 8.55 (1H).

10 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 217a: (R)-tert-Butyl-3-[(5-brom-4-methyl-2H-indazol-2-yl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylat

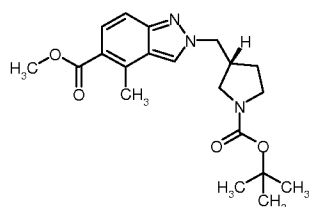


Zu einer Lösung von 9.0 g (R)-tert-Butyl-3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat in 100 ml Pyridin wurde bei 0°C unter Stickstoff 12.8 g p-Toluolsulfonsäurechlorid gegeben und 3 Stunden bei 25°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt und 30 Minuten mit Natriumhydrogencarbonat gerührt. Danach wurden die Phasen getrennt und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan / 0-100% Ethylacetat gereinigt. Ausbeute: 11.4 g (R)-tert-Butyl-3-[(tosyloxy)methyl]pyrrolidin-1-carboxylat.

In Analogie zu Beispiel 1c wurden aus 4.53 g 5-Brom-4-methyl-1H-indazol und 11.4 g des zuvor hergestellten (R)-tert-Butyl-3-[(tosyloxy)methyl]pyrrolidin-1-carboxylat unter Zusatz von 7.9 g Tetrabutylammoniumiodid 1.97 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.34 (9H), 1.50-1.66 (1H), 1.81 (1H), 2.48 (3H), 2.78 (1H),
5 3.01 (1H), 3.16 (1H), 3.25-3.37 (2H), 4.41 (2H), 7.29 (1H), 7.36 (1H), 8.51 (1H).

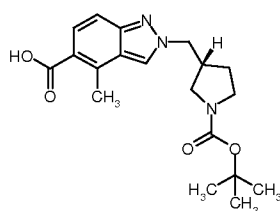
Beispiel 217b: Methyl-2-[[[(R)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl]methyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxylat



10 In Analogie zu Beispiel 1e wurden aus 563 mg des in Beispiel 217a hergestellten Bromids und 0.17 ml Methanol nach zweimaliger Durchführung 820 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.34 (9H), 1.58 (1H), 1.83 (1H), 2.73 (3H), 2.80 (1H), 3.03 (1H), 3.17 (1H), 3.25-3.37 (2H), 3.79 (3H), 4.37-4.49 (2H), 7.44 (1H), 7.64 (1H), 8.72 (1H).

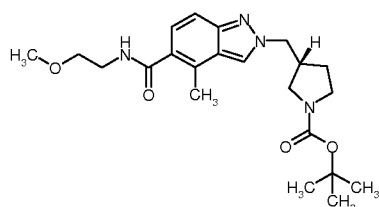
15 **Beispiel 217c:** 2-[[[(R)-1-(tert-Butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl]methyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carbonsäure



In Analogie zu Beispiel 1d wurden aus 620 mg des in Beispiel 217b hergestellten Esters 701 mg der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.34 (9H), 1.50-1.69 (1H), 1.82 (1H), 1.75-1.86 (1H), 2.69-2.88 (4H), 3.03 (1H), 3.17 (1H), 3.24-3.38 (1H), 4.42 (2H), 7.40 (1H), 7.65 (1H), 8.68 (1H), 12.28 (1H).

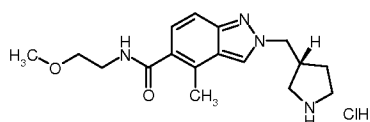
Beispiel 217d: (R)-tert-Butyl-3-($\{5\text{-[N-(2-methoxyethyl)carbamoyl]-4-methyl-2H-indazol-2-yl}\}$ methyl)pyrrolidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 350 mg der in Beispiel 217c hergestellten Säure und 73 mg 2-Methoxyethylamin 376 mg der Titelverbindung erhalten.

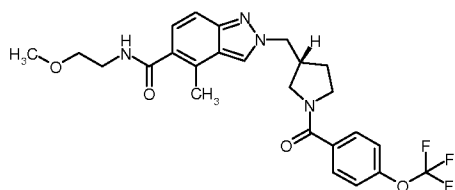
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.35 (9H), 1.57 (1H), 1.80 (1H), 2.50 (3H), 2.73-2.86 (1H), 3.01 (1H), 3.11-3.22 (1H), 3.25 (3H), 3.26-3.39 (3H), 3.39-3.46 (2H), 4.42 (2H), 7.15 (1H), 7.39 (1H), 8.13 (1H), 8.52 (1H).

Beispiel 217e: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(R)-pyrrolidin-3-ylmethyl]-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a wurden aus 376 mg des in Beispiel 217d hergestellten Amids 465 mg der Titelverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

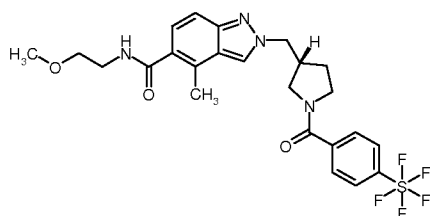
Beispiel 218: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-((R)-1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]pyrrolidin-3-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 106 mg der in Beispiel 217e hergestellten Verbindung und 74 mg 4-(Trifluormethoxy)benzoylchlorid 61 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.57-1.74 (1H), 1.81-1.97 (1H), 2.47 / 2.51 (3H), 2.77-2.94 (1H), 3.25-3.62 (11H), 4.40 / 4.51 (2H), 7.09-7.19 (1H), 7.31-7.44 (3H), 7.61 (2H), 8.08-8.16 (1H), 8.47 / 8.55 (1H).

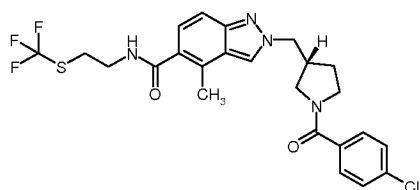
10 **Beispiel 219:** N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-((3R)-1-[4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 106 mg der in Beispiel 217e hergestellten Verbindung und 75 mg 4-(Pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoesäure 29 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.57-1.76 (1H), 1.81-1.99 (1H), 2.50 (3H), 2.77-2.94 (1H), 3.16-3.62 (11H), 4.39 / 4.52 (2H), 7.09-7.19 (1H), 7.32-7.44 (1H), 7.68 (2H), 7.90-7.97 (2H), 8.10-8.17 (1H), 8.46 / 8.55 (1H).

Beispiel 220: 2-[[*(R)*-1-(4-Chlorbenzoyl)pyrrolidin-3-yl]methyl]-4-methyl-N-{2-[(trifluormethyl)sulfanyl]ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid

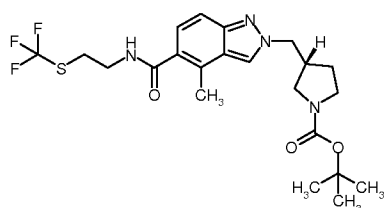


In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 106 mg der in Beispiel 220b hergestellten Verbindung und 48 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 29 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.57-1.73 (1H), 1.81-1.96 (1H), 2.48 / 2.53 (3H), 2.79-2.93 (1H), 3.13-3.60 (8H), 4.40 / 4.51 (2H), 7.14-7.23 (1H), 7.33-7.53 (5H), 8.35-8.42 (1H), 8.49 / 8.58 (1H).

10 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

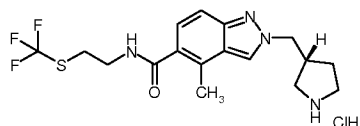
Beispiel 220a: (*R*)-tert-Butyl-3-[[4-methyl-5-(N-{2-[(trifluormethyl)sulfanyl]ethyl}carbamoyl)-2H-indazol-2-yl]methyl]pyrrolidin-1-carboxylat



15 In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 350 mg der in Beispiel 217c hergestellten Säure und 141 mg 2-[(Trifluormethyl)sulfanyl]ethylamin 245 mg der Titelverbindung erhalten.

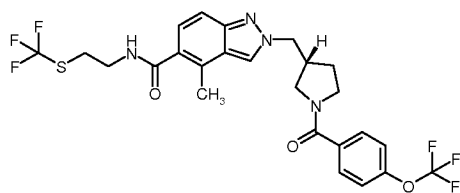
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.35 (9H), 1.52-1.64 (1H), 1.81 (1H), 2.52 (3H), 2.71-2.96 (2H), 2.97-3.05 (12H), 3.18 (2H), 3.23-3.28 (1H), 3.51 (2H), 4.42 (2H), 7.19 (1H), 7.42 (1H), 8.39 (1H), 8.54 (1H).

Beispiel 220b: 4-Methyl-2-[(R)-pyrrolidin-3-ylmethyl]-N-{2-[(trifluormethyl)sulfanyl]ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a wurden aus 245 mg des in Beispiel 220a hergestellten Amids 410 mg der
5 Titolverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

Beispiel 221: 4-Methyl-2-({(R)-1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]pyrrolidin-3-yl}methyl)-N-{2-[(trifluormethyl)sulfanyl]ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid

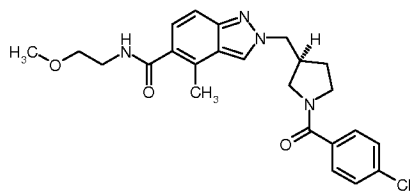


10 In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 106 mg der in Beispiel 220b hergestellten Verbindung und 62 mg 4-(Trifluormethoxy)benzoylchlorid 49 mg der Titolverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.58-1.74 (1H), 1.81-1.98 (1H), 2.48 / 2.53 (3H), 2.78-2.94 (1H), 3.12-3.62 (8H), 4.40 / 4.52 (2H), 7.14-7.23 (1H), 7.32-7.49 (3H), 7.61 (2H), 8.35-8.43 (1H), 8.49 / 8.58 (1H).

15

Beispiel 222: 2-[{(S)-1-(4-Chlorbenzoyl)pyrrolidin-3-yl}methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

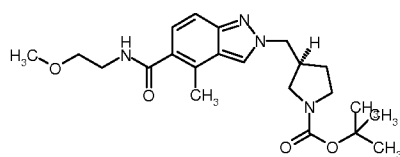


In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 134 mg der in Beispiel 222a hergestellten Verbindung und 73 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 67 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.72-1.86 (1H), 1.99-2.20 (1H), 2.64 (3H), 2.93-3.13 (1H), 3.29-3.36 (1H), 3.39 (3H), 3.45-3.71 (6H), 3.76-3.86 (1H), 4.31-4.57 (2H), 6.12-6.20 (1H), 7.30-7.42 (3H),
5 7.43-7.56 (3H), 7.90 / 8.02 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

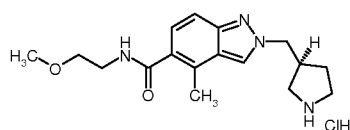
Beispiel 222a: (S)-tert-Butyl-3-({ 5-[N-(2-methoxyethyl)carbamoyl]-4-methyl-2H-indazol-2-yl}methyl)pyrrolidin-1-carboxylat
10



In Analogie zu Beispiel 217a bis 217d wurden 760 mg dieser Titelverbindung ausgehend von (S)-tert-Butyl-3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat hergestellt.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.35 (9H), 1.52-1.64 (1H), 1.77-1.87 (1H), 1.76-1.82 (1H), 2.50
15 (3H), 2.74-2.86 (1H), 3.02 (1H), 3.12-3.20 (1H), 3.25 (3H), 3.31 (1H), 3.36 (2H), 3.43 (2H), 4.42 (2H), 7.16 (1H), 7.39 (1H), 8.10 (1H), 8.51 (1H).

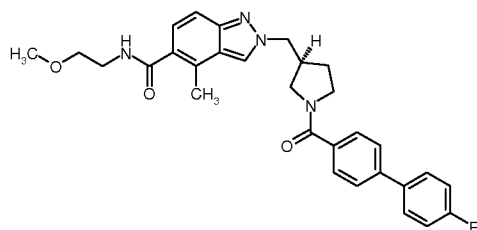
Beispiel 222b: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(S)-pyrrolidin-3-ylmethyl]-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



20

In Analogie zu Beispiel 1a wurden aus 159 mg des in Beispiel 222a hergestellten Amids 134 mg der Titelverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

Beispiel 223: 2-({(S)-1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]pyrrolidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

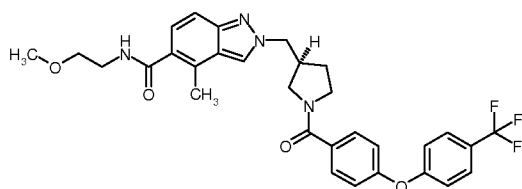


- 5 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 230 mg der in Beispiel 222b hergestellten Verbindung und 141 mg 4'-Fluorbiphenyl-4-carbonsäure 128 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.73-1.89 (1H), 1.98-2.24 (1H), 2.60 / 2.67 (3H), 2.94-3.18 (1H), 3.37 / 3.39 (3H), 3.49-3.76 (6H), 3.79-3.91 (2H), 4.32-4.61 (2H), 6.08-6.21 (1H), 7.09-7.20 (2H), 7.28-7.38 (1H), 7.46-7.62 (7H), 7.91 / 8.04 (1H).

10

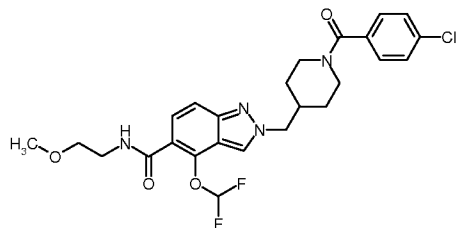
Beispiel 224: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{{(S)-1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}pyrrolidin-3-yl}methyl}-2H-indazol-5-carboxamid



- 15 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 230 mg der in Beispiel 222b hergestellten Verbindung und 184 mg 4-[4-(Trifluormethyl)phenoxy]benzoesäure 102 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.70-2.25 (2H), 2.63 / 2.66 (3H), 2.94-3.17 (1H), 3.39 (3H), 3.47-3.92 (8H), 4.33-4.59 (2H), 6.15 (1H), 7.00-7.11 (4H), 7.30-7.40 (1H), 7.47-7.65 (5H), 7.91 / 8.03 (1H).

Beispiel 225: 2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-4-(difluormethoxy)-N-(2-methoxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



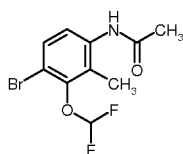
In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 106 mg der in Beispiel 225h hergestellten Verbindung und 49 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 90 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.14-1.58 (4H), 2.19-2.34 (1H), 2.67-2.81 (1H), 2.97 (1H), 3.22-3.53 (9H), 4.37 (2H), 7.13 (1H), 7.31-7.39 (3H), 7.47 (2H), 7.54 (1H), 8.21 (1H), 8.50 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

10

Beispiel 225a: N-[4-Brom-3-(difluormethoxy)-2-methylphenyl]acetamid



Zu einer Lösung von 5.0 g 3-Difluormethoxy-2-methylanilin in 48 ml DMF wurde bei 0°C eine Lösung von 5.1g N-Bromsuccinimid in 24 ml DMF zugetropft und 1 Stunde bei 0°C gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit 400 ml Hexan / Ethylacetat verdünnt, einmal mit 50 ml einer 10%igen wässrigen Natriumcarbonat-Lösung und dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wurde im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (6.68 g) wurde ohne Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

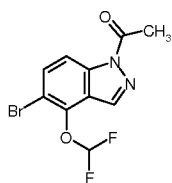
Zu einer Lösung von 6.39 g des in zuvor hergestellten Bromid in 70 ml Pyridin wurden 3.0 ml Essigsäureanhydrid bei 0°C zugetropft und für 20 Stunden bei 25°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an

20

Kieselgel mit Hexan / 0-100% Ethylacetat gereinigt. Anschließend wurde die Substanz aus Hexan umkristallisiert. Auf diese Weise wurden 6.39 g der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.22 (3H), 2.27 (3H), 6.51 (1H), 6.95 (1H), 7.46 (1H), 7.71 (1H).

5 **Beispiel 225b:** 1-[5-Brom-4-(difluormethoxy)-1H-indazol-1-yl]ethan-1-on

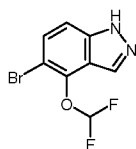


In Analogie zu Beispiel 212c wurden aus 6.38 g des in Beispiel 225a hergestellten Amids 5.32 g der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.70 (3H), 7.34 (1H), 7.90 (1H), 8.16 (1H), 8.46 (1H).

10

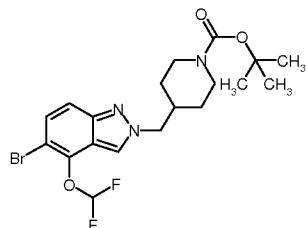
Beispiel 225c: 5-Brom-4-(difluormethoxy)-1H-indazol



In Analogie zu Beispiel 212d wurden aus 5.32 g des in Beispiel 225b hergestellten Indazols 4.12 g der Titelverbindung erhalten.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.30 (1H), 7.44 (1H), 7.56 (1H), 8.06 (1H), 13.54 (1H).

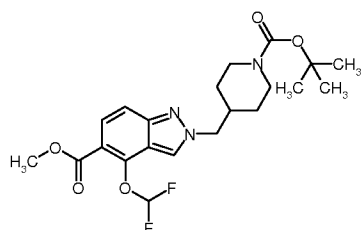
Beispiel 225d: tert-Butyl-4-[[5-brom-4-(difluormethoxy)-2H-indazol-2-yl]methyl]piperidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 212e wurden aus 4.1 g des in Beispiel 225c hergestellten Indazols und 8.7 g tert-Butyl-4-[(tosyloxy)methyl]piperidin-1-carboxylat 2.06 g der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.19-1.28 (2H), 1.45 (9H), 1.51-1.59 (2H), 2.25 (1H), 2.68 (2H), 4.12 (2H), 4.27 (2H), 6.61 (1H), 7.41 (1H), 7.50 (1H), 7.95 (1H).

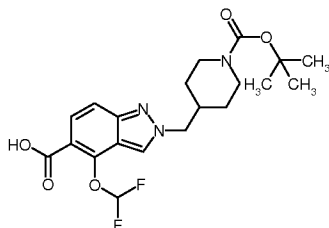
Beispiel 225e: Methyl-2-[[1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methyl]-4-(difluormethoxy)-2H-indazol-5-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1e wurden aus 683 mg des in Beispiel 225d hergestellten Bromids und 0.18 ml Methanol nach dreimaliger Durchführung 1.28 g der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.96-1.22 (2H), 1.28-1.47 (11H), 2.14 (1H), 2.54-2.74 (2H), 3.81 (3H), 3.87 (2H), 4.36 (2H), 7.17 (1H), 7.58 (1H), 7.65 (1H), 8.62 (1H).

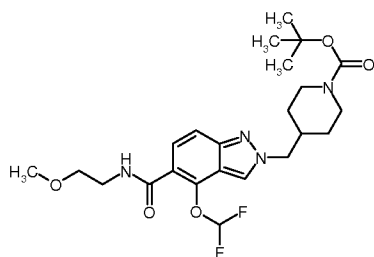
Beispiel 225f: 2-{[1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-(difluormethoxy)-2H-indazol-5-carbonsäure



In Analogie zu Beispiel 1d wurden aus 1.28 g des in Beispiel 225e hergestellten Esters 1.05 g der
5 Titolverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.97-1.16 (2H), 1.28-1.47 (11H), 2.13 (1H), 2.63 (2H), 3.87 (2H), 4.35 (2H), 7.14 (1H), 7.54 (1H), 7.65 (1H), 8.58 (1H), 13.05 (1H).

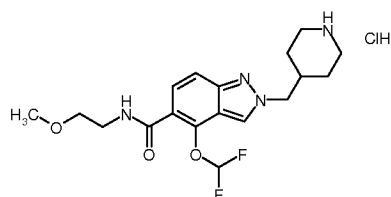
Beispiel 225g: tert-Butyl-4-({4-(difluormethoxy)-5-[N-(2-methoxyethyl)carbamoyl]-2H-indazol-2-yl}methyl)piperidin-1-carboxylat
10



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 520 mg der in Beispiel 225f hergestellten Verbindung und 92 mg 2-Methoxyethylamin 503 mg der Titolverbindung.

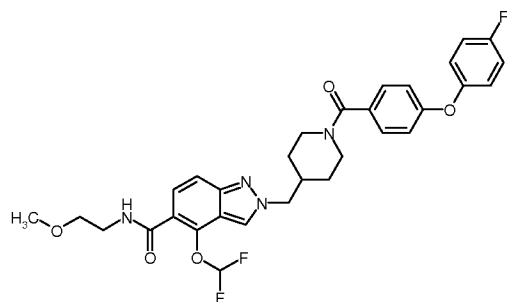
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.01-1.13 (2H), 1.34 (9H), 1.38 (2H), 2.13 (1H), 2.59-2.71 (6H), 3.24 (3H), 3.34-3.44 (2H), 3.87 (2H), 4.34 (2H), 7.14 (1H), 7.33 (1H), 7.54 (1H), 8.21 (1H), 8.50 (1H).
15

Beispiel 225h: 4-(Difluormethoxy)-N-(2-methoxyethyl)-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a wurden aus 122 mg des in Beispiel 225g hergestellten Amids 106 mg der
5 Titolverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

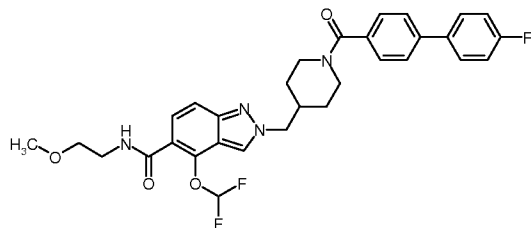
Beispiel 226: 4-(Difluormethoxy)-2-({1-[4-(4-fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



10 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 106 mg der in Beispiel 225h hergestellten Verbindung und 59 mg 4-(4-Fluorphenoxy)benzoesäure 11 mg der Titolverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.10-1.59 (4H), 2.23-2.33 (1H), 2.75-3.01 (2H), 3.24 (3H), 3.33-3.51 (5H), 3.51-3.72 (1H), 4.37 (2H), 6.95 (2H), 7.07-7.12 (2H), 7.13 (1H), 7.17-7.26 (2H), 7.28-7.39 (3H), 7.54 (1H), 8.21 (1H), 8.50 (1H).

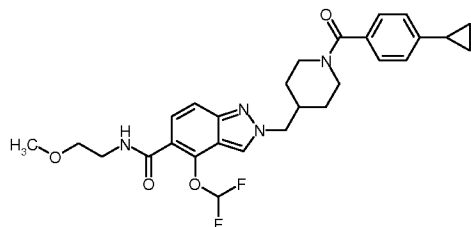
Beispiel 227: 4-(Difluormethoxy)-2-({1-[(4'-fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-N-(2-methoxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 106 mg der in Beispiel 225h hergestellten Verbindung und 55 mg 4'-Fluorbiphenyl-4-carbonsäure 38 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.14-1.62 (4H), 2.23-2.35 (1H), 2.68-2.85 (1H), 2.91-3.09 (1H), 3.24 (3H), 3.32-3.48 (5H), 3.50-3.70 (1H), 4.38 (2H), 7.14 (1H), 7.28 (2H), 7.33 (1H), 7.40 (2H), 7.55 (1H), 7.64-7.75 (4H), 8.21 (1H), 8.51 (1H).

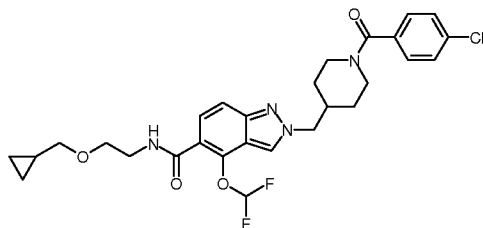
Beispiel 228: 2-{[1-(4-Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-(difluormethoxy)-N-(2-methoxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 106 mg der in Beispiel 225h hergestellten Verbindung und 41 mg 4-Cyclopropylbenzoesäure 75 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.66 (2H), 0.94 (2H), 1.10-1.54 (4H), 1.90 (1H), 2.14-2.31 (1H), 2.72-3.02 (2H), 3.03-3.18 (1H), 3.24 (3H), 3.33-3.47 (4H), 3.49-3.68 (1H), 4.37 (2H), 7.07 (2H), 7.13 (1H), 7.19 (2H), 7.33 (1H), 7.54 (1H), 8.21 (1H), 8.50 (1H).

Beispiel 229: 2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-(difluormethoxy)-2H-indazol-5-carboxamid

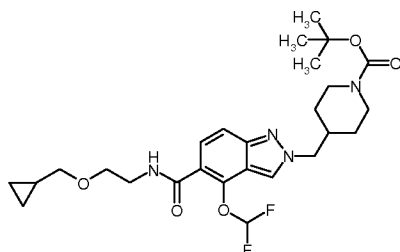


In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 127 mg der in Beispiel 229b hergestellten Verbindung und 53 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 170 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.14 (2H), 0.42 (2H), 0.96 (1H), 1.10-1.27 (2H), 1.37 (1H), 1.51 (1H), 2.26 (1H), 2.71 (1H), 2.97 (1H), 3.20-3.55 (8H), 4.37 (2H), 7.14 (1H), 7.31-7.38 (3H), 7.47 (2H), 7.55 (1H), 8.21 (1H), 8.51 (1H).

10 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

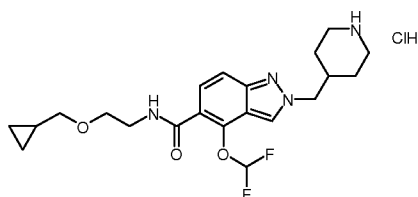
Beispiel 229a: tert-Butyl-4-[[5-{N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]carbamoyl}-4-(difluormethoxy)-2H-indazol-2-yl]methyl]piperidin-1-carboxylat



15 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 520 mg der in Beispiel 225f hergestellten Verbindung und 185 mg 2-(Cyclopropylmethoxy)ethylamin 453 mg der Titelverbindung.

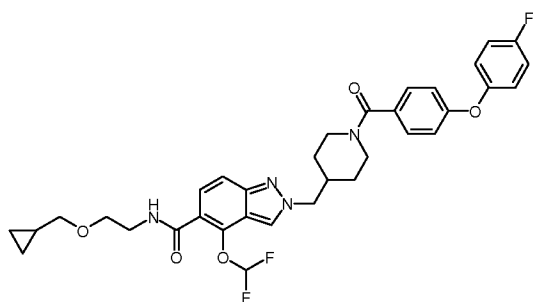
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.14 (2H), 0.42 (2H), 0.97 (1H), 1.07 (2H), 1.34 (9H), 1.39 (2H), 2.13 (1H), 2.56-2.72 (2H), 3.23 (2H), 3.37 (2H), 3.48 (2H), 3.87 (2H), 4.34 (2H), 7.15 (1H), 7.34 (1H), 7.55 (1H), 8.21 (1H), 8.50 (1H).

Beispiel 229b: N-[(2-Cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-(difluormethoxy)-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



- 5 In Analogie zu Beispiel 1a wurden aus 145 mg des in Beispiel 229a hergestellten Amids 127 mg der Titelverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

Beispiel 230: N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-(difluormethoxy)-2-({ 1-[4-(4-fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl } methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

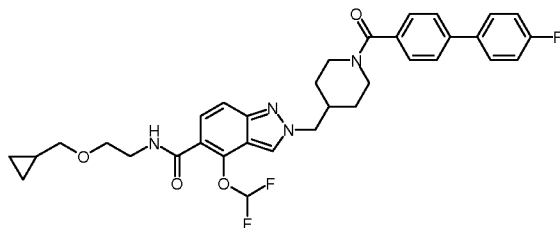


10

In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 127 mg der in Beispiel 229b hergestellten Verbindung und 64 mg 4-(4-Fluorphenoxy)benzoesäure 156 mg der Titelverbindung.

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.14 (2H), 0.42 (2H), 0.96 (1H), 1.10-1.54 (4H), 2.18-2.33 (1H), 2.71-3.02 (2H), 3.03-3.16 (1H), 3.22 (2H), 3.37 (2H), 3.47 (2H), 3.55-3.68 (1H), 4.37 (2H), 6.95 (2H), 7.10 (2H), 7.14 (1H), 7.22 (2H), 7.34 (3H), 7.55 (1H), 8.21 (1H), 8.51 (1H).
- 15

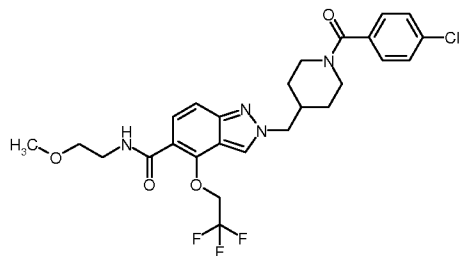
Beispiel 231: N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-(difluormethoxy)-2-({1-[(4'-fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 127 mg der in Beispiel 229b hergestellten Verbindung und
5 60 mg 4'-Fluorbiphenyl-4-carbonsäure 164 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.14 (2H), 0.42 (2H), 0.96 (1H), 1.14-1.60 (4H), 2.27 (1H), 2.70-3.04 (1H), 2.87 (1H), 3.03-3.15 (1H), 3.22 (2H), 3.37 (2H), 3.47 (2H), 3.60 (1H), 4.38 (2H), 7.14 (1H), 7.28 (2H), 7.34 (1H), 7.41 (2H), 7.55 (1H), 7.64-7.75 (4H), 8.21 (1H), 8.52 (1H).

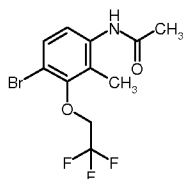
10 **Beispiel 232:** 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 109 mg der in Beispiel 232h hergestellten Verbindung und
46 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 113 mg der Titelverbindung.

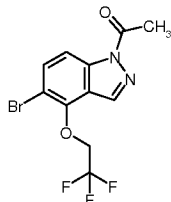
15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.12-1.61 (3H), 2.19-2.34 (1H), 2.67-3.07 (2H), 3.23 (3H), 3.33-3.56 (4H), 4.28-4.47 (3H), 4.95 (2H), 7.31-7.39 (3H), 7.40-7.50 (3H), 7.99 (1H), 8.65 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 232a: N-[4-Brom-2-methyl-3-(2,2,2-trifluorethoxy)phenyl]acetamid

5 In Analogie zu Beispiel 225a wurden aus 5.0 g 2-Methyl-3-(2,2,2-trifluorethoxy)anilin 6.13 g der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.07 (3H), 2.18 (3H), 4.55 (2H), 7.29 (1H), 7.45 (1H), 9.42 (1H).

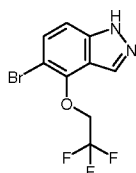
Beispiel 232b: 1-[5-Brom-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-indazol-1-yl]ethan-1-on

10

In Analogie zu Beispiel 212c wurden aus 6.13 g des in Beispiel 232a hergestellten Amids 5.08 g der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.69 (3H), 5.14 (2H), 7.80 (1H), 7.99 (1H), 8.64 (1H).

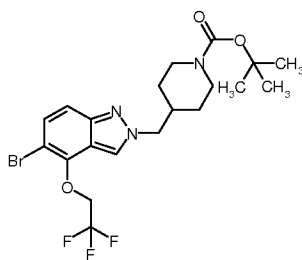
15 **Beispiel 232c:** 5-Brom-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-indazol



In Analogie zu Beispiel 212d wurden aus 5.08 g des in Beispiel 232b hergestellten Indazols 3.57 g der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 5.05 (2H), 7.24 (1H), 7.45 (1H), 8.26 (1H), 13.38 (1H).

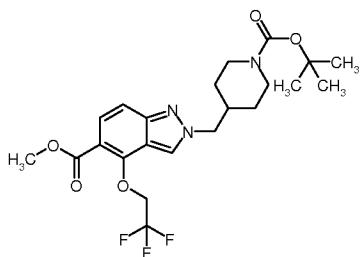
- 5 **Beispiel 232d:** tert-Butyl-4- $\{[5\text{-brom-4-(2,2,2\text{-trifluorethoxy})-2H-indazol-2-yl]methyl}\}$ piperidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 212e wurden aus 3.57 g des in Beispiel 232c hergestellten Indazols und 6.7 g tert-Butyl-4- $\{[(\text{tosyloxy})\text{methyl}]\}$ piperidin-1-carboxylat 1.77 g der Titelverbindung erhalten.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.16-1.31 (2H), 1.45 (9H), 1.54 (2H), 2.25 (1H), 2.68 (2H), 4.05-4.21 (2H), 4.27 (2H), 4.54 (2H), 7.35 (1H), 7.41 (1H), 7.91 (1H).

Beispiel 232e: Methyl-2- $\{[1\text{-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methyl}\}$ -4-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-2H-indazole-5-carboxylat

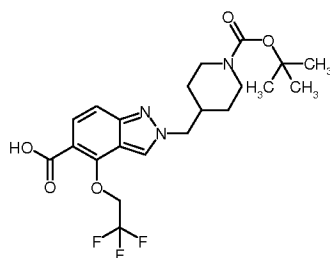


15

In Analogie zu Beispiel 1e wurden aus 590 mg des in Beispiel 232d hergestellten Bromids und 0.15 ml Methanol nach dreimaliger Durchführung 857 mg der Titelverbindung erhalten.

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.00-1.17 (2H), 1.34 (9H), 1.37-1.47 (2H), 2.13 (1H), 2.55-2.74 (2H), 3.79 (3H), 3.87 (2H), 4.32 (2H), 4.89 (2H), 7.39 (1H), 7.56 (1H), 8.67 (1H).

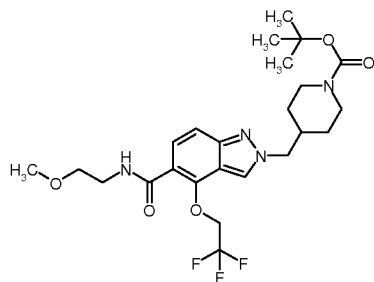
Beispiel 232f: 2-{[1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2H-indazole-5-carbonsäure



In Analogie zu Beispiel 1d wurden aus 854 mg des in Beispiel 232e hergestellten Esters 724 mg der Titelverbindung erhalten.

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.01-1.17 (2H), 1.34 (9H), 1.40 (2H), 2.13 (1H), 2.53-2.75 (2H), 3.87 (2H), 4.32 (2H), 4.84 (2H), 7.37 (1H), 7.58 (1H), 8.60 (1H), 12.74 (1H).

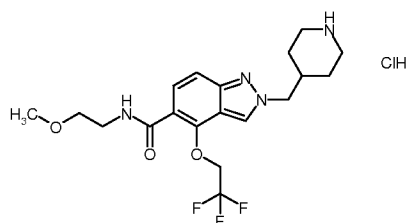
Beispiel 232g: tert-Butyl-4-({5-[N-(2-methoxyethyl)carbamoyl]-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2H-indazol-2-yl}methyl)piperidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 360 mg der in Beispiel 232f hergestellten Verbindung und 59 mg 2-Methoxyethylamin 386 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.98-1.18 (2H), 1.34 (9H), 1.43 (2H), 2.14 (1H), 2.65 (2H), 3.23 (3H), 3.35-3.47 (4H), 3.88 (2H), 4.30 (2H), 4.96 (2H), 7.35 (1H), 7.43 (1H), 7.99 (1H), 8.65 (1H).

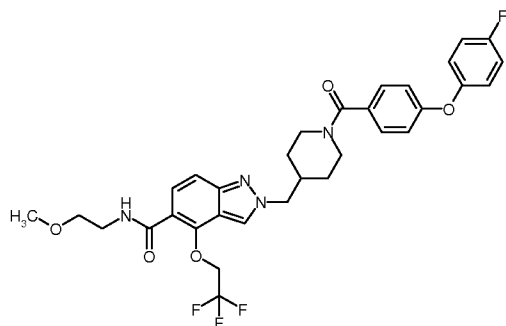
- 5 **Beispiel 232h:** N-(2-Methoxyethyl)-2-(4-piperidylmethyl)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a wurden aus 109 mg des in Beispiel 232g hergestellten Amids 113 mg der Titelverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

10

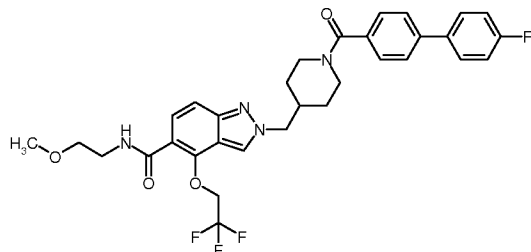
- Beispiel 233:** 2-({1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2H-indazol-5-carboxamid



- 15 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 109 mg der in Beispiel 232h hergestellten Verbindung und 56 mg 4-(4-Fluorphenoxy)benzoesäure 51 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.10-1.31 (1H), 1.48 (2H), 2.18-2.37 (1H), 2.69-3.04 (2H), 3.23 (3H), 3.37-3.48 (4H), 3.56-3.71 (1H), 4.33 (2H), 4.95 (2H), 6.95 (2H), 7.06-7.15 (2H), 7.18-7.27 (2H), 7.31-7.38 (3H), 7.40-7.47 (1H), 7.99 (1H), 8.66 (1H).

Beispiel 234: 2-({1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2H-indazol-5-carboxamid

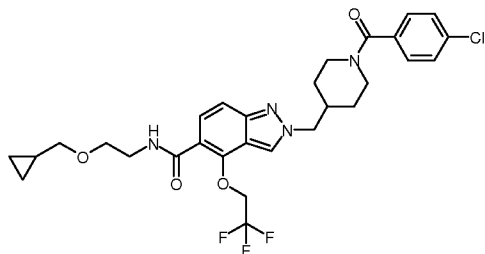


- 5 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 109 mg der in Beispiel 232h hergestellten Verbindung und 52 mg 4-(4-Fluorphenyl)benzoesäure 61 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.14-1.63 (3H), 2.19-2.37 (1H), 2.68-3.09 (2H), 3.23 (3H), 3.34-3.48 (4H), 3.62 (1H), 4.28-4.42 (2H), 4.96 (2H), 7.22-7.47 (6H), 7.64-7.76 (4H), 7.99 (1H), 8.66 (1H).

10

Beispiel 235: 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2H-indazol-5-carboxamid

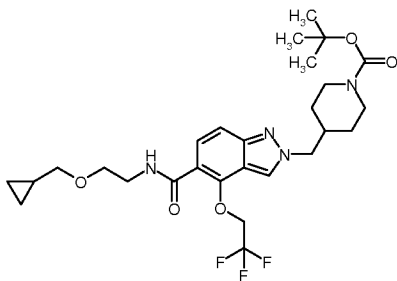


- 15 In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 122 mg der in Beispiel 235b hergestellten Verbindung und 48 mg 4-Chlorbenzoylchlorid 122 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.13 (2H), 0.41 (2H), 0.95 (1H), 1.11-1.62 (3H), 2.19-2.34 (1H), 2.73 (1H), 2.98 (1H), 3.21 (2H), 3.33-3.57 (5H), 4.33 (2H), 4.95 (2H), 7.31-7.51 (6H), 8.00 (1H), 8.65 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 235a: tert-Butyl-4-{[5-{N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]carbamoyl}-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2H-indazol-2-yl]methyl}piperidin-1-carboxylat



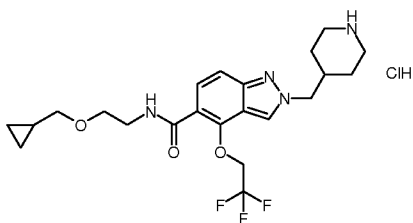
5

In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 360 mg der in Beispiel 232f hergestellten Verbindung und 119 mg 2-(Cyclopropylmethoxy)ethylamin 429 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.13 (2H), 0.42 (2H), 0.95 (1H), 1.08 (2H), 1.34 (9H), 1.41 (2H), 2.14 (1H), 3.22 (2H), 3.41 (2H), 3.48 (2H), 3.88 (2H), 4.30 (2H), 4.95 (2H), 7.35 (1H), 7.42 (1H), 8.00 (1H), 8.65 (1H).

10

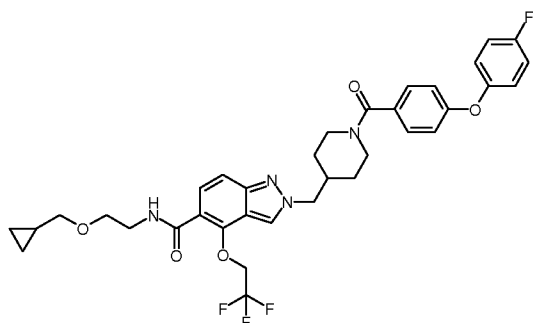
Beispiel 235b: N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-(4-piperidylmethyl)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a wurden aus 138 mg des in Beispiel 235a hergestellten Amids 122 mg der Titelverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

15

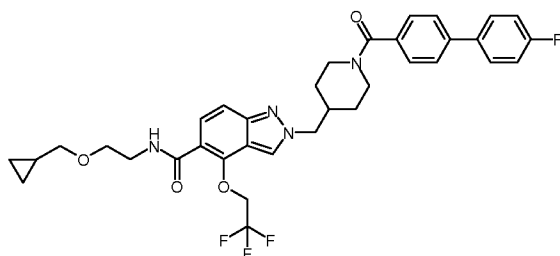
Beispiel 236: N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-({1-[4-(4-fluorophenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 122 mg der in Beispiel 235b hergestellten Verbindung und 58 mg 4-(4-Fluorphenoxy)benzoesäure 95 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.13 (2H), 0.41 (2H), 0.95 (1H), 1.09-1.60 (3H), 2.17-2.36 (1H), 2.68-3.06 (2H), 3.22 (2H), 3.34-3.76 (5H), 4.33 (2H), 4.95 (2H), 6.95 (2H), 7.06-7.14 (2H), 7.17-7.27 (2H), 7.30-7.38 (3H), 7.42 (1H), 7.99 (1H), 8.65 (1H).

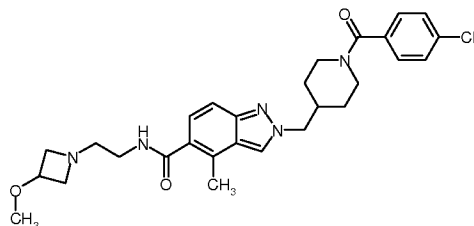
Beispiel 237: N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-({1-[(4'-fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl] piperidin-4-yl)methyl)-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 122 mg der in Beispiel 235b hergestellten Verbindung und 54 mg 4-(4-Fluorphenoxy)benzoesäure 98 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.12 (2H), 0.41 (2H), 0.95 (1H), 1.15-1.64 (3H), 2.21-2.36 (1H), 2.70-3.10 (2H), 3.21 (2H), 3.35-3.69 (5H), 4.35 (2H), 4.95 (2H), 7.22-7.46 (6H), 7.63-7.77 (4H), 7.99 (1H), 8.66 (1H).

Beispiel 238: 2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-N-[2-(3-methoxyazetidin-1-yl) ethyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



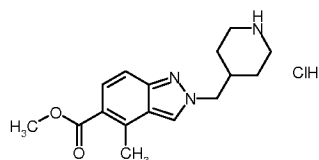
In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 120 mg der in Beispiel 238c hergestellten Verbindung und
 5 40 mg 2-(3-Methoxyazetidin-1-yl)ethylamin (hergestellt analog WO2006/104406) 33 mg der
 Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.83 (1H), 1.20-2.01 (4H), 2.38 (1H), 2.66 (3H), 2.69-3.09 (2H),
 3.31 (3H), 3.43 (2H), 3.56-3.90 (5H), 4.18-4.32 (3H), 4.43 (2H), 6.91 (1H), 7.30-7.41 (5H), 7.52
 (1H), 7.95 (1H).

10

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

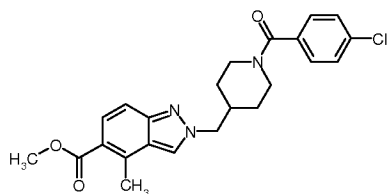
Beispiel 238a: Methyl-4-methyl-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxylat Hydrochlorid



15 In Analogie zu Beispiel 1a wurden aus 3.0 g des in Beispiel 1e hergestellten Esters 2.51 g der
 Titelverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

Beispiel 238b: Methyl-2-[[1-(4-chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxylat

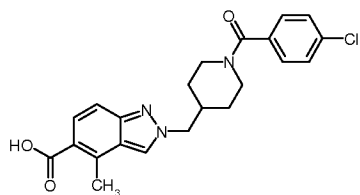
-233-



In Analogie zu Beispiel 55 erhielt man aus 2.5 g der in Beispiel 238a hergestellten Verbindung und 1.5 g 4-Chlorbenzoylchlorid 3.27 g der Titelverbindung.

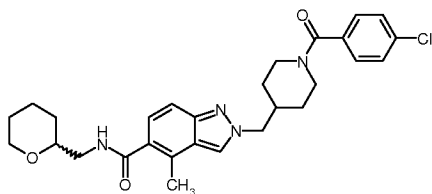
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.16-1.63 (4H), 2.21-2.33 (1H), 2.73 (4H), 2.90-3.05 (1H),
 5 3.44-3.55 (1H), 3.79 (3H), 4.32 (2H), 4.36-4.47 (1H), 7.36 (2H), 7.42 (1H), 7.46 (2H), 7.63 (1H),
 8.67 (1H).

Beispiel 238c: 2-([1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carbonsäure



10 In Analogie zu Beispiel 1d erhielt man aus 485 mg des in Beispiel 238b hergestellten Esters 470 mg der Titelverbindung.

Beispiel 239: (+/-)-2-([1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-4-methyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



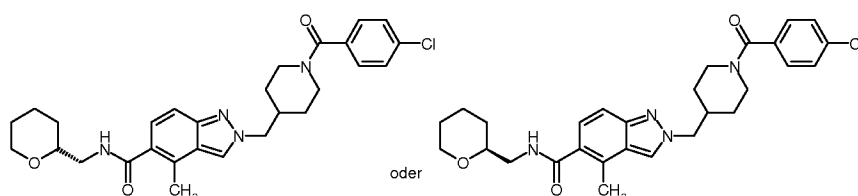
15

In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 300 mg der in Beispiel 238c hergestellten Verbindung und 92 mg 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethylamin Hydrochlorid 188 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.01-1.27 (3H), 1.29-1.64 (7H), 2.19-2.32 (1H), 2.48 (3H), 2.66-2.80 (1H), 2.89-3.00 (1H), 3.00-3.08 (1H), 3.16-3.25 (2H), 3.34-3.42 (1H), 3.43-3.55 (1H), 3.77-3.88 (1H), 4.31 (2H), 4.39 (1H), 7.14 (1H), 7.32-7.40 (2H), 7.46 (2H), 7.83 (1H), 8.09 (1H), 8.46 (1H).

5

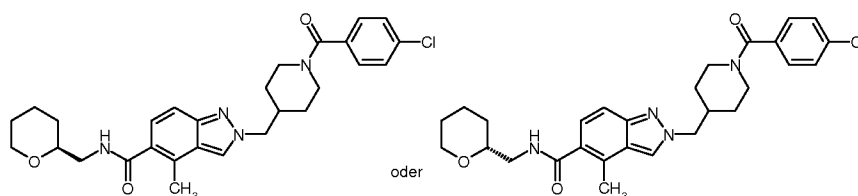
Beispiel 240: (R oder S)-2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-4-methyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



Aus 185 mg des unter Beispiel 239 hergestellten Racemats wurden durch Racemattrennung mittels präparativer chiraler HPLC (Methode B) 51 mg der Titelverbindung zusammen mit 53 mg des später eluierenden-Enantiomers (Beispiel 241) erhalten.

Analytische chirale HPLC: 7.02 min.

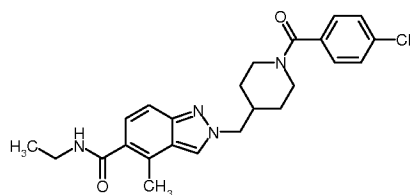
Beispiel 241: (S oder R)-2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-4-methyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



Aus 185 mg des unter Beispiel 239 hergestellten Racemats wurden durch Racemattrennung mittels präparativer chiraler HPLC (Methode B) 53 mg der Titelverbindung zusammen mit 51 mg des früher eluierenden-Enantiomers (Beispiel 240) erhalten.

Analytische chirale HPLC: 8.24 min.

Beispiel 242: 2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-N-ethyl-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

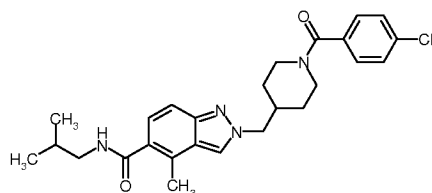


- 5 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 300 mg der in Beispiel 238c hergestellten Verbindung und 43 mg Ethylamin 2M in THF 85 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.08 (3H), 1.16-1.60 (4H), 2.20-2.33 (1H), 2.48 (3H), 2.63-3.07 (2H), 3.22 (2H), 3.48 (1H), 4.24-4.46 (3H), 7.14 (1H), 7.31-7.42 (3H), 7.46 (2H), 8.08 (1H), 8.46 (1H).

10

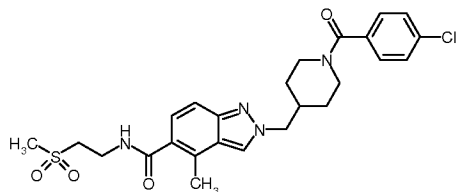
Beispiel 243: 2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-N-isobutyl-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



- 15 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 300 mg der in Beispiel 238c hergestellten Verbindung und 69 mg Isobutylamin 92 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.85-0.90 (6H), 1.13-1.57 (4H), 1.75-1.83 (1H), 2.21-2.34 (1H), 2.49 (3H), 3.03 (4H), 3.48 (1H), 4.27-4.45 (3H), 7.14 (1H), 7.31-7.41 (3H), 7.46 (2H), 8.11 (1H), 8.47 (1H).

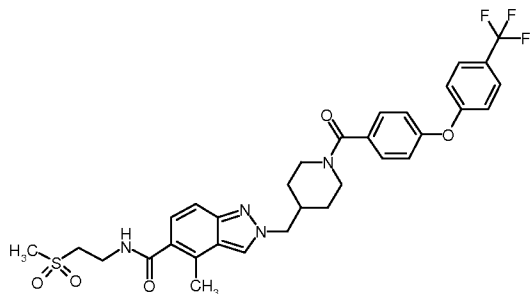
Beispiel 244: 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-mesyloethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 300 mg der in Beispiel 238c hergestellten Verbindung und
5 151 mg 2-Mesyloethylamin Hydrochlorid 132 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.19-1.62 (4H), 2.24-2.36 (1H), 2.54 (3H), 2.70-3.05 (2H), 3.05 (3H), 3.38 (2H), 3.52 (1H), 3.65 (2H), 4.30-4.49 (3H), 7.22 (1H), 7.38 (2H), 7.42 (1H), 7.49 (2H), 8.33 (1H), 8.52 (1H).

10 **Beispiel 245:** N-(2-Mesyloethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy] benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid

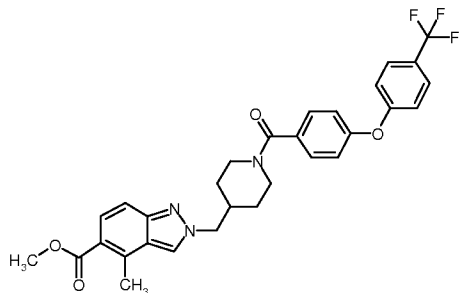


In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 137 mg der in Beispiel 245b hergestellten Verbindung und
41 mg 2-Mesyloethylamin Hydrochlorid 67 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.15-1.62 (4H), 2.22-2.33 (1H), 2.50 (3H), 2.68-3.01 (2H), 3.02 (2H), 3.35 (1H), 3.52-3.69 (3H), 4.28-4.47 (2H), 7.12 (1H), 7.15-7.22 (2H), 7.37-7.44 (2H), 7.73 (1H), 8.32 (1H), 8.50 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 245a: Methyl-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxylat

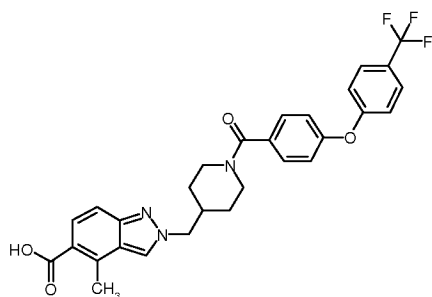


- 5 In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 3.76 g der in Beispiel 238a hergestellten Verbindung und 3.28 g 4-[4-(Trifluormethyl)phenoxy]benzoesäure 2.73 g der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.25 (2H), 1.35-1.70 (2H), 2.20-2.37 (1H), 2.65-2.70 (3H), 2.75-3.10 (2H), 3.52-3.72 (1H), 3.82 (4H), 4.36 (2H), 7.14 (2H), 7.20 (2H), 7.39-7.48 (3H), 7.66 (1H), 7.75 (2H), 8.70 (1H).

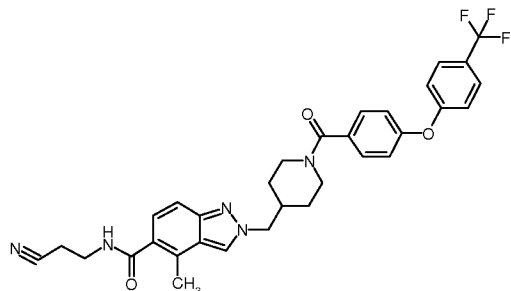
10

Beispiel 245b: 4-Methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carbonsäure



- 15 In Analogie zu Beispiel 1d erhielt man aus 2.73 g des in Beispiel 245a hergestellten Esters 1.1 g der Titelverbindung.

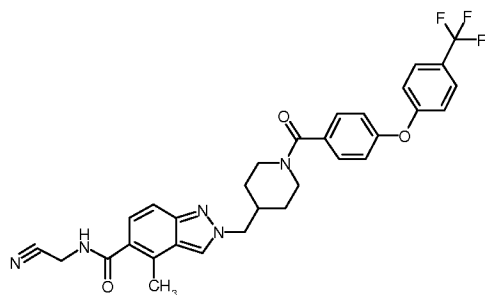
Beispiel 246: N-(2-Cyanethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl} piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 137 mg der in Beispiel 245b hergestellten Verbindung und 18 mg 3-Aminopropanitril 144 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.13-1.58 (4H), 2.21-2.33 (1H), 2.52 (3H), 2.75 (2H), 2.80-3.16 (2H), 3.44 (2H), 3.59 (1H), 4.27-4.50 (3H), 7.12 (2H), 7.15-7.21 (3H), 7.37-7.44 (3H), 7.73 (2H), 8.46 (1H), 8.51 (1H)

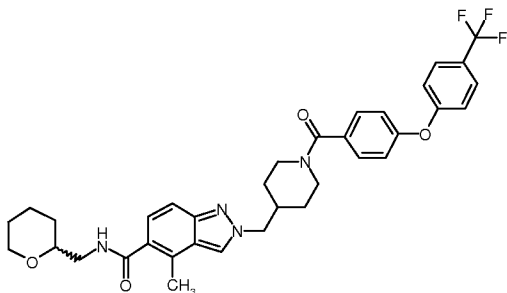
Beispiel 247: N-(Cyanmethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl} piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 137 mg der in Beispiel 245b hergestellten Verbindung und 24 mg 2-Aminoacetonitril Hydrochlorid 125 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.16-1.60 (4H), 2.23-2.34 (1H), 2.53 (3H), 2.69-3.06 (2H), 3.59 (1H), 4.26 (2H), 4.29-4.50 (3H), 7.08-7.23 (5H), 7.38-7.46 (3H), 7.73 (2H), 8.54 (1H), 8.83 (1H).

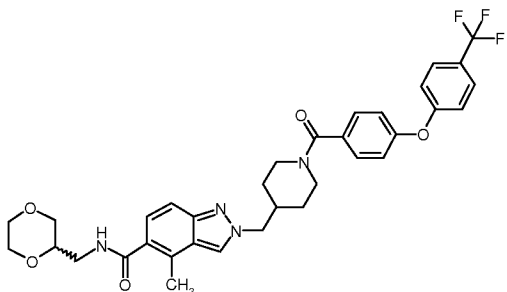
Beispiel 248: (+/-)-4-Methyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 254 mg der in Beispiel 245b hergestellten Verbindung und 72 mg 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethylamin 231 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.01-1.66 (10H), 2.24-2.32 (1H), 2.70-3.15 (4H), 3.21 (3H), 3.34-3.43 (1H), 3.54-3.64 (1H), 3.76-3.89 (2H), 4.32 (3H), 7.09-7.21 (5H), 7.35-7.44 (3H), 7.73 (2H), 8.09 (1H), 8.47 (1H).

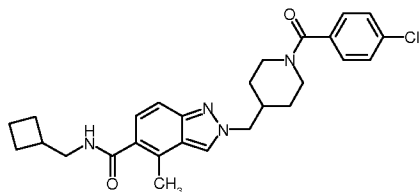
Beispiel 249: (+/-)-N-(1,4-Dioxan-2-ylmethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 254 mg der in Beispiel 245b hergestellten Verbindung und 73 mg 1,4-Dioxan-2-ylmethylamin 280 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.13-1.61 (4H), 2.23-2.32 (1H), 2.49 (3H), 2.75 (1H), 2.94-3.27 (4H), 3.38-3.77 (8H), 4.32 (2H), 7.09-7.21 (5H), 7.36-7.44 (3H), 7.73 (2H), 8.16 (1H), 8.48 (1H).

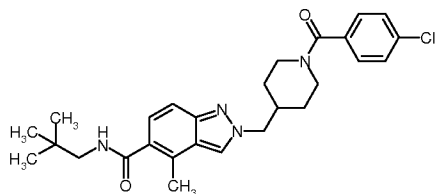
Beispiel 250: 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(cyclobutylmethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 300 mg der in Beispiel 238c hergestellten Verbindung und
5 115 mg Cyclobutylmethylamin Hydrochlorid 79 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.16-1.58 (4H), 1.64-1.86 (4H), 1.90-2.01 (2H), 2.19-2.32 (1H), 2.48 (3H), 2.50 (1H), 2.66-3.05 (2H), 3.19-3.25 (2H), 3.48 (1H), 4.27-4.47 (3H), 7.12 (1H), 7.31-7.40 (3H), 7.46 (2H), 8.09 (1H), 8.46 (1H).

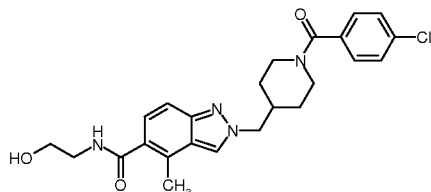
10 **Beispiel 251:** 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2,2-dimethylpropyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 300 mg der in Beispiel 238c hergestellten Verbindung und
83 mg 2,2-Dimethylpropan-1-amin 108 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.91 (9H), 1.17-1.63 (4H), 2.24-2.36 (1H), 2.52 (3H), 2.70-3.04 (2H), 3.07 (2H), 3.52 (1H), 4.30-4.50 (3H), 7.17 (1H), 7.38 (2H), 7.42 (1H), 7.49 (2H), 8.07 (1H), 8.49 (1H).

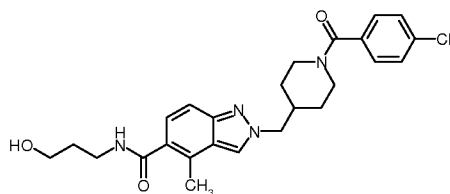
Beispiel 252: 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 370 mg der in Beispiel 238c hergestellten Verbindung und
5 54 mg 2-Aminoethanol 84 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.14-1.64 (4H), 2.24-2.35 (1H), 2.53 (3H), 2.69-3.09 (2H), 3.30 (2H), 3.43-3.58 (3H), 4.27-4.50 (3H), 4.67 (1H), 7.20 (1H), 7.35-7.43 (3H), 7.49 (2H), 8.02 (1H), 8.49 (1H).

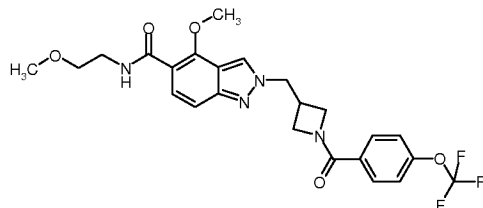
10 **Beispiel 253:** 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(3-hydroxypropyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 370 mg der in Beispiel 238c hergestellten Verbindung und
66 mg 3-Aminopropan-1-ol 95 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.17-1.60 (4H), 1.66 (2H), 2.22-2.35 (1H), 2.53 (3H), 2.70-3.09 (2H), 3.27 (2H), 3.47 (2H), 3.47-3.67 (1H), 4.34 (2H), 4.41 (1H), 4.45 (1H), 7.17 (1H), 7.35-7.43 (3H), 7.49 (2H), 8.07 (1H), 8.49 (1H).

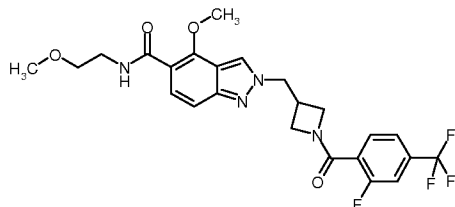
Beispiel 254: 4-Methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2-({ 1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 214c hergestellten Verbindung und 97 mg 4-(Trifluormethoxy)benzoesäure in DMF 90 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.24 - 3.29 (1H), 3.29 - 3.32 (3H), 3.43 - 3.51 (4H), 3.91 - 4.04 (1H), 4.10 - 4.18 (1H), 4.20 (3H), 4.22 - 4.29 (1H), 4.44 (1H), 4.70 (2H), 7.24 (1H), 7.37 - 7.51 (2H), 7.66 (1H), 7.70 - 7.80 (2H), 8.22 (1H), 8.91 (1H).

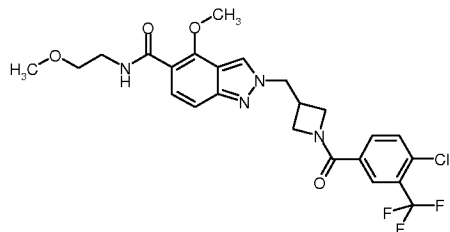
Beispiel 255: 2-({ 1-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 214c hergestellten Verbindung und 98 mg 2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoesäure in DMF 40 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.30 (4H), 3.44 - 3.50 (4H), 3.94 - 4.04 (2H), 4.15 (2H), 4.20 (3H), 4.70 (2H), 7.24 (1H), 7.60 - 7.75 (3H), 7.78 - 7.89 (1H), 8.16 - 8.27 (1H), 8.90 (1H).

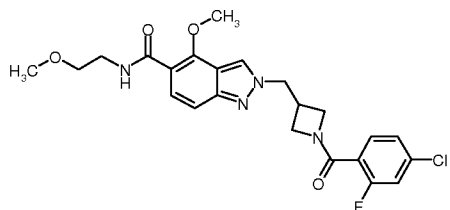
Beispiel 256: 2-({1-[4-Chlor-3-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 214c hergestellten Verbindung und 106 mg 4-Chlor-3-(trifluormethyl)benzoesäure in DMF 40 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3.30 (4H), 3.43 - 3.53 (4H), 3.95 - 4.05 (1H), 4.20 (4H), 4.23 - 4.31 (1H), 4.47 (1H), 4.71 (2H), 7.23 (1H), 7.67 (1H), 7.78 - 7.85 (1H), 7.86 - 7.93 (1H), 7.96 (1H), 8.22 (1H), 8.90 (1H).

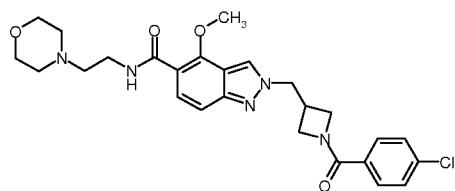
Beispiel 257: 2-([1-(4-Chlor-2-fluorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl)-4-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1 erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 214c hergestellten Verbindung und 82 mg 4-Chlor-2-fluorbenzoesäure in DMF 20 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3.30 (4H), 3.42 - 3.51 (4H), 3.98 (2H), 4.14 (2H), 4.20 (3H), 4.69 (2H), 7.24 (1H), 7.38 (1H), 7.48 (1H), 7.56 (1H), 7.66 (1H), 8.15 - 8.30 (1H), 8.90 (1H).

Beispiel 258: 2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl]-4-methoxy-N-(2-morpholinoethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

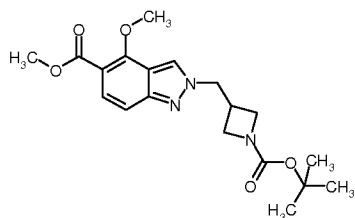


In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 66 mg der in Beispiel 258d hergestellten Verbindung und 32 mg 2-Morpholinoethylamin in DMF 67 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 2.44 (4H), 3.21 - 3.36 (3H), 3.42 (2H), 3.61 (4H), 3.88 - 4.04 (1H), 4.07 - 4.18 (1H), 4.23 (4H), 4.35 - 4.50 (1H), 4.70 (2H), 7.25 (1H), 7.41 - 7.56 (2H), 7.59 - 7.66 (2H), 7.70 (1H), 8.32 (1H), 8.91 (1H).

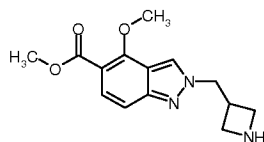
10 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 258a: Methyl-2-[[1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl]methyl]-4-methoxy-2H-indazol-5-carboxylat



15 In Analogie zu Beispiel 1e erhielt man aus 750 mg der in Beispiel 214a hergestellten Verbindung und 546 mg Methanol 448 mg der Titelverbindung.

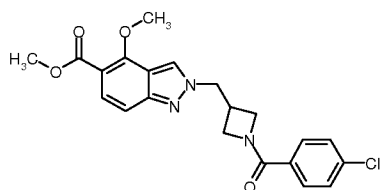
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.27 - 1.44 (9H), 3.01 - 3.22 (1H), 3.78 (5H), 3.85 - 3.99 (2H), 4.14 (3H), 4.64 (2H), 7.24 (1H), 7.51 (1H), 8.94 (1H).

Beispiel 258b: Methyl-2-(azetidin-3-ylmethyl)-4-methoxy-2H-indazol-5-carboxylat

800 mg 258a wurden in 40 ml Aceton vorgelegt, mit 40 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, bis zum vollständigen Umsatz gerührt und zur Trockne eingengt. Ausbeute: 414 mg der
5 Titelverbindung.

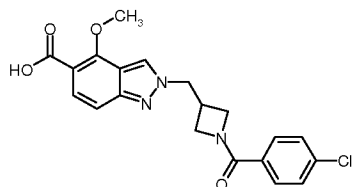
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3.39 (1H), 3.79 (3H), 3.84 - 3.95 (2H), 3.96 - 4.07 (2H), 4.15 (3H), 4.72 (2H), 7.25 (1H), 7.52 (1H), 8.92 (1H).

Beispiel 258c: Methyl-2-{[1-(4-chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-4-methoxy-2H-indazol-5-
10 carboxylat



404 mg 258b wurden in 30 ml DCM bei 0°C vorgelegt, mit 0.21 ml 4-Chlorbenzoylchlorid und 0.75 ml N-Ethyl-diisopropylamin versetzt und bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung
15 versetzt, mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Dies ergab 608 mg der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

Beispiel 258d: 2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl]-4-methoxy-2H-indazol-5-carbonsäure

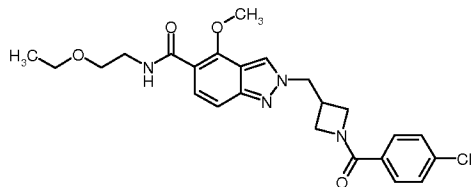


550 mg 258c wurden in 20 ml Ethanol vorgelegt, mit 20 ml 2N Natriumhydroxid versetzt und bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit 1N Salzsäure auf einen pH von 3 eingestellt, mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einem Hexan/ Ethylacetat Gradienten: 213 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3.27 (1H), 3.97 (1H), 4.07 - 4.17 (4H), 4.24 (1H), 4.42 (1H), 4.70 (2H), 7.22 (1H), 7.46 - 7.57 (3H), 7.59 - 7.68 (2H), 8.88 (1H), 12.61 (m, 1H).

10

Beispiel 259: 2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl]-N-(2-ethoxyethyl)-4-methoxy-2H-indazol-5-carboxamid

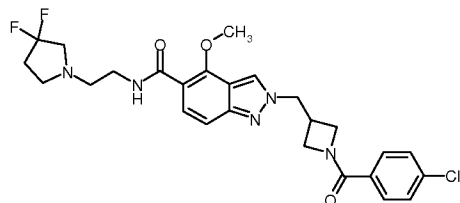


In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 66 mg der in Beispiel 258d hergestellten Verbindung und 22 mg 2-Ethoxyethylamin in DMF 30 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.07 - 1.21 (3H), 3.30 (1H), 3.40 - 3.57 (6H), 3.90 - 4.02 (1H), 4.08 - 4.17 (1H), 4.21 (4H), 4.34 - 4.48 (1H), 4.70 (2H), 7.24 (1H), 7.45 - 7.57 (2H), 7.60 - 7.74 (3H), 8.24 (1H), 8.91 (1H).

20

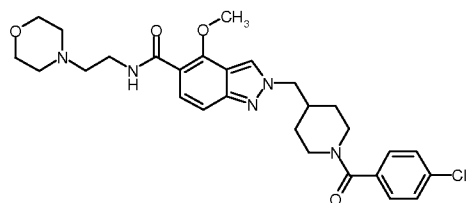
Beispiel 260: 2-{{[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-N-[2-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)ethyl]-4-methoxy-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 66 mg der in Beispiel 258d hergestellten
5 Verbindung und 37 mg 2-(3,3-Difluorpyrrolidin-1-yl)ethylamin in DMF 58 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2.27 (2H), 2.64 (2H), 2.77 (2H), 2.96 (2H), 3.22 - 3.30 (1H), 3.41 (2H), 3.92 - 4.01 (1H), 4.11 (1H), 4.19 (4H), 4.35 - 4.48 (1H), 4.70 (2H), 7.24 (1H), 7.51 (2H), 7.57 - 7.75 (3H), 8.32 (1H), 8.90 (1H).

10 **Beispiel 261:** 2-{{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-methoxy-N-(2-morpholinoethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

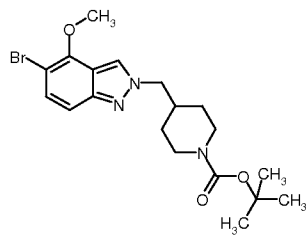


In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 261e hergestellten
Verbindung und 46 mg 2-Morpholinoethylamin in DMF 77 mg der Titelverbindung.

15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.11 - 1.33 (2H), 1.35 - 1.75 (2H), 2.18 - 2.39 (1H), 2.65 - 2.88 (2H), 2.90 - 3.23 (3H), 3.41 - 3.82 (8H), 3.84 - 4.12 (2H), 4.24 (3H), 4.35 (3H), 7.26 (1H), 7.33 - 7.44 (2H), 7.46 - 7.58 (2H), 7.69 (1H), 8.27 - 8.52 (1H), 8.87 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

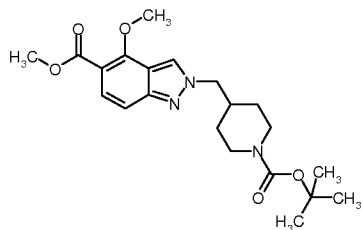
Beispiel 261a: tert-Butyl-4-[(5-brom-4-methoxy-2H-indazol-2-yl)methyl]piperidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1c erhielt man aus 9.65 g 5-Brom-4-methoxy-1H-indazol und 23.55 g tert-Butyl-4-[(tosyloxy)methyl]piperidin-1-carboxylat 5.57 g der Titelverbindung.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, Chloroform-d): δ [ppm]= 1.16 - 1.31 (2H), 1.39 - 1.49 (9H), 1.52 - 1.64 (2H), 2.16 - 2.36 (1H), 2.56 - 2.80 (2H), 4.11 (5H), 4.26 (2H), 7.28 - 7.33 (1H), 7.34 - 7.39 (1H), 7.99 (1H).

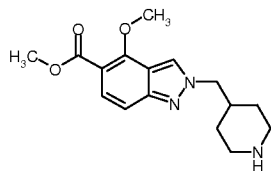
Beispiel 261b: Methyl-2-[[1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methyl]-4-methoxy-2H-indazol-5-carboxylat



10

In Analogie zu Beispiel 1e erhielt man aus 2.4 g der in Beispiel 261a hergestellten Verbindung und 1.63 g Methanol 1.1 g der Titelverbindung.

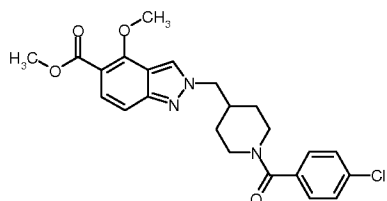
Beispiel 261c: Methyl-4-methoxy-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxylat



15

In Analogie zu Beispiel 258b erhielt man aus 1.1 g der in Beispiel 261b hergestellten Verbindung 1.1 g der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe umgesetzt wurde.

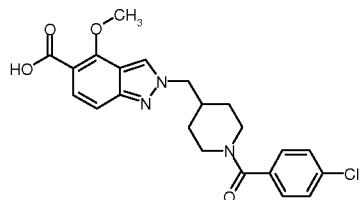
Beispiel 261d: Methyl-2-{[1-(4-chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-methoxy-2H-indazol-5-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 258c erhielt man aus 1.1 g der in Beispiel 261c hergestellten Verbindung und 762 mg 4-Chlorbenzoylchlorid nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einem Hexan/ Ethylacetat Gradienten 980 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.24 (2H), 1.36 - 1.76 (2H), 2.18 - 2.40 (1H), 2.65 - 2.88 (1H), 2.91 - 3.12 (1H), 3.42 - 3.67 (1H), 3.78 (3H), 4.05 - 4.21 (3H), 4.35 (3H), 7.24 (1H), 7.34 - 7.43 (2H), 7.45 - 7.56 (3H), 8.86 (1H).

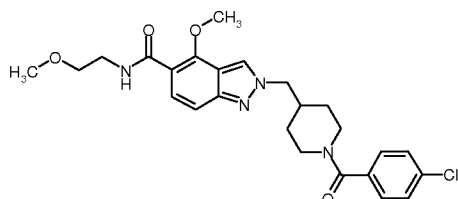
Beispiel 261e: 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-methoxy-2H-indazol-5-carbonsäure



In Analogie zu Beispiel 258d erhielt man aus 980 mg der in Beispiel 261d hergestellten Verbindung 547 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.12 - 1.35 (2H), 1.35 - 1.73 (2H), 2.21 - 2.40 (1H), 2.63 - 3.12 (2H), 3.14 - 3.70 (3H), 4.34 (3H), 5.76 (s, 1H), 7.21 (1H), 7.32 - 7.45 (2H), 7.46 - 7.58 (3H), 8.76 (1H).

Beispiel 262: 2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-4-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

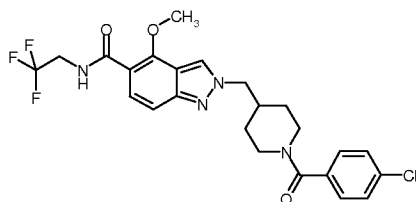


- 5 In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 261e hergestellten Verbindung und 26 mg 2-Methoxyethylamin in DMF 50 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.11 - 1.35 (2H), 1.35 - 1.72 (2H), 2.21 - 2.39 (1H), 2.69 - 2.88 (1H), 2.92 - 3.11 (1H), 3.30 (s, 3H), 3.38 - 3.64 (5H), 4.20 (3H), 4.34 (3H), 7.25 (1H), 7.34 - 7.43 (2H), 7.45 - 7.57 (2H), 7.66 (1H), 8.22 (1H), 8.83 (1H).

10

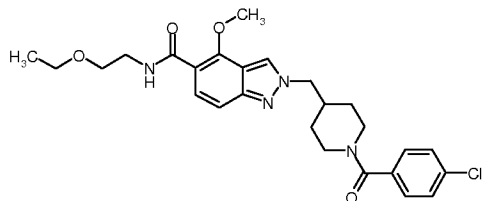
Beispiel 263: 2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-4-methoxy-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



- 15 In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 261e hergestellten Verbindung und 35 mg 2,2,2-Trifluorethylamin in DMF 68 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.09 - 1.35 (2H), 1.37 - 1.75 (2H), 2.21 - 2.41 (1H), 2.69 - 2.88 (1H), 2.92 - 3.19 (1H), 3.42 - 3.69 (1H), 4.13 (2H), 4.23 (3H), 4.35 (3H), 7.26 (1H), 7.34 - 7.45 (2H), 7.46 - 7.55 (2H), 7.61 (1H), 8.59 (1H), 8.88 (1H).

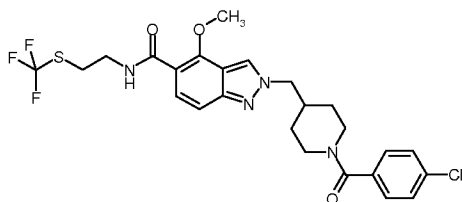
Beispiel 264: 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-ethoxyethyl)-4-methoxy-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 261e hergestellten Verbindung und 31 mg 2-Ethoxyethylamin in DMF 60 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.14 (3H), 1.19 - 1.35 (2H), 1.37 - 1.72 (2H), 2.23 - 2.43 (1H), 2.68 - 2.88 (1H), 2.91 - 3.15 (1H), 3.41 - 3.56 (m, 7H), 4.20 (3H), 4.34 (3H), 7.25 (1H), 7.33 - 7.45 (2H), 7.46 - 7.55 (2H), 7.67 (1H), 8.23 (1H), 8.83 (1H).

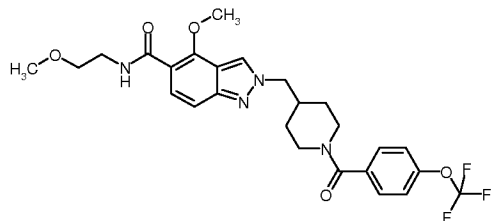
Beispiel 265: 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-methoxy-N-{2-[(trifluormethyl)sulfanyl]ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 261e hergestellten Verbindung und 51 mg 2-[(Trifluormethyl)sulfanyl]ethylamin in DMF 68 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.14 - 1.35 (2H), 1.36 - 1.72 (2H), 2.18 - 2.40 (1H), 2.66 - 2.87 (1H), 2.91 - 3.11 (1H), 3.21 (2H), 3.42 - 3.70 (3H), 4.22 (3H), 4.34 (3H), 7.24 (1H), 7.32 - 7.45 (2H), 7.46 - 7.55 (2H), 7.64 (1H), 8.45 (1H), 8.85 (1H).

Beispiel 266: 4-Methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

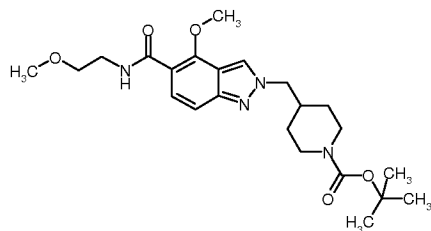


In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 266b hergestellten Verbindung und 89 mg 4-(Trifluormethoxy)benzoesäure in DMF 84 mg der Titelverbindung.

LC-MS: $R_t = 1.16$ min, MS (ES⁺): $m/z = 435$ (M+H)⁺.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

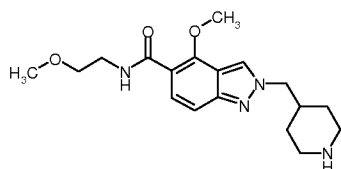
Beispiel 266a: tert-Butyl-4-({4-methoxy-5-[N-(2-methoxyethyl)carbamoyl]-2H-indazol-2-yl)methyl)piperidin-1-carboxylat



3 g Verbindung 261a, 1.59 g 2-Methoxyethylamin, 1.87 g Molybdän-hexacarbonyl, 204 mg Tri-tert-butylphosphin Tetrafluorborat und 316 mg Palladium(II)-acetat wurden vorgelegt und mit 100 ml 1,4-Dioxan suspendiert. Dann wurden 2.25 g Natriumcarbonat und wenige Tropfen Wasser hinzugegeben und 25 min bei 140°C und 150 Watt in der Mikrowelle gerührt. Das Reaktionsgemisch eingengt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung eines Hexan/Ethylacetat/ Methanol Gradienten gereinigt. Ausbeute: 1.3 g der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.99 - 1.22 (2H), 1.29 - 1.55 (11H), 2.03 - 2.33 (1H), 2.60 - 2.83 (2H), 3.28 - 3.31 (3H), 3.43 - 3.52 (4H), 3.82 - 4.03 (2H), 4.20 (3H), 4.31 (2H), 7.25 (1H), 7.66 (1H), 8.21 (1H), 8.82 (1H).

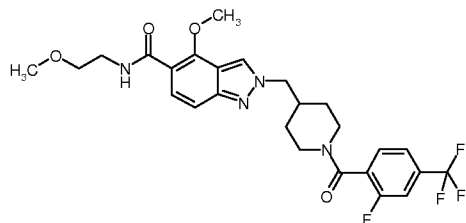
5 **Beispiel 266b:** 4-Methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 258b erhielt man aus 1.3 g der in Beispiel 266a hergestellten Verbindung 1.48 g Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Umsetzungen eingesetzt wurde.

10

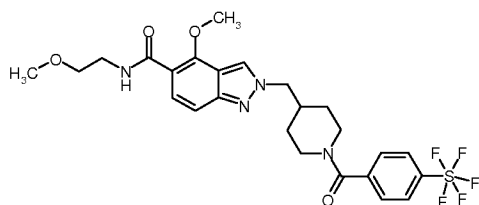
Beispiel 267: 2-({ 1-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-4-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



15 In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 266b hergestellten Verbindung und 90 mg 2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoesäure in DMF 20 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.05 - 1.36 (2H), 1.39 - 1.53 (1H), 1.56 - 1.72 (1H), 2.21 - 2.40 (1H), 2.75 - 2.90 (1H), 2.92 - 3.15 (1H), 3.27 - 3.35 (4H), 3.44 - 3.53 (4H), 4.20 (3H), 4.27 - 4.43 (2H), 4.44 - 4.58 (1H), 7.25 (1H), 7.54 - 7.74 (3H), 7.81 (1H), 8.20 (1H), 8.83 (1H).

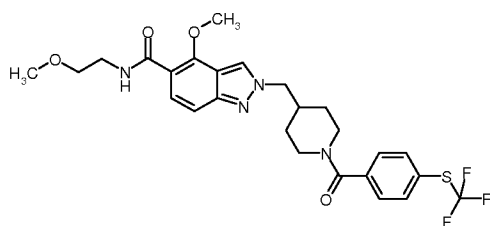
Beispiel 268: 4-Methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2-({1-[4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl}-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 266b hergestellten Verbindung und 107 mg 4-(Pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoesäure in DMF 39 mg der Titelverbindung.

LC-MS: $R_t = 1.18$ min, MS (ES⁺): $m/z = 577$ (M+H)⁺.

Beispiel 269: 4-Methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



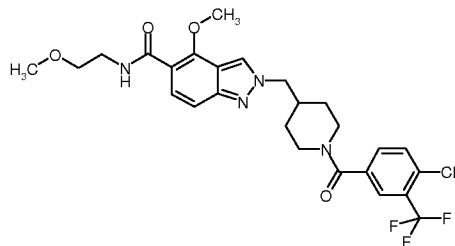
10

In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 266b hergestellten Verbindung und 96 mg 4-[(Trifluormethyl)sulfanyl]benzoesäure in DMF 25 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.09 - 1.37 (2H), 1.38 - 1.72 (2H), 2.23 - 2.39 (1H), 2.70 - 2.93 (1H), 2.95 - 3.16 (1H), 3.30 (3H), 3.40 - 3.55 (5H), 4.20 (3H), 4.35 (d, 3H), 7.25 (1H), 7.46 - 7.58 (2H), 7.66 (1H), 7.78 (2H), 8.20 (1H), 8.82 (1H).

15

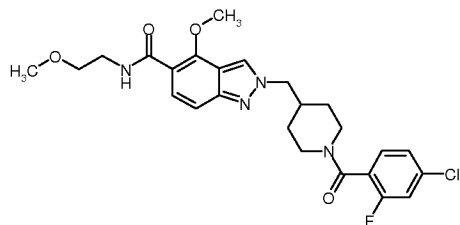
Beispiel 270: 2-({1-[4-Chlor-3-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 266b hergestellten Verbindung und 97 mg 4-Chlor-3-(trifluormethyl)benzoesäure in DMF 27 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.15 - 1.37 (2H), 1.38 - 1.73 (2H), 2.14 - 2.41 (1H), 2.70 - 2.88 (1H), 2.95 - 3.18 (1H), 3.30 (3H), 3.39 - 3.62 (5H), 4.20 (3H), 4.35 (3H), 7.25 (1H), 7.59 - 7.73 (2H), 7.75 - 7.86 (2H), 8.20 (1H), 8.82 (1H).

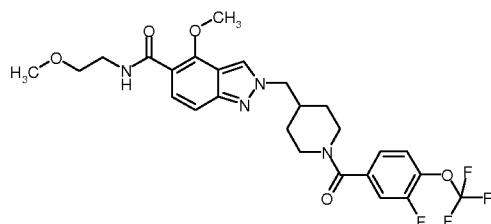
Beispiel 271: 2-([1-(4-Chlor-2-fluorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-4-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 266b hergestellten Verbindung und 75 mg 4-Chlor-2-fluorbenzoesäure in DMF 17 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.08 - 1.33 (2H), 1.37 - 1.52 (1H), 1.53 - 1.70 (1H), 2.20 - 2.42 (1H), 2.72 - 2.88 (1H), 2.94 - 3.12 (1H), 3.30 (3H), 3.37 (1H), 3.43 - 3.51 (4H), 4.20 (3H), 4.34 (2H), 4.42 - 4.55 (1H), 7.25 (1H), 7.31 - 7.48 (2H), 7.55 (1H), 7.66 (1H), 8.20 (1H), 8.83 (1H).

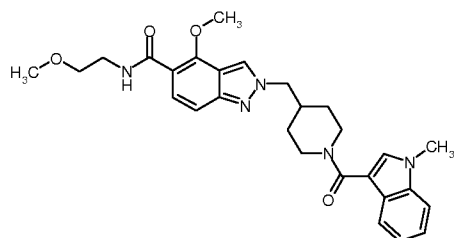
Beispiel 272: 2-({1-[3-Fluor-4-(trifluormethoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 266b hergestellten Verbindung und 97 mg 3-Fluor-4-(trifluormethoxy)benzoesäure in DMF 12 mg der Titelverbindung.

LC-MS: $R_t = 1.18$ min, MS (ES⁺): $m/z = 553$ (M+H)⁺.

Beispiel 273: 4-Methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2-({1-[(1-methyl-1H-indol-3-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



10

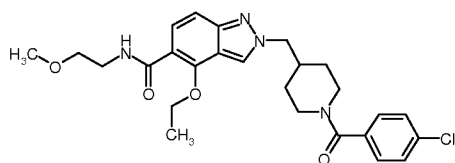
In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg der in Beispiel 266b hergestellten Verbindung und 76 mg 1-Methyl-1H-indol-3-carbonsäure in DMF 19 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.11 - 1.40 (2H), 1.54 (2H), 2.18 - 2.42 (1H), 2.93 (2H), 3.30 (3H), 3.40 - 3.45 (4H), 3.70 - 3.91 (3H), 4.12 - 4.48 (7H), 7.00 - 7.34 (3H), 7.48 (1H), 7.66 (3H), 8.22 (1H), 8.84 (1H).

15

-257-

Beispiel 274: 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-ethoxy-N-(2-methoxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

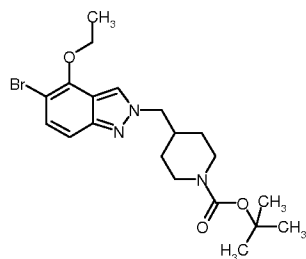


In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 110 mg der in Beispiel 274c hergestellten
5 Verbindung und 72 mg 4-Chlorbenzoesäure in DMF 47 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.10 - 1.33 (2H), 1.44 (5H), 2.20 - 2.39 (1H), 2.68 - 2.85 (1H), 2.92 - 3.12 (1H), 3.32 (7H), 3.51 - 3.62 (1H), 4.20 - 4.59 (5H), 7.26 (1H), 7.33 - 7.44 (2H), 7.47 - 7.55 (2H), 7.70 (1H), 8.30 (1H), 8.79 (1H).

10 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

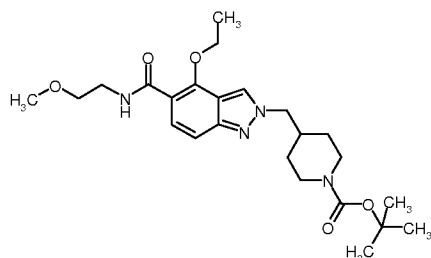
Beispiel 274a: tert-Butyl-4-[(5-brom-4-ethoxy-2H-indazol-2-yl)methyl]piperidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 74c erhielt man aus 484 mg 5-Brom-4-ethoxy-1H-indazol und 1.11 g tert-
15 Butyl-4-[(5-brom-4-ethoxy-2H-indazol-2-yl)methyl]piperidin-1-carboxylat 285 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, Chloroform- d): δ [ppm]= 1.13 - 1.34 (2H), 1.46 (9H), 1.49 (3H), 1.56 - 1.63 (2H), 2.16 - 2.37 (1H), 2.54 - 2.80 (2H), 4.02 - 4.21 (2H), 4.26 (2H), 4.33 (2H), 7.28 - 7.43 (2H), 7.93 (1H).

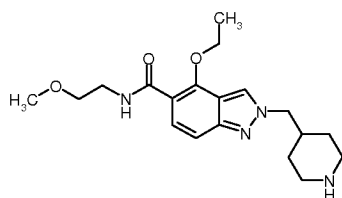
Beispiel 274b: tert-Butyl-4-({ 4-ethoxy-5-[N-(2-methoxyethyl)carbamoyl]-2H-indazol-2-yl)methyl)piperidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 266a erhielt man aus 285 mg der in Beispiel 274a hergestellten Verbindung und 146 mg 2-Methoxyethylamin 235 mg der Titelverbindung.

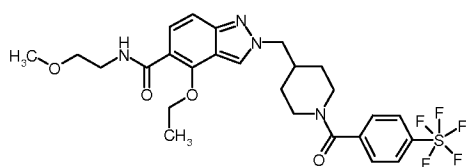
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.97 - 1.22 (2H), 1.29 - 1.56 (14H), 2.06 - 2.31 (1H), 2.59 - 2.86 (2H), 3.33 (3H), 3.49 (4H), 3.80 - 4.02 (2H), 4.30 (2H), 4.51 (2H), 7.26 (1H), 7.71 (1H), 8.31 (1H), 8.79 (1H).

10 **Beispiel 274c:** 4-Ethoxy-N-(2-methoxyethyl)-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 258b erhielt man aus 235 mg der in Beispiel 274b hergestellten Verbindung 237 mg der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe umgesetzt wurde.

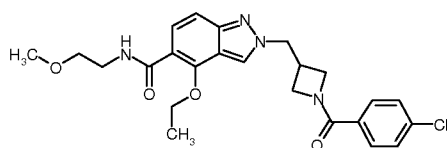
15 **Beispiel 275:** 4-Ethoxy-N-(2-methoxyethyl)-2-({ 1-[4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 110 mg der in Beispiel 274c hergestellten Verbindung und 113 mg 4-(Pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoesäure in DMF 30 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.10 - 1.36 (2H), 1.44 (4H), 1.54 - 1.69 (1H), 2.22 - 2.40 (1H), 2.70 - 2.87 (1H), 2.93 - 3.13 (1H), 3.30 (3H), 3.48 (5H), 4.34 (2H), 4.41 - 4.63 (3H), 7.26 (1H),
 5 7.59 (2H), 7.70 (1H), 7.98 (2H), 8.30 (1H), 8.79 (1H).

Beispiel 276: 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-4-ethoxy-N-(2-methoxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



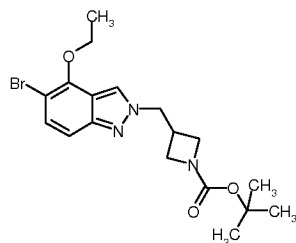
10 In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 50 mg der in Beispiel 276c hergestellten Verbindung und 35 mg 4-Chlorbenzoesäure in DMF 25 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.44 (3H), 3.21 - 3.29 (1H), 3.31 (3H), 3.49 (4H), 3.96 (1H), 4.06 - 4.30 (2H), 4.34 - 4.59 (3H), 4.69 (2H), 7.25 (1H), 7.51 (2H), 7.62 (2H), 7.71 (1H), 8.30 (1H), 8.86 (1H).

15

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 276a: tert-Butyl-3-[(5-brom-4-ethoxy-2H-indazol-2-yl)methyl]azetidin-1-carboxylat

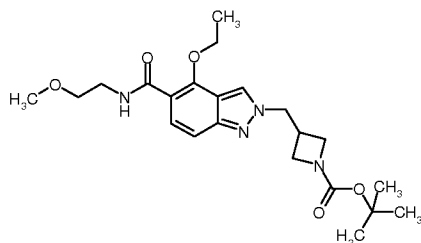


In Analogie zu Beispiel 74c erhielt man aus 500 mg 5-Brom-4-ethoxy-1H-indazol und 1.06 g tert-Butyl-3-[(tosyloxy)methyl]azetidin-1-carboxylat 204 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, Chloroform-d): δ [ppm]= 1.44 (9H), 1.49 (3H), 3.14 - 3.30 (1H), 3.72 - 3.83 (2H), 4.07 (2H), 4.33 (2H), 4.59 (2H), 7.29 (1H), 7.37 (1H), 7.98 (1H).

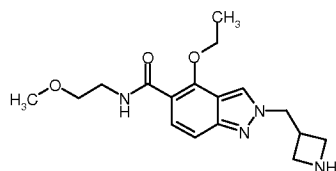
5

Beispiel 276b: tert-Butyl-3-({4-ethoxy-5-[N-(2-methoxyethyl)carbamoyl]-2H-indazol-2-yl)methyl}azetidin-1-carboxylat



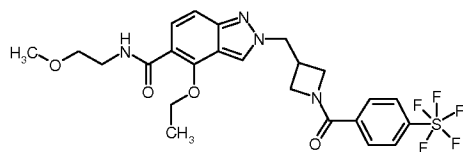
10 In Analogie zu Beispiel 266a erhielt man aus 191 mg der in Beispiel 276a hergestellten Verbindung und 105 mg 2-Methoxyethylamin 121 mg der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe umgesetzt wurde..

Beispiel 276c: 2-(Azetidin-3-ylmethyl)-4-ethoxy-N-(2-methoxyethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



15 In Analogie zu Beispiel 258b erhielt man aus 121 mg der in Beispiel 276b hergestellten Verbindung 93 mg der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe umgesetzt wurde.

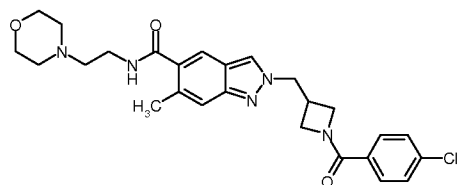
Beispiel 277: 4-Ethoxy-N-(2-methoxyethyl)-2-({1-[4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 50 mg 276c und 56 mg 4-(Pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoesäure in DMF 35 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.37 - 1.50 (3H), 3.26 (1H), 3.31 (3H), 3.43 - 3.57 (4H), 3.92 - 4.05 (1H), 4.10 - 4.31 (2H), 4.38 - 4.57 (3H), 4.70 (2H), 7.25 (1H), 7.66 - 7.87 (3H), 7.98 (2H), 8.30 (1H), 8.86 (1H).

Beispiel 278: 2-{{1-[4-Chlorbenzoyl]azetidin-3-yl}methyl}-6-methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

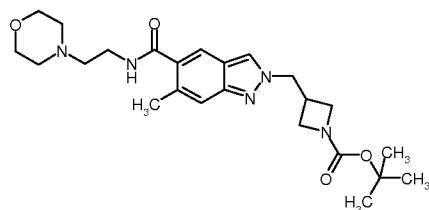


In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 278b und 66 mg 4-Chlorbenzoesäure in DMF 23 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 2.42 (s, 3H), 3.09 - 3.27 (m, 3H), 3.29 - 3.33 (2H), 3.49 - 3.73 (m, 6H), 3.84 - 3.96 (m, 1H), 3.97 - 4.15 (m, 3H), 4.16 - 4.27 (m, 1H), 4.31 - 4.45 (m, 1H), 4.62 - 4.80 (m, 2H), 7.36 - 7.47 (1H), 7.48 - 7.57 (2H), 7.58 - 7.70 (2H), 7.77 - 7.89 (1H), 8.41 - 8.58 (2H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

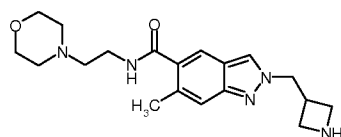
Beispiel 278a: tert-Butyl-3-({6-methyl-5-[N-(2-morpholinoethyl)carbamoyl]-2H-indazol-2-yl)methyl}azetidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 410 mg 178c und 232 mg 2-Morpholinoethylamin in DMF 418 mg der Titelverbindung.

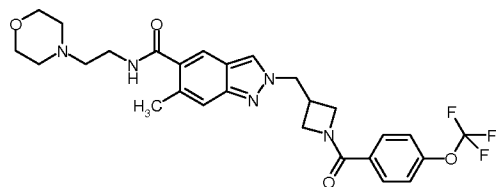
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.36 (9H), 2.39 (3H), 2.44 (4H), 2.95 - 3.17 (1H), 3.24 - 3.43 (4H), 3.58 (4H), 3.64 - 3.79 (2H), 3.88 (2H), 4.62 (2H), 7.39 (1H), 7.68 (1H), 8.04 - 8.22 (1H), 8.45 (1H).

Beispiel 278b: 2-(Azetidin-3-ylmethyl)-6-methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 258b erhielt man aus 400 mg der in Beispiel 278a hergestellten Verbindung 372 mg der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe umgesetzt wurde.

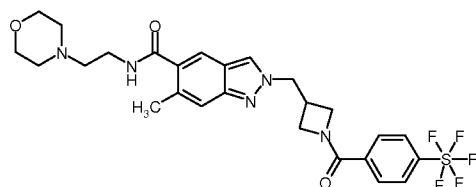
Beispiel 279: 6-Methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl)methyl}-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 278b und 86 mg 4-(Trifluormethoxy)benzoesäure in DMF 44 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2.42 (3H), 3.07 - 3.27 (5H), 3.48 - 3.74 (6H), 3.85 - 4.17 (4H), 4.18 - 4.29 (1H), 4.33 - 4.48 (1H), 4.61 - 4.82 (2H), 7.30 - 7.54 (3H), 7.68 - 7.78 (2H), 7.79 - 7.88 (1H), 8.43 - 8.60 (2H).

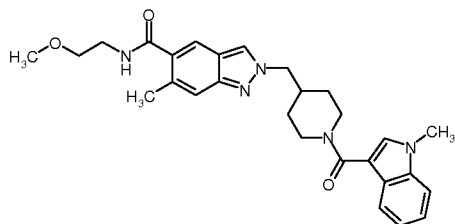
Beispiel 280: 6-Methyl-N-(2-morpholinoethyl)-2-({1-[4-(pentafluor-λ⁶-sulfanyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 278b und 104 mg 4-(Pentafluor-λ⁶-sulfanyl)benzoesäure in DMF 37 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2.42 (3H), 3.06 - 3.27 (5H), 3.47 - 3.75 (6H), 3.87 - 4.08 (3H), 4.09 - 4.29 (2H), 4.33 - 4.49 (1H), 4.61 - 4.80 (2H), 7.34 - 7.52 (1H), 7.71 - 7.88 (3H), 7.92 - 8.07 (2H), 8.39 - 8.59 (2H).

Beispiel 281: N-(2-Methoxyethyl)-6-methyl-2-({1-[(1-methyl-1H-indol-3-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

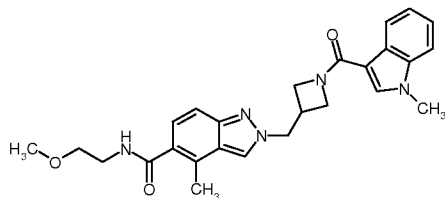


In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 150 mg 205c und 119 mg 1-Methyl-1H-indol-3-carbonsäure in DMF 4.2 mg der Titelverbindung.

LC-MS: $R_t = 1.01$ min, MS (ES⁺): $m/z = 489$ (M+H)⁺.

Beispiel 282: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[(1-methyl-1H-indol-3-yl)carbonyl]azetidin-3-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

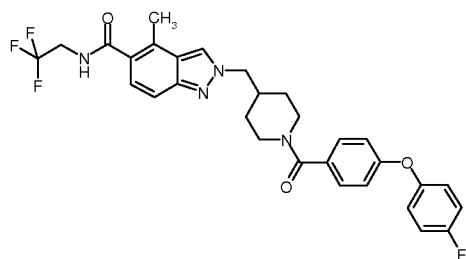
5



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 175 mg 117e und 122 mg 1-Methyl-1H-indol-3-carbonsäure in DMF 35 mg der Titelverbindung.

LC-MS: $R_t = 0.95$ min, MS (ES⁺): $m/z = 460$ (M+H)⁺.

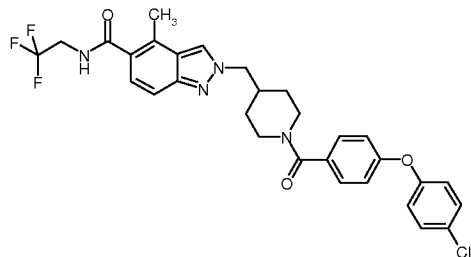
10 **Beispiel 283:** 2-({1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 250 mg 71a und 246 mg 4-(4-Fluorphenoxy)benzoesäure in DMF 267 mg der Titelverbindung.

15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.16 - 1.32 (2H), 1.35 - 1.69 (2H), 2.20 - 2.39 (1H), 2.54 (3H), 2.70 - 3.15 (2H), 3.50 - 3.83 (1H), 4.07 (2H), 4.36 (3H), 6.91 - 7.05 (2H), 7.08 - 7.31 (5H), 7.34 - 7.42 (2H), 7.46 (1H), 8.56 (1H), 8.83 (1H).

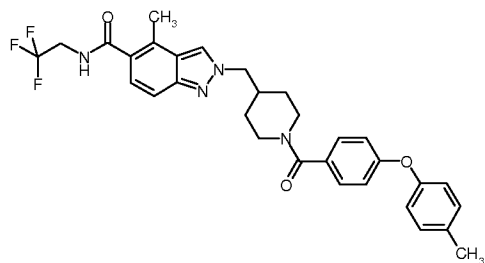
Beispiel 284: 2-({ 1-[4-(4-Chlorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 105 mg 4-(4-Chlorphenoxy)benzoesäure in DMF 55 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.23 (2H), 1.34 - 1.72 (2H), 2.21 - 2.41 (1H), 2.54 (3H), 2.67 - 3.20 (2H), 3.51 - 3.83 (1H), 4.07 (2H), 4.36 (3H), 6.92 - 7.15 (4H), 7.20 (1H), 7.35 - 7.53 (5H), 8.56 (1H), 8.84 (1H).

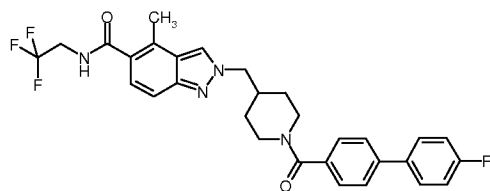
10 **Beispiel 285:** 4-Methyl-2-({ 1-[4-(4-methylphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 97 mg 4-(4-Methylphenoxy)benzoesäure in DMF 60 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.23 (2H), 1.36 - 1.71 (2H), 2.30 (4H), 2.54 (3H), 2.64 - 3.17 (2H), 3.49 - 3.82 (1H), 4.07 (2H), 4.36 (3H), 6.85 - 7.04 (4H), 7.21 (3H), 7.29 - 7.41 (2H), 7.46 (1H), 8.56 (1H), 8.84 (s1H).

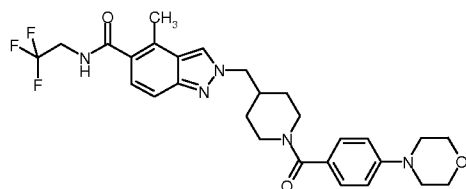
Beispiel 286: 2-({1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl}-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 92 mg 4-(4-Fluorphenyl)benzoesäure in DMF 39 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.14 - 1.36 (2H), 1.36 - 1.73 (2H), 2.18 - 2.41 (1H), 2.54 (3H), 2.70 - 3.16 (2H), 3.51 - 3.82 (1H), 4.07 (2H), 4.38 (3H), 7.21 (1H), 7.31 (2H), 7.40 - 7.53 (3H), 7.64 - 7.85 (4H), 8.56 (1H), 8.81 (1H).

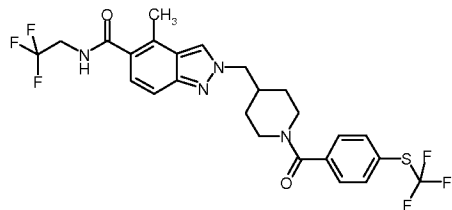
Beispiel 287: 4-Methyl-2-{{1-[(4-morpholinobenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 88 mg 4-Morpholinobenzoesäure in DMF 45 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.24 (2H), 1.40 - 1.60 (2H), 2.20 - 2.40 (1H), 2.54 (3H), 2.73 - 3.01 (2H), 3.38 (4H), 3.64 - 3.81 (5H), 4.07 (3H), 4.36 (2H), 6.94 (2H), 7.16 - 7.30 (3H), 7.46 (1H), 8.55 (1H), 8.81 (1H).

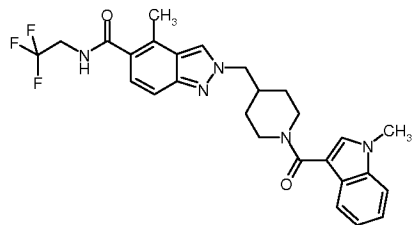
Beispiel 288: 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 94 mg 4-[(Trifluormethyl)sulfanyl]benzoesäure in DMF 67 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.12 - 1.35 (2H), 1.35 - 1.70 (2H), 2.21 - 2.40 (1H), 2.54 (3H), 2.70 - 2.88 (1H), 2.94 - 3.12 (1H), 3.38 - 3.61 (1H), 4.07 (2H), 4.36 (3H), 7.21 (1H), 7.37 - 7.60 (3H), 7.78 (2H), 8.55 (1H), 8.81 (1H).

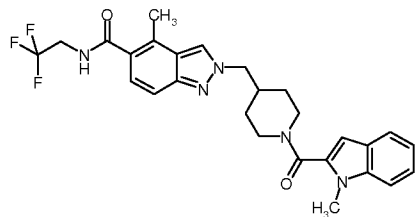
Beispiel 289: 4-Methyl-2-({1-[(1-methyl-1H-indol-3-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 74 mg 1-Methyl-1H-indol-3-carbonsäure in DMF 43 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.27 (2H), 1.52 (2H), 2.20 - 2.40 (1H), 2.54 (3H), 2.92 (2H), 3.82 (3H), 4.07 (2H), 4.27 (2H), 4.38 (2H), 6.92 - 7.33 (3H), 7.47 (2H), 7.61 - 7.76 (2H), 8.56 (1H), 8.81 (1H).

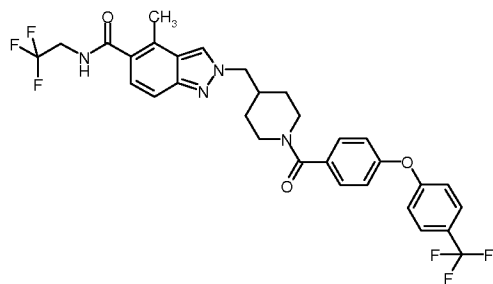
Beispiel 290: 4-Methyl-2-({1-[(1-methyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 74 mg 1-Methyl-1H-indol-2-carbonsäure in DMF 51 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.17 - 1.41 (2H), 1.43 - 1.73 (2H), 2.19 - 2.43 (1H), 2.54 (3H), 2.74 - 3.23 (2H), 3.73 (3H), 4.07 (3H), 4.39 (3H), 6.60 (s, 1H), 7.03 - 7.14 (1H), 7.16 - 7.30 (2H), 7.48 (2H), 7.59 (1H), 8.57 (1H), 8.81 (1H).

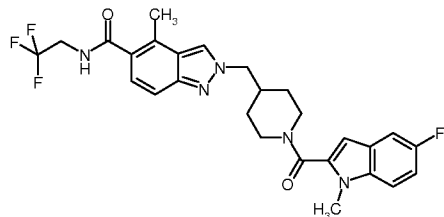
10 **Beispiel 291:** 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 150 mg 71a und 179 mg 4-[4-(Trifluormethyl)phenoxy]benzoesäure in DMF 156 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.23 (2H), 1.36 - 1.68 (2H), 2.20 - 2.43 (1H), 2.54 (3H), 2.68 - 3.17 (2H), 3.50 - 3.79 (1H), 4.07 (2H), 4.37 (3H), 7.09 - 7.28 (5H), 7.35 - 7.51 (3H), 7.76 (2H), 8.56 (1H), 8.83 (1H).

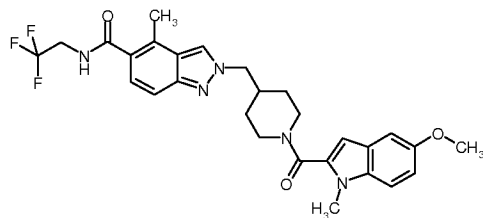
Beispiel 292: 2-(1-[(5-Fluor-1-methyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 82 mg 5-Fluor-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäure in DMF 28 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.18 - 1.38 (2H), 1.39 - 1.72 (2H), 2.25 - 2.42 (1H), 2.54 (3H), 2.74 - 3.25 (2H), 3.73 (3H), 4.07 (3H), 4.38 (3H), 6.58 (1H), 7.09 (1H), 7.21 (1H), 7.36 (1H), 7.47 (2H), 8.57 (1H), 8.83 (1H).

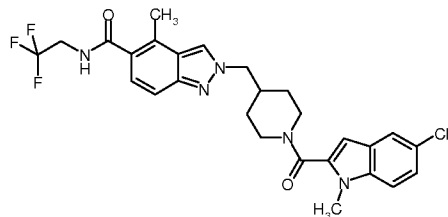
10 **Beispiel 293:** 2-(1-[(5-Methoxy-1-methyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 87 mg 5-Methoxy-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäure in DMF 37 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.30 (2H), 1.41 - 1.71 (2H), 2.26 - 2.43 (1H), 2.54 (3H), 2.71 - 3.22 (2H), 3.69 (3H), 3.75 (3H), 4.07 (3H), 4.39 (3H), 6.51 (1H), 6.88 (1H), 7.07 (1H), 7.21 (1H), 7.34 - 7.54 (2H), 8.57 (1H), 8.83 (1H).

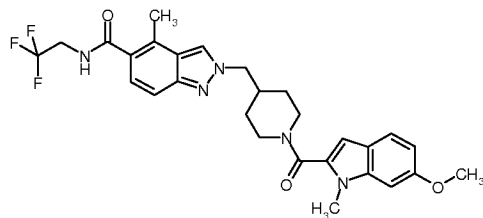
Beispiel 294: 2-({1-[(5-Chlor-1-methyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 89 mg 5-Chlor-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäure in DMF 43 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.29 (2H), 1.38 - 1.72 (2H), 2.26 - 2.43 (1H), 2.54 (3H), 2.71 - 3.21 (2H), 3.73 (3H), 3.84 - 4.18 (3H), 4.38 (3H), 6.59 (1H), 7.15 - 7.28 (2H), 7.47 (1H), 7.55 (1H), 7.65 (1H), 8.57 (1H), 8.83 (1H).

Beispiel 295: 2-({1-[(6-Methoxy-1-methyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

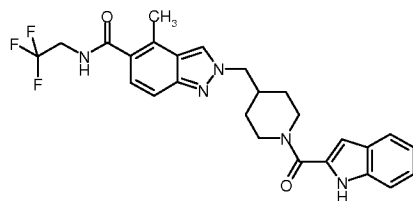


In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 87 mg 6-Methoxy-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäure in DMF 36 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.28 (2H), 1.52 (2H), 2.25 - 2.43 (1H), 2.54 (3H), 2.78 - 3.16 (2H), 3.70 (3H), 3.82 (3H), 3.97 - 4.63 (6H), 6.54 (1H), 6.73 (1H), 7.01 (1H), 7.21 (1H), 7.39 - 7.53 (2H), 8.57 (1H), 8.83 (1H).

Beispiel 296: 2-{{1-[(1H-Indol-2-ylcarbonyl)piperidin-4-yl)methyl}-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

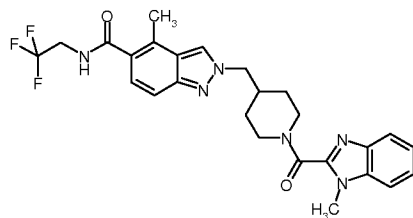
-271-



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 68 mg Indol-2-carbonsäure in DMF 43 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.16 - 1.40 (2H), 1.58 (2H), 2.27 - 2.44 (1H), 2.55 (3H),
 5 2.77 - 3.24 (2H), 4.07 (2H), 4.30 - 4.59 (4H), 6.74 (1H), 6.95 - 7.08 (1H), 7.10 - 7.26 (2H), 7.40 (1H),
 7.48 (1H), 7.59 (1H), 8.58 (1H), 8.84 (1H), 11.54 (1H).

Beispiel 297: 4-Methyl-2-({1-[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

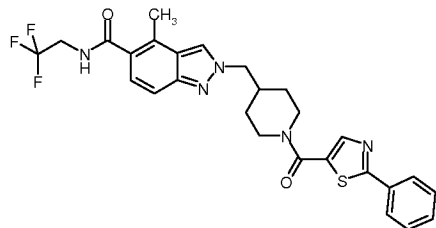


10

In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 75 mg 1-Methyl-1H-benzimidazol-2-carbonsäure in DMF 26 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.17 - 1.42 (2H), 1.46 (1H), 1.57 - 1.75 (1H), 2.27 - 2.44
 (1H), 2.54 (3H), 2.87 (1H), 3.11 (1H), 3.83 (3H), 4.07 (3H), 4.40 (2H), 4.48 - 4.62 (1H), 7.13 - 7.41
 15 (3H), 7.47 (1H), 7.58 - 7.76 (2H), 8.58 (1H), 8.83 (1H).

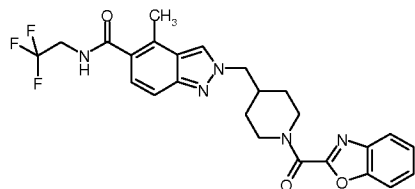
Beispiel 298: 4-Methyl-2-({ 1-[(2-phenylthiazol-5-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 87 mg 2-Phenylthiazol-5-carbonsäure in DMF 53 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.18 - 1.41 (2H), 1.56 (2H), 2.27 - 2.44 (1H), 2.54 (3H), 2.73 - 3.29 (2H), 3.93 - 4.53 (6H), 7.21 (1H), 7.42 - 7.61 (4H), 7.93 - 8.03 (2H), 8.14 (1H), 8.57 (1H), 8.83 (1H).

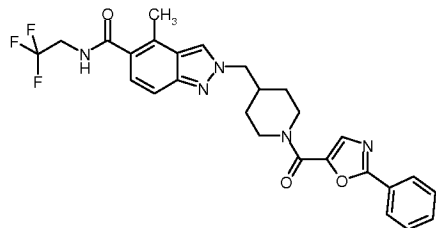
Beispiel 299: 2-[[1-(Benzoxazol-2-ylcarbonyl)piperidin-4-yl]methyl]-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 69 mg Benzoxazol-2-carbonsäure in DMF 20 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.19 - 1.44 (2H), 1.48 - 1.72 (2H), 2.29 - 2.46 (1H), 2.54 (3H), 2.82 - 3.01 (1H), 3.12 - 3.31 (1H), 4.07 (2H), 4.40 (4H), 7.21 (1H), 7.42 - 7.61 (3H), 7.78 - 7.95 (2H), 8.58 (1H), 8.83 (1H).

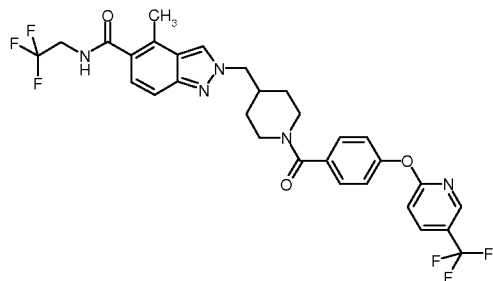
Beispiel 300: 4-Methyl-2-({1-[(2-phenyloxazol-5-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 80 mg 2-Phenyloxazol-5-carbonsäure in DMF 20 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.15 - 1.43 (2H), 1.59 (2H), 2.31 - 2.45 (1H), 2.55 (3H), 2.70 - 3.35 (2H), 4.07 (2H), 4.39 (4H), 7.21 (1H), 7.48 (1H), 7.53 - 7.67 (3H), 7.80 (1H), 7.94 - 8.07 (2H), 8.58 (1H), 8.83 (1H).

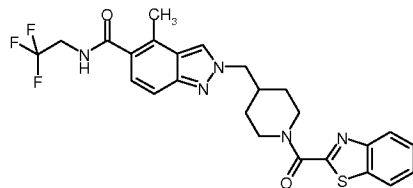
Beispiel 301: 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-{{1-([4-{[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl]piperidin-4-yl)methyl}-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 75 mg 71a und 90 mg 4-{[5-(Trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoesäure in DMF 23 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.13 - 1.35 (2H), 1.37 - 1.72 (2H), 2.19 - 2.42 (1H), 2.54 (3H), 2.69 - 3.17 (2H), 3.55 - 3.82 (1H), 3.91 - 4.18 (2H), 4.26 - 4.60 (3H), 7.28 (4H), 7.38 - 7.56 (3H), 8.16 - 8.33 (1H), 8.49 - 8.63 (2H), 8.75 - 8.91 (1H).

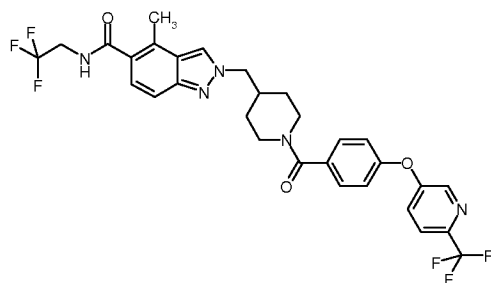
Beispiel 302: 2-[[1-(Benzothiazol-2-ylcarbonyl)piperidin-4-yl]methyl]-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 75 mg 71a und 57 mg Benzothiazol-2-carbonsäure in DMF 35 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.36 (2H), 1.59 (2H), 2.31 - 2.46 (1H), 2.55 (3H), 2.91 (1H), 3.26 (1H), 4.07 (2H), 4.31 - 4.61 (3H), 4.95 - 5.23 (1H), 7.21 (1H), 7.41 - 7.69 (3H), 8.05 - 8.28 (2H), 8.58 (1H), 8.83 (1H).

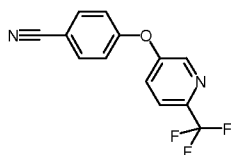
10 **Beispiel 303:** 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[[1-(4-[[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 75 mg 71a und 90 mg der in Beispiel 303b) hergestellten Carbonsäure in DMF 42 mg der Titelverbindung.

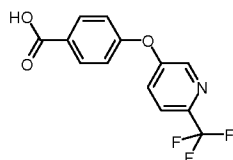
15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.16 - 1.33 (2H), 1.34 - 1.67 (2H), 2.21 - 2.39 (1H), 2.54 (3H), 2.68 - 3.16 (2H), 3.52 - 3.76 (1H), 3.95 - 4.16 (2H), 4.28 - 4.61 (3H), 7.13 - 7.31 (3H), 7.46 (3H), 7.59 - 7.71 (1H), 7.92 (1H), 8.52 - 8.65 (2H), 8.84 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 303a: 4-{{6-(Trifluormethyl)pyridin-3-yl}oxy}benzonitril

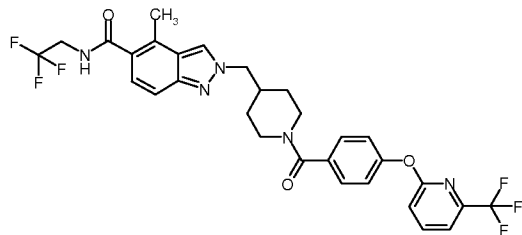
- 2.5 g 5-Brom-2-(trifluormethyl)pyridin, 5.8 g 4-Hydroxybenzonitril, 10.8 g Cäsiumcarbonat und 1.87 g Molybdän-hexacarbonyl in 100 ml 1,4-Dioxan wurden bis zur vollständigen Umsetzung unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, mehrmals mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung eines Hexan/ Ethylacetat Gradienten gereinigt. Ausbeute: 1.35 g der Titolverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 7.35 (2H), 7.75 - 7.84 (1H), 7.89 - 8.03 (3H), 8.66 (1H).

Beispiel 303b: 4-{{6-(Trifluormethyl)pyridin-2-yl}oxy}benzoesäure

- 1.33 g der in Beispiel 303a hergestellten Verbindung in 64 ml Ethanol wurden mit 32 ml 40%er Kaliumhydroxidlösung versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Ausbeute: 1.32 g der Titolverbindung.
- $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 7.19 - 7.33 (2H), 7.68 - 7.81 (1H), 7.90 - 8.08 (3H), 8.64 (1H), 12.71 - 13.28 (1H).

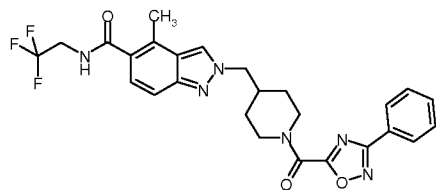
Beispiel 304: 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-{[1-(4-{[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 75 mg 71a und 90 mg 4-{[6-(Trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoesäure in DMF 48 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.15 - 1.34 (2H), 1.35 - 1.71 (2H), 2.23 - 2.41 (1H), 2.54 (3H), 2.67 - 3.17 (2H), 3.51 - 3.77 (1H), 3.97 - 4.18 (2H), 4.22 - 4.65 (3H), 7.13 - 7.31 (3H), 7.37 (1H), 7.41 - 7.53 (3H), 7.67 (1H), 8.07 - 8.20 (1H), 8.57 (1H), 8.75 - 8.92 (1H).

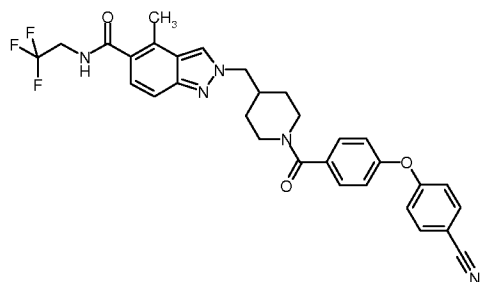
Beispiel 305: 4-Methyl-2-({1-[(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 90 mg 71a und 73 mg 3-Phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-carbonsäure in DMF 40 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.18 - 1.43 (2H), 1.48 - 1.72 (2H), 2.33 - 2.47 (1H), 2.54 (3H), 2.95 (1H), 3.24 (1H), 3.94 - 4.17 (3H), 4.33 - 4.53 (3H), 7.21 (1H), 7.47 (1H), 7.55 - 7.70 (3H), 7.96 - 8.12 (2H), 8.57 (1H), 8.83 (1H).

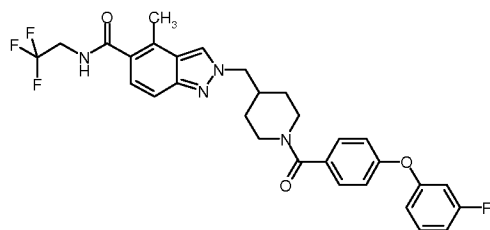
Beispiel 306: 2-({1-[4-(4-Cyanphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 110 mg 71a und 101 mg 4-(4-Cyanphenoxy)benzoesäure in DMF 59 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.17 - 1.34 (2H), 1.35 - 1.70 (2H), 2.18 - 2.41 (1H), 2.54 (3H), 2.70 - 3.18 (2H), 3.54 - 3.79 (1H), 4.07 (2H), 4.37 (3H), 7.10 - 7.28 (5H), 7.41 - 7.52 (3H), 7.79 - 7.94 (2H), 8.56 (s1H), 8.81 (s1H).

Beispiel 307: 2-({1-[4-(3-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

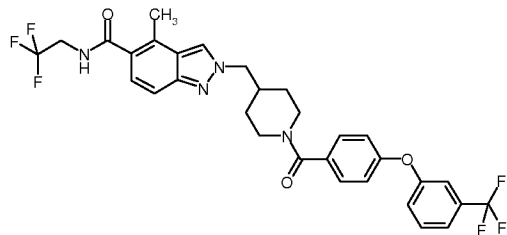


In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 89 mg 4-(3-Fluorphenoxy)benzoesäure in DMF 40 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.14 - 1.34 (2H), 1.36 - 1.70 (2H), 2.22 - 2.44 (1H), 2.54 (3H), 2.70 - 3.13 (2H), 3.52 - 3.86 (1H), 4.07 (2H), 4.37 (3H), 6.79 - 7.12 (5H), 7.21 (1H), 7.35 - 7.52 (4H), 8.55 (1H), 8.81 (1H).

Beispiel**308:**

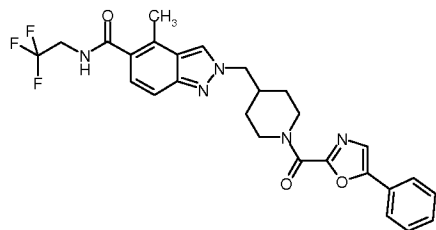
4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[3-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 119 mg 4-[3-(Trifluormethyl)phenoxy]benzoesäure in DMF 47 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.16 - 1.34 (2H), 1.37 - 1.66 (2H), 2.22 - 2.38 (1H), 2.54 (3H), 2.69 - 3.14 (2H), 3.50 - 3.83 (1H), 4.07 (2H), 4.37 (3H), 7.10 (2H), 7.21 (1H), 7.36 (1H), 7.39 - 7.50 (4H), 7.54 (1H), 7.61 - 7.75 (1H), 8.55 (1H), 8.81 (1H).

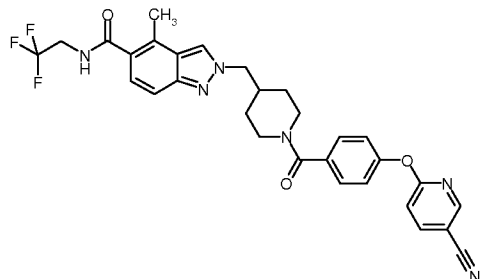
Beispiel 309: 4-Methyl-2-({1-[(5-phenyloxazol-2-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 73 mg 5-Phenyloxazol-2-carbonsäure in DMF 10 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.24 (2H), 1.58 (2H), 2.29 - 2.45 (1H), 2.55 (3H), 2.86 (1H), 3.21 (1H), 4.07 (2H), 4.31 - 4.52 (3H), 4.62 (1H), 7.21 (1H), 7.39 - 7.57 (4H), 7.74 - 7.83 (2H), 7.88 (1H), 8.57 (1H), 8.81 (1H).

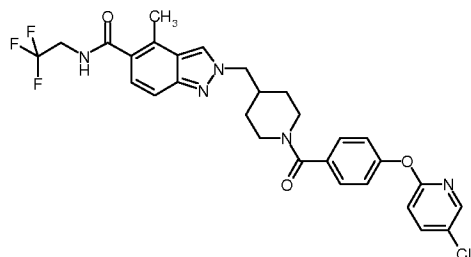
Beispiel 310: 2-[(1-{4-[(5-Cyanpyridin-2-yl)oxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 119 mg 4-[3-(Trifluormethyl)phenoxy]benzoesäure in DMF 47 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.16 - 1.34 (2H), 1.37 - 1.66 (2H), 2.22 - 2.38 (1H), 2.54 (3H), 2.69 - 3.14 (2H), 3.50 - 3.83 (1H), 4.07 (2H), 4.37 (3H), 7.10 (2H), 7.21 (1H), 7.36 (1H), 7.39 - 7.50 (4H), 7.54 (1H), 7.61 - 7.75 (1H), 8.55 (1H), 8.81 (1H).

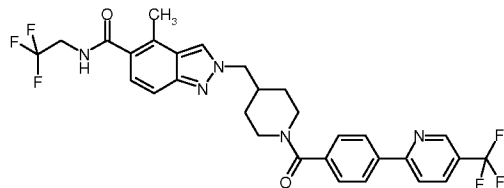
10 **Beispiel 311:** 2-[(1-{4-[(5-Chlorpyridin-2-yl)oxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 96 mg 4-[(5-Chlorpyridin-2-yl)oxy]benzoesäure in DMF 72 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.17 - 1.34 (2H), 1.36 - 1.73 (2H), 2.22 - 2.41 (1H), 2.54 (3H), 2.69 - 3.18 (2H), 3.47 - 3.88 (1H), 4.07 (2H), 4.37 (3H), 7.06 - 7.28 (4H), 7.34 - 7.52 (3H), 7.99 (1H), 8.22 (1H), 8.56 (1H), 8.81 (1H).

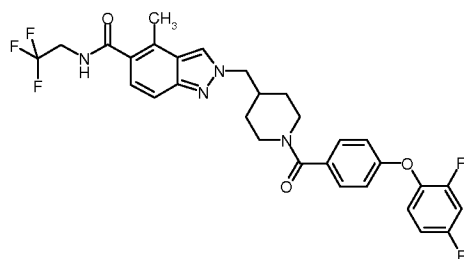
Beispiel 312: 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 103 mg 4-[5-(Trifluormethyl)pyridin-2-yl]benzoesäure in DMF 83 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.28 (2H), 1.36 - 1.73 (2H), 2.33 (1H), 2.54 (3H), 2.70 - 3.18 (2H), 3.47 - 3.76 (1H), 3.96 - 4.16 (2H), 4.38 (3H), 7.21 (1H), 7.41 - 7.60 (3H), 8.17 - 8.40 (4H), 8.56 (1H), 8.81 (1H), 9.07 (1H).

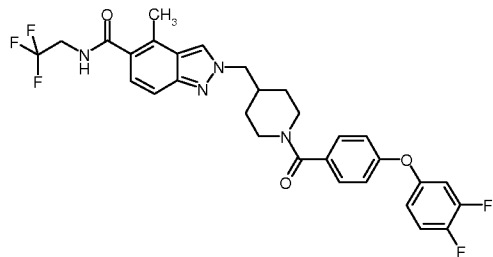
10 **Beispiel 313:** 2-({1-[4-(2,4-Difluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 96 mg 4-(2,4-Difluorphenoxy)benzoesäure in DMF 87 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.23 (2H), 1.34 - 1.72 (2H), 2.18 - 2.42 (1H), 2.52 - 2.58 (3H), 2.69 - 3.20 (2H), 3.43 - 3.84 (1H), 4.07 (2H), 4.36 (3H), 6.92 - 7.06 (2H), 7.09 - 7.25 (2H), 7.28 - 7.42 (3H), 7.43 - 7.61 (2H), 8.55 (1H), 8.81 (1H).

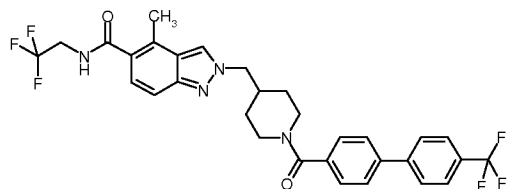
Beispiel 314: 2-({1-[4-(3,4-Difluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 96 mg 4-(3,4-Difluorphenoxy)benzoesäure in DMF 48 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.24 (2H), 1.36 - 1.72 (2H), 2.19 - 2.42 (1H), 2.54 (3H), 2.70 - 3.17 (2H), 3.44 - 3.86 (1H), 3.99 - 4.17 (2H), 4.36 (3H), 6.86 - 6.97 (1H), 7.01 - 7.11 (2H), 7.21 (1H), 7.29 (1H), 7.35 - 7.55 (4H), 8.55 (1H), 8.81 (1H).

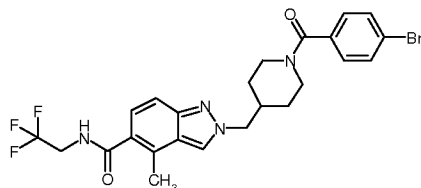
10 **Beispiel 315:** 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 102 mg 4'-(Trifluormethyl)biphenyl-4-carbonsäure in DMF 32 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.27 (2H), 1.37 - 1.71 (2H), 2.24 - 2.39 (1H), 2.53 (3H), 2.70 - 3.18 (2H), 3.43 - 3.51 (2H), 3.54 - 3.86 (1H), 4.37 (3H), 7.18 (1H), 7.38 - 7.57 (3H), 7.72 - 7.88 (4H), 7.89 - 7.98 (2H), 8.13 (1H), 8.51 (1H).

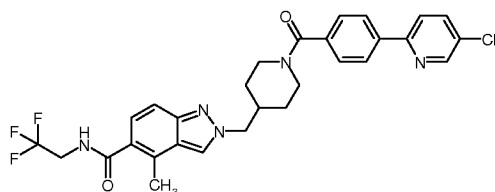
Beispiel 316: 2-([1-(4-Brombenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 5.61 g 71a und 2.89 g 4-Brombenzoesäure 6.96 g der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.17 - 1.32 (2H), 1.34 - 1.74 (2H), 2.19 - 2.41 (1H), 2.54 (3H), 2.88 - 3.22 (2H), 3.42 - 3.74 (1H), 3.94 - 4.18 (2H), 4.36 (3H), 7.20 (1H), 7.32 (2H), 7.46 (1H), 7.64 (2H), 8.55 (1H), 8.83 (1H).

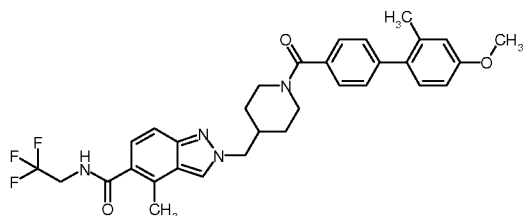
Beispiel 317: 2-([1-[4-(5-Chlorpyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



80 mg des in Beispiel 316 hergestellten Arylbromids wurde zusammen mit 32 mg (5-Chlorpyridin-2-yl)boronsäure in 1 ml Tetrahydrofuran vorgelegt, 17.3 mg 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocendichlorpalladium(II) und 0.17 ml 1M Kaliumcarbonatlösung versetzt und in der Mikrowelle 10 Minuten bei 120 °C (100 Watt) erhitzt. Nach erneuter Zugabe von 11 mg (5-Chlorpyridin-2-yl)boronsäure und 17.3 mg des Palladium(II)-katalysators wurde das Reaktionsgemisch nochmals in der Mikrowelle 10 Minuten bei 120 °C (100 Watt) bis zur vollständigen Umsetzung erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingengt. Dies ergab nach HPLC-Aufreinigung 15 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.18 - 1.36 (2H), 1.37 - 1.75 (2H), 2.28 - 2.38 (1H), 2.54 (3H), 2.73 - 3.18 (2H), 3.49 - 3.74 (1H), 3.95 - 4.16 (2H), 4.28 - 4.62 (3H), 7.22 (1H), 7.33 - 7.65 (5H), 7.98 - 8.22 (3H), 8.56 (1H), 8.77 - 8.91 (1H).

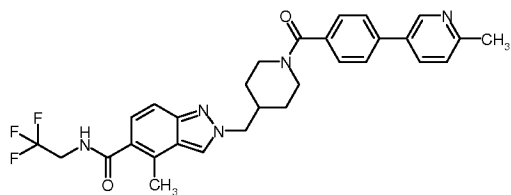
- 5 **Beispiel 318:** 2-({1-[(4'-Methoxy-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 125 mg 316 und 53mg (4-Methoxy-2-methylphenyl)boronsäure 50 mg der Titelverbindung.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.16 - 1.36 (2H), 1.37 - 1.74 (2H), 2.23 (3H), 2.29 - 2.38 (1H), 2.54 (3H), 2.72 - 3.12 (2H), 3.77 (4H), 3.97 - 4.17 (2H), 4.38 (3H), 6.75 - 6.94 (2H), 7.07 - 7.26 (2H), 7.29 - 7.56 (5H), 8.56 (1H), 8.81 (1H).

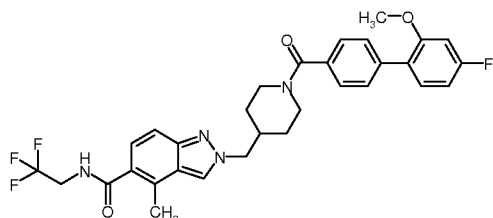
- 15 **Beispiel 319:** 4-Methyl-2-({1-[4-(6-methylpyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 125 mg 316 und 44 mg (6-Methylpyridin-3-yl)boronsäure unter Rückfluss 37 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.15 - 1.35 (2H), 1.37 - 1.71 (2H), 2.20 - 2.40 (1H), 2.52 (3H), 2.54 (3H), 2.74 - 3.15 (2H), 3.52 - 3.82 (1H), 4.07 (2H), 4.38 (3H), 7.20 (1H), 7.37 (1H), 7.47 (3H), 7.77 (2H), 8.01 (1H), 8.57 (1H), 8.72 - 8.92 (2H).

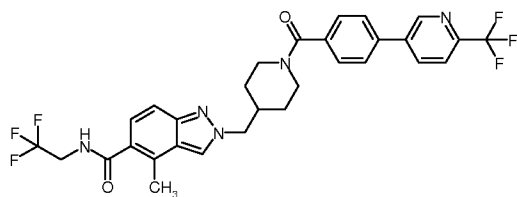
- 5 **Beispiel 320:** 2-({1-[(4'-Fluor-2'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 125 mg 316 und 75g (4-Fluor-2-methoxyphenyl)boronsäure unter Rückfluss 60 mg der Titelverbindung.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.16 - 1.37 (2H), 1.38 - 1.75 (2H), 2.25 - 2.37 (1H), 2.54 (3H), 2.72 - 3.17 (2H), 3.79 (4H), 4.07 (2H), 4.38 (3H), 6.87 (1H), 7.04 (1H), 7.21 (1H), 7.27 - 7.58 (6H), 8.56 (1H), 8.81 (1H).

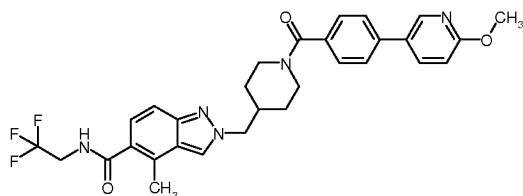
- Beispiel 321:** 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 125 mg 316 und 84 mg [6-(Trifluormethyl)pyridin-3-yl]boronsäure unter Rückfluss 45 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.15 - 1.37 (2H), 1.37 - 1.71 (2H), 2.22 - 2.41 (1H), 2.54 (3H), 2.73 - 3.20 (2H), 3.45 - 3.74 (1H), 3.93 - 4.17 (2H), 4.29 - 4.62 (3H), 7.21 (1H), 7.39 - 7.62 (4H), 7.89 (2H), 8.01 (1H), 8.57 (1H), 8.73 - 8.92 (1H), 9.13 (1H).

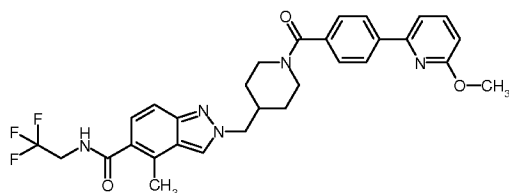
- 5 **Beispiel 322:** 2-({1-[4-(6-Methoxypyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 125 mg 316 und 68 mg (6-Methoxypyridin-3-yl)boronsäure unter Rückfluss 54 mg der Titelverbindung.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.13 - 1.35 (2H), 1.36 - 1.71 (2H), 2.20 - 2.40 (1H), 2.54 (3H), 2.73 - 3.16 (2H), 3.51 - 3.77 (1H), 3.90 (3H), 3.96 - 4.19 (2H), 4.37 (3H), 6.93 (1H), 7.20 (1H), 7.39 - 7.52 (3H), 7.73 (2H), 8.05 (1H), 8.47 - 8.63 (2H), 8.83 (1H).

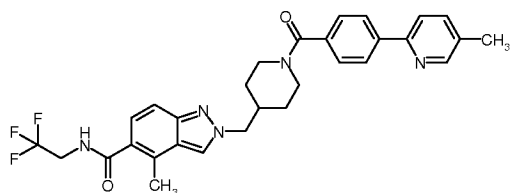
- 15 **Beispiel 323:** 2-({1-[4-(6-Methoxypyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 125 mg 316 und 49 mg (6-Methoxypyridin-2-yl)boronsäure unter Rückfluss 55 mg der Titelverbindung.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.16 - 1.36 (2H), 1.37 - 1.69 (2H), 2.20 - 2.41 (1H), 2.54 (3H), 2.74 - 3.16 (2H), 3.47 - 3.81 (1H), 3.96 (3H), 4.06 (2H), 4.38 (3H), 6.81 (1H), 7.21 (1H), 7.47 (3H), 7.60 (1H), 7.74 - 7.90 (1H), 8.15 (2H), 8.56 (1H), 8.81 (1H).

Beispiel 324: 4-Methyl-2-({1-[4-(5-methylpyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

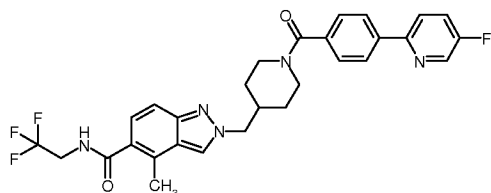


- 5 In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 125 mg 316 und 44 mg (5-Methylpyridin-2-yl)boronsäure unter Rückfluss 9 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.16 - 1.36 (2H), 1.37 - 1.71 (2H), 2.24 - 2.30 (1H), 2.34 (3H), 2.54 (3H), 2.74 - 3.16 (2H), 3.52 - 3.79 (1H), 3.93 - 4.17 (2H), 4.38 (3H), 7.20 (1H), 7.37 - 7.54 (3H), 7.66 - 7.78 (1H), 7.89 (1H), 8.11 (2H), 8.45 - 8.61 (2H), 8.74 - 8.88 (1H).

10

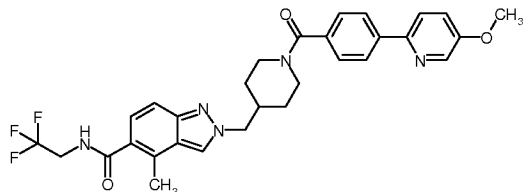
Beispiel 325: 2-({1-[4-(5-Fluorpyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



- 15 In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 125 mg 316 und 45 mg (5-Fluorpyridin-2-yl)boronsäure unter Rückfluss 35 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.17 - 1.34 (2H), 1.35 - 1.69 (2H), 2.22 - 2.41 (1H), 2.54 (3H), 2.69 - 3.19 (2H), 3.51 - 3.78 (1H), 4.07 (2H), 4.38 (3H), 7.20 (1H), 7.40 - 7.53 (3H), 7.85 (1H), 8.04 - 8.17 (3H), 8.57 (1H), 8.68 (1H), 8.83 (1H).

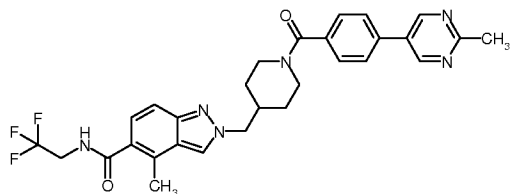
Beispiel 326: 2-({1-[4-(5-Methoxypyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 125 mg 316 und 49 mg (5-Methoxypyridin-2-yl)boronsäure unter Rückfluss 94 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.19 - 1.36 (2H), 1.37 - 1.69 (2H), 2.28 - 2.40 (1H), 2.54 (3H), 2.73 - 3.19 (2H), 3.48 - 3.79 (1H), 3.88 (3H), 4.07 (2H), 4.38 (3H), 7.20 (1H), 7.38 - 7.55 (4H), 7.96 (1H), 8.07 (2H), 8.39 (1H), 8.57 (1H), 8.82 (1H).

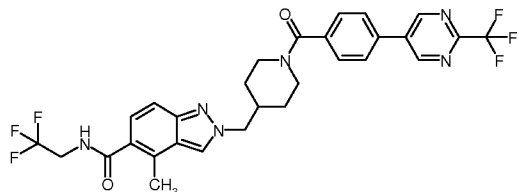
Beispiel 327: 4-Methyl-2-({1-[4-(2-methylpyrimidin-5-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 125 mg 316 und 102 mg (2-Methylpyrimidin-5-yl)boronsäurepinacolester unter Rückfluss 46 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.16 - 1.35 (2H), 1.35 - 1.67 (2H), 2.21 - 2.42 (1H), 2.54 (3H), 2.67 (3H), 2.71 - 2.89 (1H), 2.93 - 3.20 (1H), 3.50 - 3.73 (1H), 4.07 (2H), 4.37 (3H), 7.20 (1H), 7.40 - 7.57 (3H), 7.85 (2H), 8.57 (1H), 8.84 (1H), 9.05 (2H).

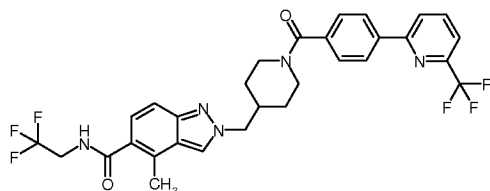
Beispiel 328: 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[2-(trifluormethyl)pyrimidin-5-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 125 mg 316 und 89 mg [2-(Trifluormethyl)pyrimidin-5-yl]boronsäure unter Rückfluss 34 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.21 - 1.35 (2H), 1.36 - 1.71 (2H), 2.23 - 2.41 (1H), 2.54 (3H), 2.71 - 2.89 (1H), 2.94 - 3.17 (1H), 3.48 - 3.72 (1H), 4.05 (2H), 4.28 - 4.61 (3H), 7.21 (1H), 7.47 (1H), 7.57 (2H), 7.98 (2H), 8.57 (1H), 8.84 (1H), 9.44 (2H).

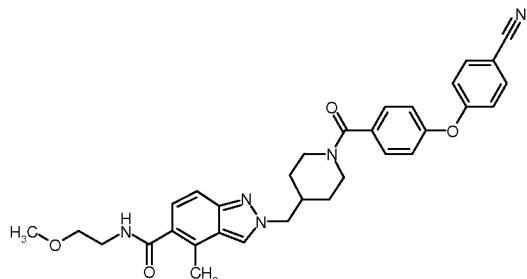
Beispiel 329: 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 125 mg 316 und 121 mg [6-(Trifluormethyl)pyridin-2-yl]boronsäurepinacolester unter Rückfluss 70 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.19 - 1.36 (2H), 1.37 - 1.72 (2H), 2.23 - 2.39 (1H), 2.54 (3H), 2.68 - 2.90 (1H), 2.92 - 3.16 (1H), 3.50 - 3.73 (1H), 4.06 (2H), 4.38 (3H), 7.20 (1H), 7.41 - 7.60 (3H), 7.89 (1H), 8.11 - 8.27 (3H), 8.33 (1H), 8.56 (1H), 8.81 (1H).

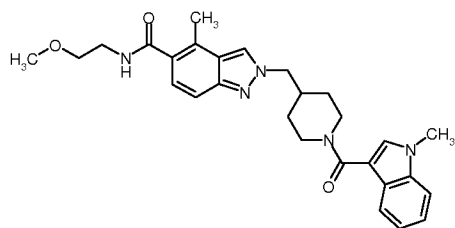
Beispiel 330: 2-({1-[4-(4-Cyanphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 213 mg 71a und 153 mg 4-(4-Cyanphenoxy)benzoesäure in DMF 151 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.22 (2H), 1.31 - 1.66 (2H), 2.15 - 2.36 (1H), 2.49 (3H), 2.70 - 3.12 (2H), 3.24 (3H), 3.36 (2H), 3.39 - 3.46 (2H), 3.50 - 3.79 (1H), 4.32 (3H), 7.00 - 7.23 (5H), 7.30 - 7.49 (3H), 7.75 - 7.91 (2H), 8.12 (1H), 8.48 (1H).

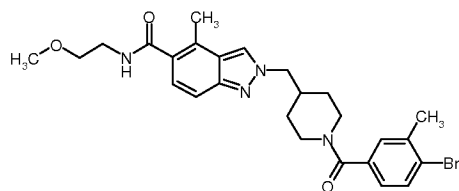
Beispiel 331: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[(1-methyl-1H-indol-3-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 38 mg 71a und 36 mg 1-Methyl-1H-indol-3-carbonsäure in DMF 26 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.23 (2H), 1.43 - 1.64 (2H), 2.20 - 2.39 (1H), 2.53 (3H), 2.80 - 3.03 (2H), 3.28 (3H), 3.37 - 3.50 (4H), 3.81 (3H), 4.37 (4H), 7.18 (3H), 7.36 - 7.53 (2H), 7.67 (2H), 8.04 - 8.25 (1H), 8.52 (1H).

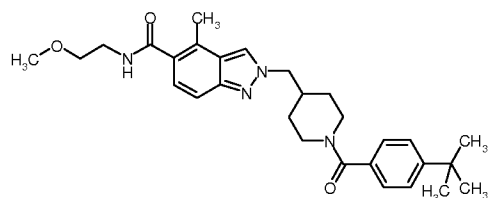
Beispiel 332: 2-[[1-(4-Brom-3-methylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 807 mg 71a und 788 mg 4-Brom-3-methylbenzoesäure in DMF 498 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.20 - 1.32 (2H), 1.33 - 1.67 (2H), 2.24 - 2.33 (1H), 2.36 (3H), 2.52 (3H), 2.73 (1H), 2.91 - 3.13 (1H), 3.28 (3H), 3.35 - 3.63 (5H), 4.34 (3H), 7.03 - 7.23 (2H), 7.30 - 7.49 (2H), 7.63 (1H), 8.15 (1H), 8.51 (1H).

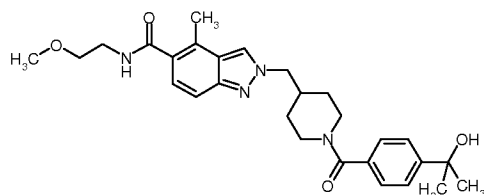
Beispiel 333: 2-[[1-(4-tert-Butylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 81 mg 4-tert-Butylbenzoesäure in DMF 50 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.20 - 1.33 (11H), 1.33 - 1.67 (2H), 2.21 - 2.37 (1H), 2.52 (3H), 2.68 - 3.10 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.45 (2H), 3.52 - 3.74 (1H), 4.35 (3H), 7.18 (1H), 7.25 - 7.35 (2H), 7.36 - 7.52 (3H), 8.15 (1H), 8.50 (1H).

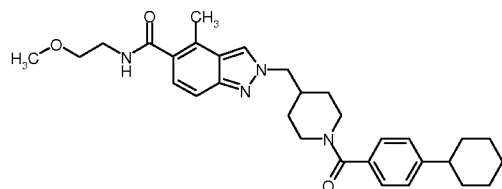
Beispiel 334: 2-({1-[4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 82 mg 4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)benzoesäure in DMF 28 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.24 (2H), 1.42 (8H), 2.20 - 2.40 (1H), 2.52 (3H), 2.64 - 3.11 (2H), 3.28 (3H), 3.34 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.51 (2H), 3.53 - 3.71 (1H), 4.35 (3H), 4.76 - 5.43 (1H), 7.18 (1H), 7.28 (2H), 7.42 (1H), 7.46 - 7.56 (2H), 8.15 (1H), 8.51 (1H).

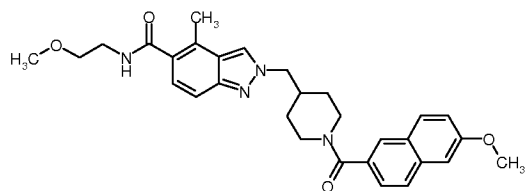
Beispiel 335: 2-([1-(4-Cyclohexylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 93 mg 4-Cyclohexylbenzoesäure in DMF 75 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.10 - 1.63 (9H), 1.64 - 1.89 (5H), 2.17 - 2.40 (1H), 2.52 (3H), 2.69 - 3.08 (2H), 3.28 (3H), 3.38 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.49 (2H), 3.53 - 3.73 (1H), 4.35 (3H), 7.18 (1H), 7.27 (4H), 7.42 (1H), 8.15 (1H), 8.50 (1H).

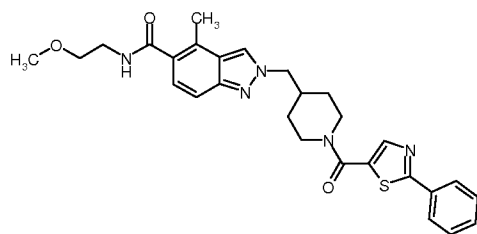
Beispiel 336: N-(2-Methoxyethyl)-2-([1-(6-methoxy-2-naphthoyl)piperidin-4-yl]methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a) und 92 mg 6-Methoxy-naphthalin-2-carbonsäure in DMF 23 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.23 (2H), 1.37 - 1.72 (2H), 2.23 - 2.39 (1H), 2.52 (3H), 2.72 - 3.12 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.42 (2H), 3.43 - 3.49 (2H), 3.59 - 3.81 (1H), 3.89 (3H), 4.36 (3H), 7.09 - 7.27 (2H), 7.33 - 7.49 (3H), 7.79 - 7.95 (3H), 8.15 (1H), 8.51 (1H).

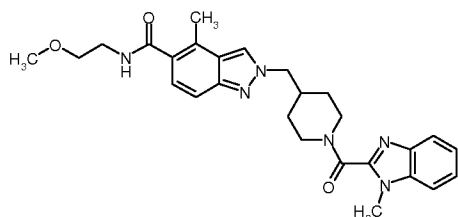
10 **Beispiel 337:** N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-([1-[(2-phenylthiazol-5-yl)carbonyl]piperidin-4-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 93 mg 2-Phenylthiazol-5-carbonsäure in DMF 36 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.23 (2H), 1.55 (2H), 2.19 - 2.45 (1H), 2.52 - 2.56 (3H), 2.70 - 3.24 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.44 - 3.49 (2H), 4.37 (4H), 7.19 (1H), 7.43 (1H), 7.49 - 7.62 (3H), 7.90 - 8.03 (2H), 8.08 - 8.25 (2H), 8.52 (1H).

Beispiel 338: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({ 1-[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

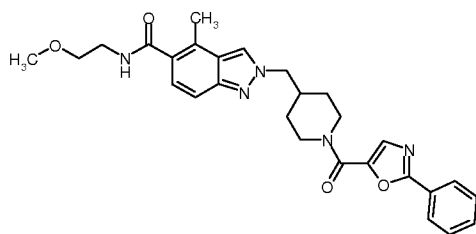


In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 80 mg 1-Methyl-1H-benzimidazol-2-carbonsäure in DMF 39 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.22 - 1.43 (2H), 1.43 - 1.53 (1H), 1.59 - 1.70 (1H), 2.27 - 2.44 (1H), 2.53 (3H), 2.87 (1H), 3.11 (1H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.42 (2H), 3.43 - 3.48 (2H), 3.83 (3H), 4.00 - 4.14 (1H), 4.39 (2H), 4.48 - 4.61 (1H), 7.18 (1H), 7.23 - 7.46 (3H), 7.58 - 7.74 (2H), 8.10 - 8.20 (1H), 8.53 (1H).

10

Beispiel 339: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({ 1-[(2-phenyloxazol-5-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

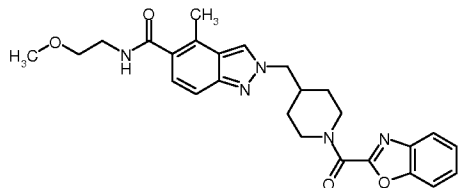


In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 86 mg 2-Phenyloxazol-5-carbonsäure in DMF 30 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.14 - 1.48 (2H), 1.59 (2H), 2.24 - 2.46 (1H), 2.52 - 2.56 (3H), 2.71 - 3.01 (1H), 3.11 - 3.26 (1H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.50 (2H), 4.38 (4H), 7.19 (1H), 7.43 (1H), 7.52 - 7.67 (3H), 7.80 (1H), 7.97 - 8.05 (2H), 8.16 (1H), 8.53 (1H).

15

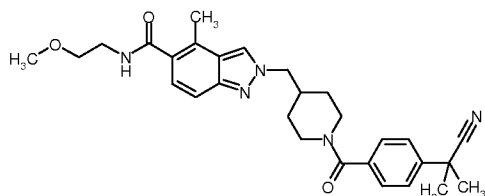
Beispiel 340: 2-([1-(Benzoxazol-2-ylcarbonyl)piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 84 mg Benzoxazol-2-carbonsäure in DMF 37 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.19 - 1.43 (2H), 1.48 - 1.73 (2H), 2.28 - 2.45 (1H), 2.53 (3H), 2.91 (1H), 3.22 (1H), 3.33 - 3.57 (m, 7H), 4.25 - 4.60 (4H), 7.18 (1H), 7.36 - 7.62 (3H), 7.78 - 7.95 (2H), 8.16 (1H), 8.53 (1H).

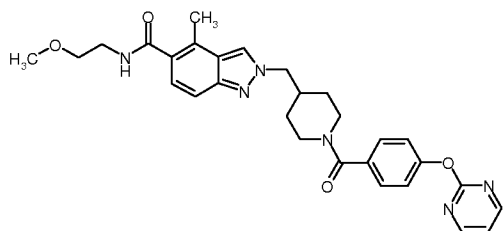
Beispiel 341: 2-([1-[4-(1-Cyan-1-methylethyl)benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 86 mg 4-(1-Cyan-1-methylethyl)benzoesäure in DMF 20 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.17 - 1.34 (2H), 1.35 - 1.64 (2H), 1.70 (6H), 2.16 - 2.40 (1H), 2.52 (3H), 2.64 - 3.13 (2H), 3.28 (3H), 3.40 (2H), 3.43 - 3.49 (2H), 3.49 - 3.67 (1H), 4.35 (3H), 7.18 (1H), 7.42 (3H), 7.58 (2H), 8.15 (1H), 8.50 (1H).

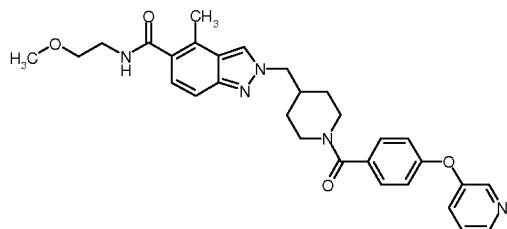
Beispiel 342: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(pyrimidin-2-yloxy)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 98 mg 4-(2-Pyrimidinylloxy)benzoesäure in DMF 37 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.26 (2H), 1.38 - 1.66 (2H), 2.20 - 2.40 (1H), 2.52 - 2.56 (3H), 2.70 - 3.16 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.49 (2H), 3.64 - 3.77 (m, 1H), 4.36 (3H), 7.18 (1H), 7.22 - 7.33 (3H), 7.39 - 7.49 (3H), 8.15 (1H), 8.43 - 8.57 (1H), 8.66 (2H).

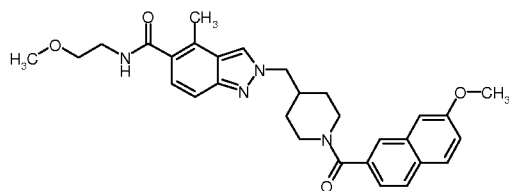
Beispiel 343: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(pyridin-3-yloxy)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 75 mg 71a und 73 mg 4-(3-Pyridylloxy)benzoesäure in DMF 7 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.17 - 1.32 (2H), 1.35 - 1.69 (2H), 2.19 - 2.38 (1H), 2.52 (3H), 2.70 - 3.14 (2H), 3.28 (3H), 3.34 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.51 (2H), 3.55 - 3.70 (1H), 4.35 (3H), 7.04 - 7.13 (2H), 7.18 (1H), 7.37 - 7.46 (3H), 7.47 - 7.54 (1H), 7.58 (1H), 8.15 (1H), 8.38 - 8.55 (3H).

Beispiel 344: N-(2-Methoxyethyl)-2-{{[1-(7-methoxy-2-naphthoyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

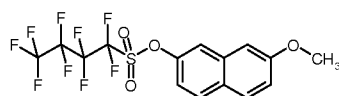


In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 75 mg 71a und 69 mg der in Beispiel 344c) hergestellten Carbonsäure in DMF 28 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.21 - 1.35 (2H), 1.37 - 1.75 (2H), 2.23 - 2.39 (1H), 2.52 (3H), 2.73 - 3.13 (2H), 3.28 (3H), 3.35 - 3.42 (2H), 3.45 (2H), 3.53 - 3.74 (1H), 3.88 (3H), 4.37 (3H), 7.13 - 7.25 (2H), 7.29 (1H), 7.36 - 7.48 (2H), 7.77 - 7.93 (3H), 8.15 (1H), 8.52 (1H).

10 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

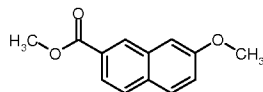
Beispiel 344a: : 7-Methoxynaphthalin-2-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat



5.12 g 7-Methoxy-2-naphthol wurden in 50 ml Toluol gelöst und auf 0°C gekühlt. Nacheinander wurden 30.7 ml N,N-Diisopropylethylamin und 17.6 ml Nonafluorbutansulfonsäurefluorid dazugetropft und das Reaktionsgemisch anschließend bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 600 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben, das abgesetzte braune Öl abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung eines Hexan/ Ethylacetat Gradienten gereinigt. Ausbeute: 11.45 g der Titelverbindung.

^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3.89 (3H), 7.28 (1H), 7.41 (1H), 7.52 (1H), 7.90 - 8.00 (2H), 8.05 (1H).

Beispiel 344b: Methyl-7-methoxynaphthalin-2-carboxylat



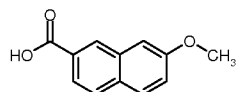
5

In Analogie zu Beispiel 1e erhielt man aus 11.0 g 344a und 8.8 ml Methanol 2.34 g der Titelverbindung.

^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3.89 (3H), 3.91 (3H), 7.31 (1H), 7.57 (1H), 7.82 (1H), 7.94 (2H), 8.54 (1H).

10

Beispiel 344c: 7-Methoxynaphthalin-2-carbonsäure

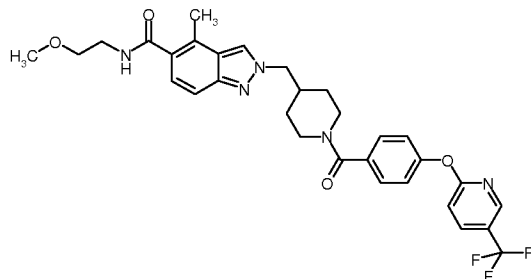


In Analogie zu Beispiel 258d erhielt man aus 2.0 g 344b 1.27 g der Titelverbindung.

^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3.89 (3H), 7.30 (1H), 7.53 (1H), 7.78 - 7.86 (1H), 7.87 - 8.01 (2H), 8.50 (1H), 12.99 (1H).

15

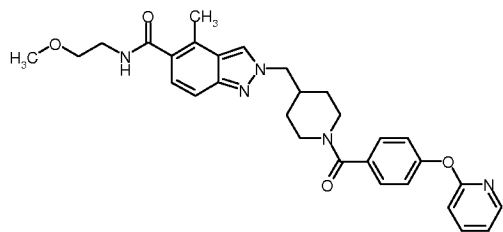
Beispiel 345: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-([1-(4-{[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 200 mg 71a und 232 mg 4-{[5-(Trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoesäure in DMF 221 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.21 - 1.34 (2H), 1.36 - 1.72 (2H), 2.23 - 2.39 (1H), 2.53 (3H), 2.89 (2H), 3.31 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.50 (2H), 3.53 - 3.86 (1H), 4.36 (3H), 7.18 (1H), 7.23 - 7.33 (3H), 7.37 - 7.50 (3H), 8.13 (1H), 8.25 (1H), 8.51 (1H), 8.55 - 8.63 (1H).

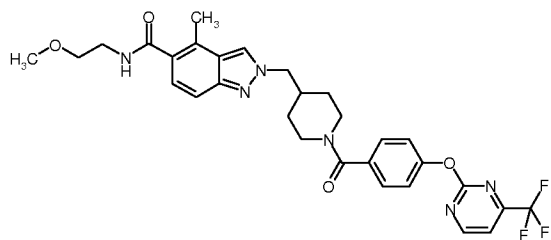
Beispiel 346: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-([1-[4-(pyridin-2-yloxy)benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 98 mg 4-(2-Pyridyloxy)benzoesäure in DMF 29 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.23 (2H), 1.39 - 1.68 (2H), 2.24 - 2.39 (1H), 2.52 - 2.56 (3H), 2.71 - 3.13 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.45 (2H), 3.53 - 3.87 (1H), 4.36 (3H), 7.08 (1H), 7.13 - 7.26 (4H), 7.34 - 7.52 (3H), 7.88 (1H), 8.07 - 8.23 (2H), 8.51 (1H).

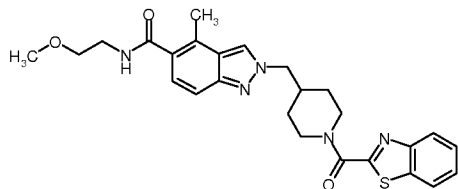
Beispiel 347: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-{[4-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 75 mg 71a und 97 mg 4-{[4-(Trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]oxy}benzoesäure in DMF 11 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.23 (2H), 1.37 - 1.69 (2H), 2.19 - 2.39 (1H), 2.53 (3H), 2.68 - 3.18 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.45 (2H), 3.51 - 3.79 (1H), 4.36 (3H), 7.18 (1H), 7.31 - 7.39 (2H), 7.39 - 7.53 (3H), 7.81 (1H), 8.15 (1H), 8.51 (1H), 9.00 (1H).

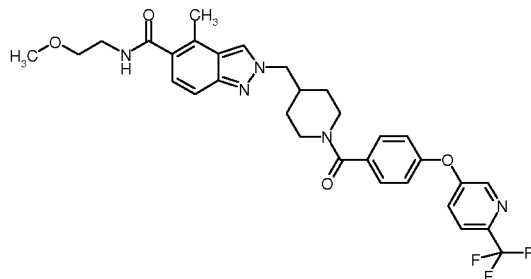
Beispiel 348: 2-[[1-(Benzothiazol-2-ylcarbonyl)piperidin-4-yl]methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 75 mg 71a und 61 mg Benzothiazol-2-carbonsäure in DMF 28 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.34 (2H), 1.62 (2H), 2.32 - 2.45 (1H), 2.53 (3H), 2.82 - 3.00 (1H), 3.26 (1H), 3.28 (3H), 3.40 (2H), 3.43 - 3.50 (2H), 4.38 (3H), 4.98 - 5.23 (1H), 7.19 (1H), 7.43 (1H), 7.59 (2H), 8.01 - 8.30 (3H), 8.53 (1H).

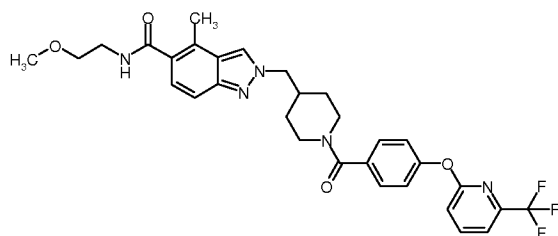
Beispiel 349: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[[1-(4-{[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 75 mg 71a und 96 mg 303b in DMF 34 mg der
5 Titolverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.24 (2H), 1.37 - 1.68 (2H), 2.22 - 2.38 (1H), 2.53 (3H), 2.71 - 3.14 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.44 - 3.49 (2H), 3.52 - 3.84 (1H), 4.36 (3H), 7.09 - 7.29 (3H), 7.35 - 7.53 (3H), 7.65 (1H), 7.92 (1H), 8.13 (1H), 8.51 (1H), 8.60 (1H).

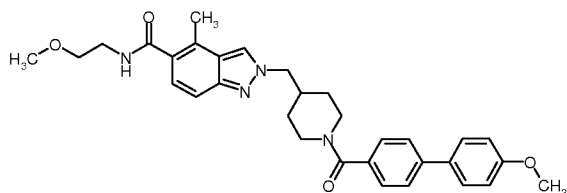
10 **Beispiel 350:** N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[[1-(4-{[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 129 mg 4-{[6-(Trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoesäure in DMF 36 mg der Titolverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.20 - 1.34 (2H), 1.36 - 1.66 (2H), 2.24 - 2.39 (1H), 2.53 (3H), 2.70 - 3.16 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.44 - 3.49 (2H), 3.53 - 3.82 (1H), 4.36 (3H), 7.18 (1H), 7.22 - 7.30 (2H), 7.32 - 7.50 (4H), 7.67 (1H), 8.06 - 8.21 (2H), 8.51 (1H).

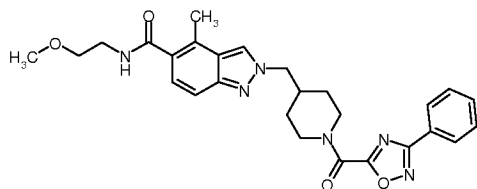
Beispiel 351: 2-({1-[(4'-Methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 104 mg 4'-Methoxybiphenyl-4-carbonsäure in DMF 15 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.24 (2H), 1.37 - 1.64 (2H), 2.19 - 2.32 (1H), 2.53 (3H), 2.74 - 3.10 (2H), 3.28 (3H), 3.40 (2H), 3.45 (2H), 3.67 - 3.91 (4H), 4.21 - 4.64 (3H), 7.04 (2H), 7.19 (1H), 7.41 (2H), 7.66 (5H), 8.04 - 8.22 (1H), 8.51 (1H).

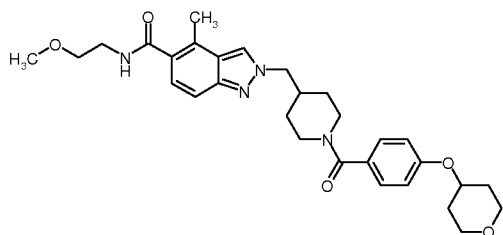
10 **Beispiel 352:** N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 78 mg 3-Phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-carbonsäure in DMF 12 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.33 (2H), 1.50 - 1.72 (2H), 2.31 - 2.45 (1H), 2.53 (3H), 2.86 - 3.04 (1H), 3.16 - 3.26 (1H), 3.28 (3H), 3.41 (2H), 3.43 - 3.51 (2H), 3.94 - 4.13 (1H), 4.28 - 4.55 (3H), 7.19 (1H), 7.43 (1H), 7.52 - 7.72 (3H), 7.96 - 8.09 (2H), 8.13 (1H), 8.52 (1H).

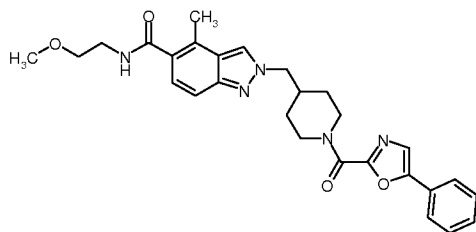
Beispiel 353: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 91 mg 4-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzoesäure in DMF 21 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.23 (2H), 1.38 - 1.70 (4H), 1.97 (2H), 2.18 - 2.41 (1H), 2.53 (3H), 2.75 - 3.02 (2H), 3.28 (3H), 3.35 - 3.54 (8H), 3.84 (2H), 4.35 (2H), 4.52 - 4.77 (1H), 7.00 (2H), 7.18 (1H), 7.30 (2H), 7.42 (1H), 8.13 (1H), 8.50 (1H).

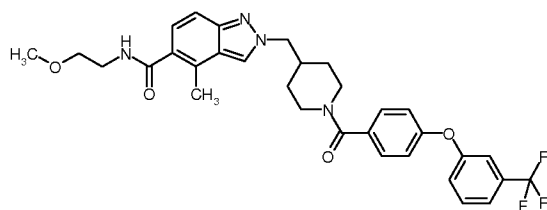
Beispiel 354: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[(5-phenyloxazol-2-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 77 mg 5-Phenyl-oxazol-2-carbonsäure in DMF 10 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.17 - 1.41 (2H), 1.59 (2H), 2.28 - 2.45 (1H), 2.52 - 2.56 (3H), 2.85 (1H), 3.20 (1H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.44 - 3.50 (2H), 4.38 (3H), 4.57 - 4.74 (1H), 7.19 (1H), 7.39 - 7.57 (4H), 7.74 - 7.82 (2H), 7.88 (1H), 8.13 (1H), 8.52 (1H).

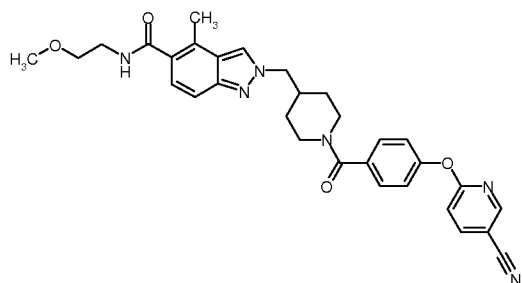
Beispiel 355: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[3-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 115 mg 4-[(3-(Trifluormethyl)phenoxy]benzoesäure in DMF 40 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.23 (2H), 1.35 - 1.65 (2H), 2.19 - 2.38 (1H), 2.52 - 2.56 (3H), 2.71 - 3.12 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.50 (2H), 3.53 - 3.87 (1H), 4.35 (3H), 7.07 - 7.15 (2H), 7.18 (1H), 7.30 - 7.48 (5H), 7.54 (1H), 7.64 (1H), 8.13 (1H), 8.50 (1H).

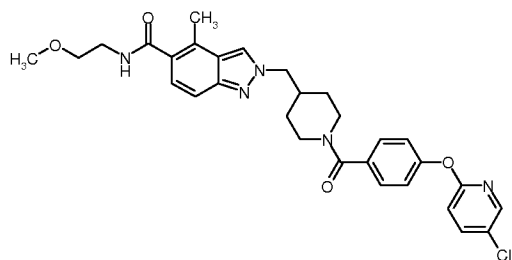
Beispiel 356: 2-[(1-{4-[(5-Cyanpyridin-2-yl)oxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 98 mg 4-[(5-Cyanpyridin-2-yl)oxy]benzoesäure in DMF 15 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.21 - 1.35 (2H), 1.36 - 1.75 (2H), 2.23 - 2.39 (1H), 2.53 (3H), 2.69 - 3.19 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.46 (2H), 3.53 - 3.85 (1H), 4.36 (3H), 7.18 (1H), 7.23 - 7.33 (3H), 7.36 - 7.53 (3H), 8.13 (1H), 8.34 (1H), 8.51 (1H), 8.66 (1H).

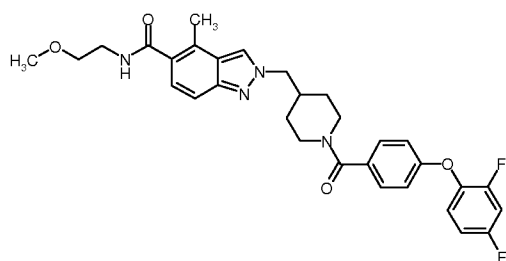
Beispiel 357: 2-[(1-{4-[(5-Chlorpyridin-2-yl)oxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 102 mg 4-[(5-Chlorpyridin-2-yl)oxy]benzoesäure in DMF 40 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.25 (2H), 1.36 - 1.70 (2H), 2.20 - 2.39 (1H), 2.53 (3H), 2.66 - 3.15 (2H), 3.28 (3H), 3.40 (2H), 3.43 - 3.50 (2H), 3.55 - 3.90 (1H), 4.36 (3H), 7.08 - 7.28 (4H), 7.42 (3H), 7.99 (1H), 8.10 - 8.30 (2H), 8.51 (1H).

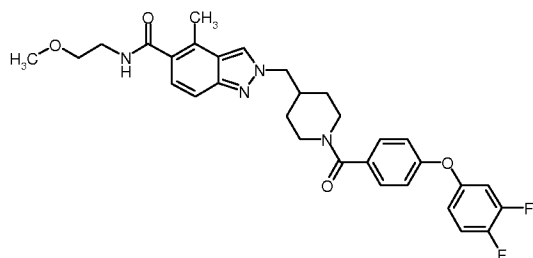
Beispiel 358: 2-[(1-{4-(2,4-Difluorphenoxy)benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 102 mg 4-(2,4-Difluorphenoxy)benzoesäure in DMF 22 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.21 (2H), 1.33 - 1.76 (2H), 2.20 - 2.39 (1H), 2.52 (3H), 2.69 - 3.13 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.50 (2H), 3.53 - 3.90 (1H), 4.35 (3H), 6.91 - 7.04 (2H), 7.11 - 7.22 (2H), 7.30 - 7.46 (4H), 7.51 (1H), 8.13 (1H), 8.50 (1H).

Beispiel 359: 2-({1-[4-(3,4-Difluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

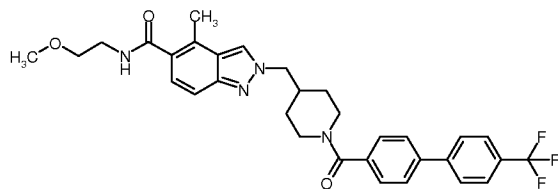


In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 102 mg 4-(3,4-Difluorphenoxy)benzoesäure in DMF 23 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.17 - 1.30 (2H), 1.35 - 1.70 (2H), 2.20 - 2.40 (1H), 2.52 (3H), 2.74 - 3.14 (2H), 3.28 (3H), 3.40 (2H), 3.43 - 3.51 (2H), 3.52 - 3.89 (1H), 4.35 (3H), 6.94 (1H), 7.05 (2H), 7.18 (1H), 7.30 (1H), 7.36 - 7.59 (4H), 8.15 (1H), 8.51 (1H).

10

Beispiel 360: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid

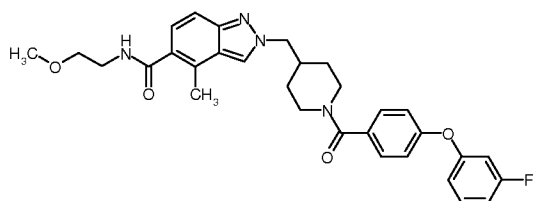


In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 109 mg 4'-(Trifluormethyl)biphenyl-4-carbonsäure in DMF 44 mg der Titelverbindung.

LC-MS: R_t = 1.28 min, MS (ES⁺): m/z = 579 (M+H)⁺.

15

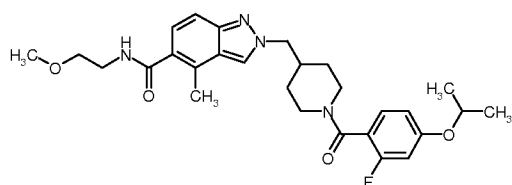
Beispiel 361: 2-({1-[4-(3-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 71a und 95 mg 4-(3-Fluorphenoxy)benzoesäure in DMF 43 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.17 - 1.31 (2H), 1.33 - 1.69 (2H), 2.19 - 2.38 (1H), 2.52 (3H), 2.70 - 3.11 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.49 (2H), 3.54 - 3.85 (1H), 4.35 (3H), 6.85 - 7.13 (5H), 7.18 (1H), 7.35 - 7.55 (4H), 8.15 (1H), 8.51 (1H).

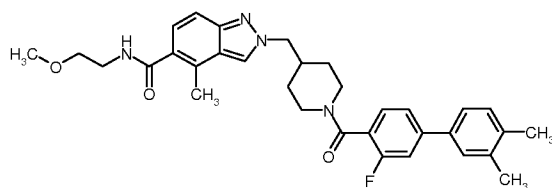
10 **Beispiel 362:** 2-{{1-[2-Fluor-4-isopropoxybenzoyl]piperidin-4-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 75 mg 71a und 41 mg 2-Fluor-4-isopropoxybenzoesäure 31 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, Chloroform- d): δ [ppm]= 1.21 - 1.42 (8H), 1.51 (1H), 1.69 (1H), 2.38 (1H), 2.56 - 2.80 (4H), 2.87 - 3.08 (1H), 3.36 (3H), 3.48 - 3.73 (4H), 4.28 (2H), 4.51 (1H), 4.74 (1H), 5.28 (1H), 6.19 (1H), 6.54 (1H), 6.67 (1H), 7.13 - 7.38 (2H), 7.50 (1H), 7.94 (1H).

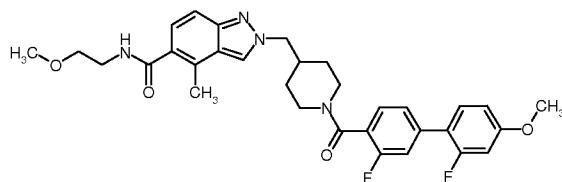
Beispiel 363: 2-({1-[(3-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 75 mg 71a und 50 mg 3-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-4-carbonsäure 35 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, Chloroform-d): δ [ppm]= 1.25 - 1.51 (2H), 1.57 (1H), 1.76 (1H), 2.25 - 2.37 (6H), 2.45 (1H), 2.61 - 2.71 (3H), 2.79 (1H), 3.06 (1H), 3.40 (3H), 3.53 - 3.77 (5H), 4.34 (2H), 4.83 (1H), 6.04 - 6.30 (1H), 7.15 - 7.47 (7H), 7.55 (1H), 7.98 (1H).

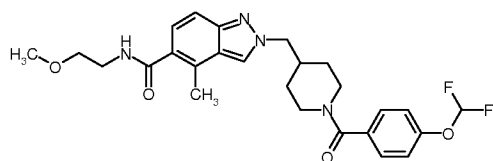
Beispiel 364: 2-({1-[(2',3-Difluor-4'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 90 mg 71a und 65 mg 3,2'-Difluor-4'-methoxybiphenyl-4-carbonsäure 28 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, Chloroform-d): δ [ppm]= 1.25 - 1.50 (2H), 1.50 - 1.84 (2H), 2.44 (1H), 2.66 (3H), 2.78 (1H), 3.03 (1H), 3.39 (3H), 3.53 - 3.76 (5H), 3.85 (3H), 4.23 - 4.45 (2H), 4.83 (1H), 6.17 (1H), 6.64 - 6.92 (2H), 7.18 - 7.48 (5H), 7.54 (1H), 7.97 (1H).

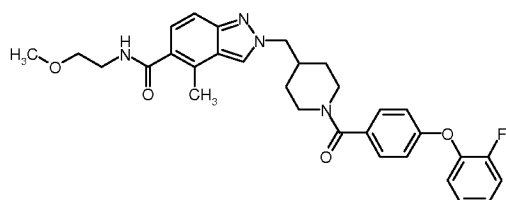
Beispiel 365: 2-({1-[4-(Difluormethoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 75 mg 71a und 38 mg 4-(Difluormethoxy)benzoesäure 23 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, Chloroform-d): δ [ppm]= 1.26 (2H), 1.59 (2H), 2.26 - 2.49 (1H), 2.62 (3H), 2.84 (2H), 3.36 (3H), 3.43 (1H), 3.50 - 3.96 (4H), 4.29 (2H), 4.46 - 5.02 (1H), 6.13 - 6.25 (1H), 6.26 - 6.82 (1H), 7.11 (2H), 7.22 - 7.43 (3H), 7.50 (1H), 7.93 (1H).

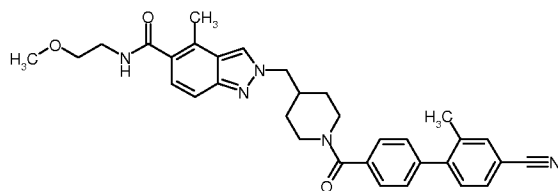
Beispiel 366: 2-({1-[4-(2-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



120 mg Verbindung 54, 26 mg o-Fluorphenol, 152 mg Cäsiumcarbonat, 6.7 mg Kupfer(I)-bromid und 3.2 mg (2-Pyridyl)aceton wurden in 6 ml Dimethylsulfoxid suspendiert und 3 Tage bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, der Filterkuchen mit Wasser und Ethylacetat gewaschen, die wässrige Phase mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde via HPLC gereinigt und man erhielt 12 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, Chloroform-d): δ [ppm]= 1.16 - 1.47 (2H), 1.62 (2H), 2.43 (1H), 2.66 (3H), 2.85 (2H), 3.39 (3H), 3.53 - 3.74 (4H), 3.79 - 4.19 (1H), 4.33 (2H), 4.47 - 5.02 (1H), 6.15 (1H), 6.96 (2H), 7.07 - 7.23 (3H), 7.30 - 7.45 (3H), 7.54 (1H), 7.96 (1H).

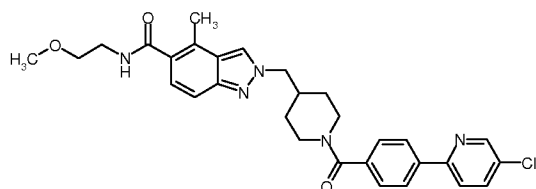
Beispiel 367: 2-({1-[(4'-Cyan-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 80 mg 54 und 38 mg (2-Methyl-4-cyanphenyl)boronsäure unter Rückfluss 40 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.20 - 1.34 (2H), 1.36 - 1.69 (2H), 2.28 (4H), 2.53 (3H), 2.69 - 3.19 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.50 (2H), 3.54 - 3.77 (1H), 4.37 (3H), 7.18 (1H), 7.37 - 7.50 (6H), 7.74 (1H), 7.83 (1H), 8.15 (1H), 8.52 (1H).

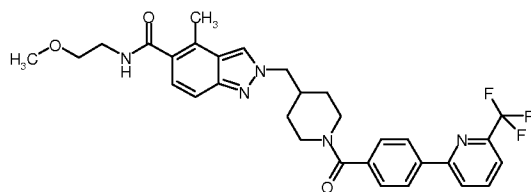
Beispiel 368: 2-({1-[4-(5-Chlorpyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



200 mg des in Beispiel 54 hergestellten Arylbromids wurden zusammen mit 187 mg (5-Chlorpyridin-2-yl)-2-boronsäurepinacolester in 3 ml DMF vorgelegt, mit 48 mg 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocendichlorpalladium(II), 39 mg Kupfer(I)chlorid 254 mg Cäsiumcarbonat und 22 mg 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen versetzt und für ca. 1 Tag auf 70°C erhitzt, bis kein weiteres Fortschreiten der Umsetzung mehr zu beobachten war. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, mehrmals mit Ethylacetat versetzt, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Dies ergab nach HPLC-Aufreinigung 92 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.19 - 1.36 (2H), 1.37 - 1.72 (2H), 2.23 - 2.41 (1H), 2.52 - 2.57 (3H), 2.70 - 3.13 (2H), 3.28 (3H), 3.39 (2H), 3.45 (2H), 3.51 - 3.80 (1H), 4.36 (3H), 7.18 (1H), 7.36 - 7.52 (3H), 8.05 (2H), 8.09 - 8.22 (3H), 8.51 (1H), 8.73 (1H).

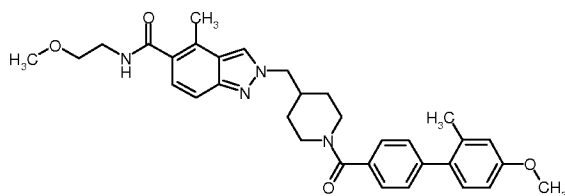
- 5 **Beispiel 369:** N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 100 mg 54 und 80 mg [6-(Trifluormethyl)pyridin-2-yl]boronsäurepinacolester unter Rückfluss 33 mg der Titelverbindung.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.18 - 1.35 (2H), 1.36 - 1.67 (2H), 2.25 - 2.41 (1H), 2.53 (3H), 2.70 - 3.15 (2H), 3.28 (3H), 3.35 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.51 (2H), 3.53 - 3.73 (1H), 4.37 (3H), 7.18 (1H), 7.42 (1H), 7.53 (2H), 7.89 (1H), 8.06 - 8.26 (4H), 8.33 (1H), 8.51 (1H).

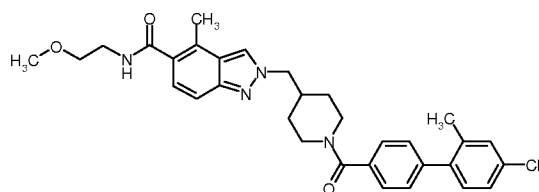
- 15 **Beispiel 370:** N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[(4'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 100 mg 54 und 48 mg (4-Methoxy-2-methylphenyl)boronsäure unter Rückfluss 52 mg der Titelverbindung.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.16 - 1.35 (2H), 1.37 - 1.67 (2H), 2.23 (3H), 2.26 - 2.42 (1H), 2.53 (3H), 2.70 - 3.12 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.50 (2H), 3.77 (4H), 4.36 (3H), 6.77 - 6.92 (2H), 7.10 - 7.22 (2H), 7.39 (5H), 8.15 (1H), 8.52 (1H).

Beispiel 371: 2-({1-[(4'-Chlor-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

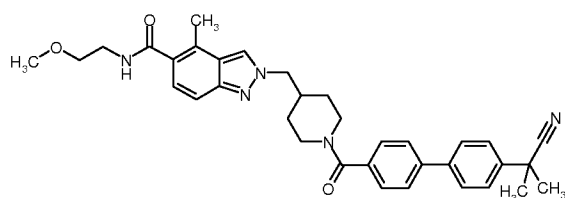


5 In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 100 mg 54 und 50 mg (4-Chlor-2-methylphenyl)boronsäure unter Rückfluss 43 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.27 (2H), 1.38 - 1.70 (2H), 2.23 (4H), 2.53 (3H), 2.70 - 3.15 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.49 (2H), 3.55 - 3.84 (1H), 4.36 (3H), 7.12 - 7.27 (2H), 7.28 - 7.35 (1H), 7.36 - 7.47 (6H), 8.15 (1H), 8.52 (1H).

10

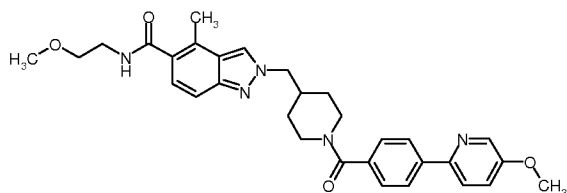
Beispiel 372: 2-[(1-{[4'-(2-Cyanpropan-2-yl)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



15 In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 100 mg 54 und 55 mg [4-(1-Cyan-1-methylethyl)phenyl]boronsäure unter Rückfluss 67 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.28 (2H), 1.36 - 1.65 (2H), 1.72 (6H), 2.24 - 2.40 (1H), 2.53 (3H), 2.70 - 3.14 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.49 (2H), 3.54 - 3.77 (1H), 4.36 (3H), 7.18 (1H), 7.38 - 7.50 (3H), 7.62 (2H), 7.75 (4H), 8.15 (1H), 8.52 (1H).

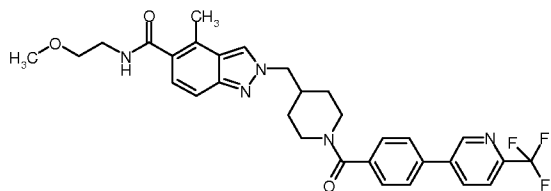
Beispiel 373: N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4-(5-methoxypyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 368 erhielt man aus 200 mg 54 und 183 mg (5-Methoxypyridin-2-yl)boronsäurepinacolester unter Rückfluss 12 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.22 - 1.33 (2H), 1.36 - 1.66 (2H), 2.23 - 2.38 (1H), 2.53 (3H), 2.68 - 3.12 (2H), 3.28 (3H), 3.35 - 3.42 (2H), 3.43 - 3.50 (2H), 3.54 - 3.78 (1H), 3.88 (3H), 4.36 (3H), 7.18 (1H), 7.36 - 7.55 (4H), 7.96 (1H), 8.07 (2H), 8.13 (1H), 8.39 (1H), 8.51 (1H).

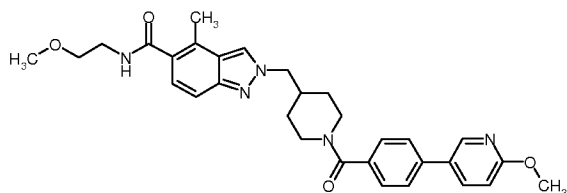
10 **Beispiel 374:** N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 100 mg 54 und 56 mg [2-(Trifluormethyl)pyridin-5-yl]boronsäure unter Rückfluss 37 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.19 - 1.36 (2H), 1.36 - 1.69 (2H), 2.21 - 2.42 (1H), 2.53 (3H), 2.70 - 3.14 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.50 (2H), 3.53 - 3.72 (1H), 4.36 (3H), 7.18 (1H), 7.42 (1H), 7.53 (2H), 7.89 (2H), 8.01 (1H), 8.15 (1H), 8.41 (1H), 8.52 (1H), 9.13 (1H).

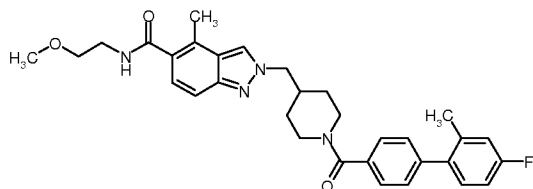
Beispiel 375: N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 100 mg 54 und 47 mg (2-Methoxypyridin-5-yl)boronsäure unter Rückfluss 50 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.26 (2H), 1.34 - 1.70 (2H), 2.21 - 2.40 (1H), 2.53 (3H), 2.69 - 3.15 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.49 (2H), 3.51 - 3.79 (1H), 3.90 (3H), 4.36 (3H), 6.93 (1H), 7.18 (1H), 7.36 - 7.52 (3H), 7.72 (2H), 8.05 (1H), 8.15 (1H), 8.46 - 8.57 (2H).

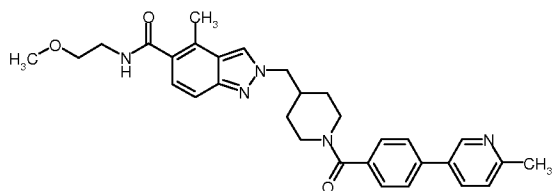
10 **Beispiel 376:** 2-({1-[4'-Fluor-2'-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 300 mg 54 und 135 mg (4-Fluor-2-methylphenyl)boronsäure unter Rückfluss 261 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.27 (2H), 1.37 - 1.70 (2H), 2.24 (4H), 2.53 (3H), 2.71 - 3.14 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.50 (2H), 3.55 - 3.83 (1H), 4.37 (3H), 7.05 - 7.12 (1H), 7.18 (2H), 7.22 - 7.30 (1H), 7.40 (5H), 8.14 (1H), 8.52 (1H).

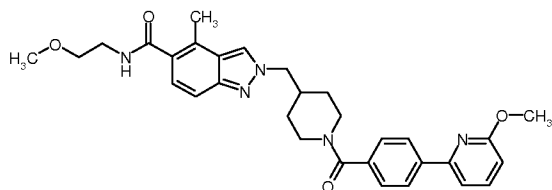
Beispiel 377: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(6-methylpyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl}-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 80 mg 54 und 32 mg (2-Methylpyridin-5-yl)boronsäure unter Rückfluss 45 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.26 (2H), 1.37 - 1.71 (2H), 2.18 - 2.39 (1H), 2.52 - 2.58 (3H), 2.73 - 3.16 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.45 (2H), 3.54 - 3.79 (1H), 4.36 (3H), 7.18 (1H), 7.30 - 7.54 (4H), 7.76 (2H), 8.00 (1H), 8.15 (1H), 8.51 (1H), 8.78 (1H).

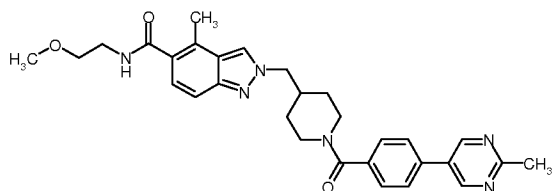
10 **Beispiel 378:** N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4-(6-methoxypyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl}-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 100 mg 54 und 45 mg (6-Methoxypyridin-2-yl)boronsäure unter Rückfluss 30 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.26 (2H), 1.35 - 1.68 (2H), 2.32 (1H), 2.52 (3H), 2.70 - 3.13 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.50 (2H), 3.53 - 3.74 (1H), 3.96 (3H), 4.36 (3H), 6.81 (1H), 7.18 (1H), 7.37 - 7.67 (4H), 7.81 (1H), 8.15 (3H), 8.51 (1H).

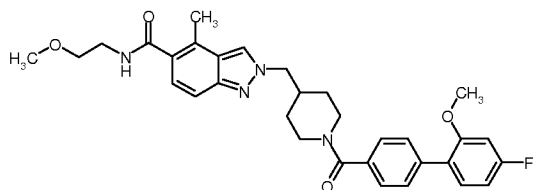
Beispiel 379: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({ 1-[4-(2-methylpyrimidin-5-yl)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 100 mg 54 und 64 mg (2-Methylpyrimidin-5-yl)boronsäurepinacolester unter Rückfluss 36 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.27 (2H), 1.38 - 1.70 (2H), 2.21 - 2.40 (1H), 2.53 (3H), 2.67 (3H), 2.73 - 3.16 (2H), 3.28 (3H), 3.40 (2H), 3.43 - 3.50 (2H), 3.53 - 3.76 (1H), 4.36 (3H), 7.18 (1H), 7.42 (1H), 7.51 (2H), 7.84 (2H), 8.13 (1H), 8.51 (1H), 9.05 (2H).

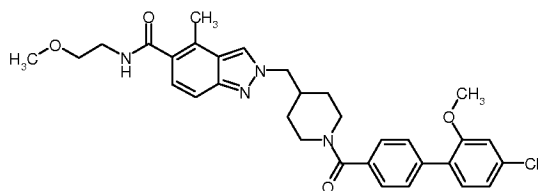
10 **Beispiel 380:** 2-({ 1-[(4'-Fluor-2'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 100 mg 54 und 50 mg (4-Fluor-2-methoxyphenyl)boronsäure unter Rückfluss 47 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.19 - 1.34 (2H), 1.37 - 1.71 (2H), 2.22 - 2.40 (1H), 2.53 (3H), 2.70 - 3.15 (2H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.50 (2H), 3.56 - 3.75 (1H), 3.79 (3H), 4.36 (3H), 6.87 (1H), 6.99 - 7.10 (1H), 7.18 (1H), 7.30 - 7.46 (4H), 7.50 (2H), 8.13 (1H), 8.51 (1H).

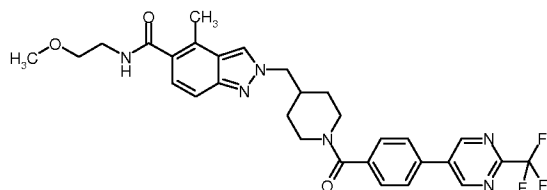
Beispiel 381: 2-(1-[(4'-Chlor-2'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 100 mg 54 und 54 mg (4-Fluor-2-methoxyphenyl)boronsäure unter Rückfluss 87 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.26 (2H), 1.39 - 1.69 (2H), 2.19 - 2.39 (1H), 2.53 (3H), 2.75 - 3.14 (2H), 3.28 (3H), 3.40 (2H), 3.45 (2H), 3.57 - 3.74 (1H), 3.81 (3H), 4.36 (3H), 7.04 - 7.25 (3H), 7.28 - 7.62 (6H), 8.13 (1H), 8.51 (1H).

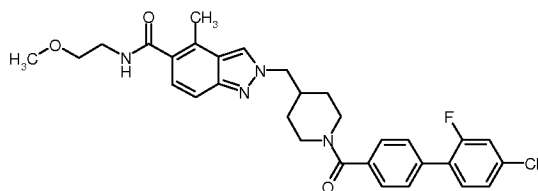
10 **Beispiel 382:** N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[2-(trifluormethyl)pyrimidin-5-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 100 mg 54 und 56 mg [2-(Trifluormethyl)pyrimidin-5-yl]boronsäure unter Rückfluss 14 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.24 (2H), 1.38 - 1.73 (2H), 2.22 - 2.41 (1H), 2.53 (3H), 2.70 - 2.89 (1H), 2.94 - 3.18 (1H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.44 - 3.49 (2H), 3.51 - 3.70 (1H), 4.37 (3H), 7.18 (1H), 7.42 (1H), 7.57 (2H), 7.97 (2H), 8.13 (1H), 8.51 (1H), 9.43 (2H).

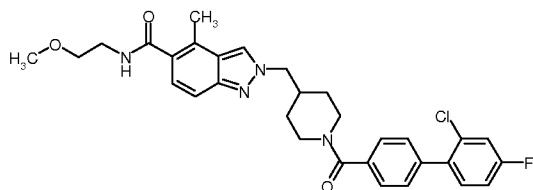
Beispiel 383: 2-({1-[(4'-Chlor-2'-fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 100 mg 54 und 51 mg (4-Chlor-2-fluorphenyl)boronsäure unter Rückfluss 51 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.27 (2H), 1.38 - 1.68 (2H), 2.32 (1H), 2.53 (3H), 2.71 - 2.91 (1H), 2.93 - 3.16 (1H), 3.28 (3H), 3.40 (2H), 3.45 (2H), 3.53 - 3.78 (m, 1H), 4.37 (3H), 7.18 (1H), 7.33 - 7.52 (4H), 7.53 - 7.74 (4H), 8.13 (1H), 8.51 (1H).

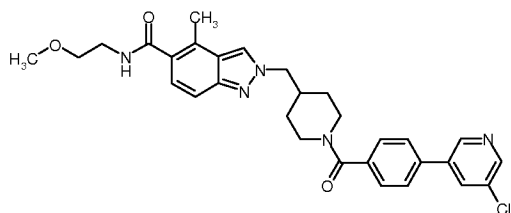
10 **Beispiel 384:** 2-({1-[(2'-Chlor-4'-fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 100 mg 54 und 51 mg (2-Chlor-4-fluorphenyl)boronsäure unter Rückfluss 26 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.28 (2H), 1.38 - 1.67 (2H), 2.23 - 2.39 (1H), 2.53 (3H), 2.71 - 2.91 (1H), 2.94 - 3.15 (1H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.50 (2H), 3.54 - 3.74 (1H), 4.37 (3H), 7.18 (1H), 7.33 (1H), 7.39 - 7.63 (7H), 8.13 (1H), 8.51 (1H).

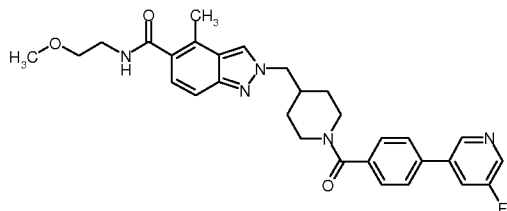
Beispiel 385: 2-({1-[4-(5-Chlorpyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 100 mg 54 und 46 mg (5-Chlorpyridin-3-yl)boronsäure unter Rückfluss 22 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.21 - 1.35 (2H), 1.36 - 1.69 (2H), 2.23 - 2.40 (1H), 2.53 (3H), 2.69 - 2.90 (1H), 2.92 - 3.16 (1H), 3.28 (3H), 3.40 (2H), 3.45 (2H), 3.53 - 3.73 (1H), 4.36 (3H), 7.18 (1H), 7.35 - 7.57 (3H), 7.86 (2H), 8.15 (1H), 8.30 (1H), 8.52 (1H), 8.65 (1H), 8.90 (1H).

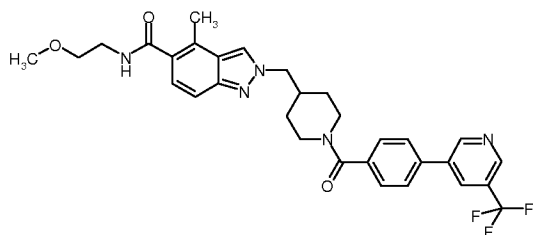
10 **Beispiel 386:** 2-({1-[4-(5-Fluorpyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 100 mg 54 und 41 mg (5-Fluorpyridin-3-yl)boronsäure unter Rückfluss 57 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.27 (2H), 1.37 - 1.70 (2H), 2.24 - 2.40 (1H), 2.52 - 2.55 (3H), 2.70 - 2.89 (1H), 2.93 - 3.15 (1H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.50 (2H), 3.53 - 3.73 (1H), 4.36 (3H), 7.18 (1H), 7.42 (1H), 7.50 (2H), 7.86 (2H), 8.07 - 8.18 (2H), 8.51 (1H), 8.61 (1H), 8.84 (1H).

Beispiel 387: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[5-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid

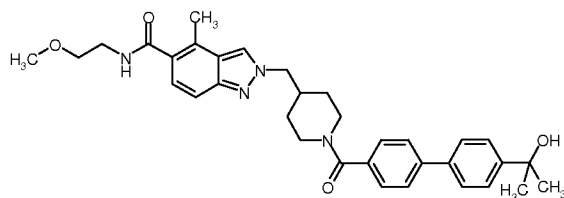


In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 100 mg 54 und 56 mg [5-(Trifluormethyl)pyridin-3-yl]boronsäure unter Rückfluss 73 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.20 - 1.35 (2H), 1.36 - 1.67 (2H), 2.23 - 2.40 (1H), 2.53 (3H), 2.69 - 2.92 (1H), 2.93 - 3.17 (1H), 3.28 (3H), 3.35 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.49 (2H), 3.53 - 3.75 (1H), 4.37 (3H), 7.18 (1H), 7.42 (1H), 7.52 (2H), 7.93 (2H), 8.07 - 8.20 (1H), 8.45 - 8.58 (2H), 9.00 (1H), 9.24 (1H).

10

Beispiel 388: 2-[(1-{[4'-(2-Hydroxypropan-2-yl)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

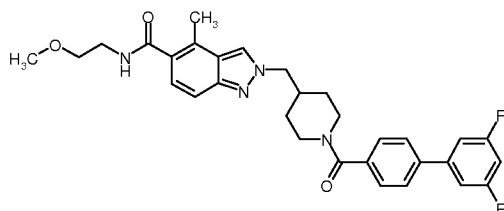


In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 100 mg 54 und 77 mg (4-Hydroxy-tert-butylphenyl)boronsäurepinacolester unter Rückfluss 46 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.26 (2H), 1.45 (8H), 2.22 - 2.42 (1H), 2.53 (3H), 2.71 - 2.90 (1H), 2.91 - 3.14 (1H), 3.28 (3H), 3.40 (2H), 3.43 - 3.50 (2H), 3.56 - 3.80 (1H), 4.36 (3H), 5.06 (1H), 7.18 (d, 1H), 7.37 - 7.50 (3H), 7.50 - 7.67 (4H), 7.71 (2H), 8.15 (1H), 8.52 (1H).

15

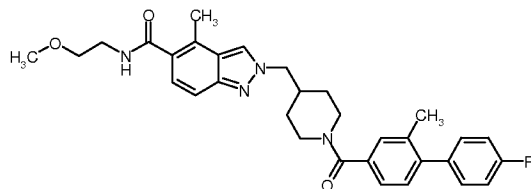
Beispiel 389: 2-({1-[(3',5'-Difluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 100 mg 54 und 46 mg (3,5-Difluorphenyl)boronsäure unter Rückfluss 22 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.18 - 1.35 (2H), 1.36 - 1.70 (2H), 2.19 - 2.39 (1H), 2.52 - 2.56 (3H), 2.71 - 2.92 (1H), 2.93 - 3.17 (1H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.49 (2H), 3.52 - 3.71 (1H), 4.36 (3H), 7.11 - 7.33 (2H), 7.37 - 7.54 (5H), 7.81 (2H), 8.13 (1H), 8.51 (1H).

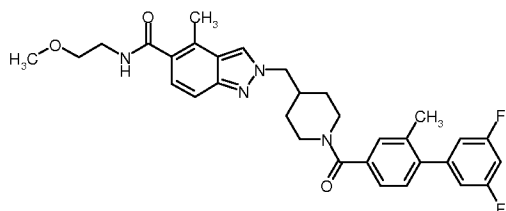
10 **Beispiel 390:** 2-({1-[(4'-Fluor-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 60 mg 332 und 19 mg (4-Fluorphenyl)boronsäure unter Rückfluss 25 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.25 (2H), 1.37 - 1.67 (2H), 2.24 (4H), 2.53 (3H), 2.69 - 2.87 (1H), 2.92 - 3.14 (1H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.50 (2H), 3.56 - 3.81 (1H), 4.36 (3H), 7.11 - 7.34 (6H), 7.36 - 7.46 (3H), 8.15 (1H), 8.52 (1H).

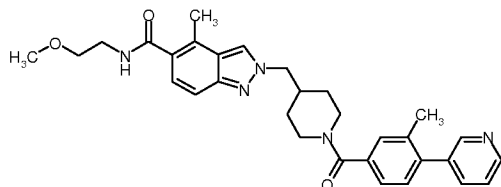
Beispiel 391: 2-({1-[(3',5'-Difluor-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 60 mg 332 und 27 mg (3,5-Difluorphenyl)boronsäure unter Rückfluss 30 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.23 (2H), 1.36 - 1.69 (2H), 2.27 (4H), 2.53 (3H), 2.69 - 2.90 (1H), 2.92 - 3.15 (1H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.45 (2H), 3.53 - 3.76 (1H), 4.36 (3H), 7.08 - 7.21 (3H), 7.22 - 7.34 (4H), 7.42 (1H), 8.15 (1H), 8.52 (1H).

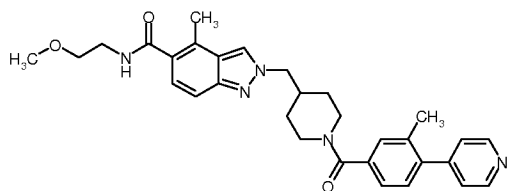
Beispiel 392: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[3-methyl-4-(3-pyridyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 60 mg 332 und 21 mg Pyridin-3-ylboronsäure unter Rückfluss 19 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.20 - 1.33 (2H), 1.37 - 1.71 (2H), 2.26 (4H), 2.53 (3H), 2.70 - 2.88 (1H), 2.94 - 3.17 (1H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.49 (2H), 3.56 - 3.82 (1H), 4.36 (3H), 7.18 (1H), 7.23 - 7.37 (3H), 7.39 - 7.56 (2H), 7.83 (1H), 8.15 (1H), 8.52 (1H), 8.56 - 8.65 (2H).

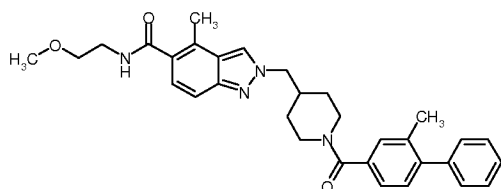
Beispiel 393: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[3-methyl-4-(4-pyridyl)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 60 mg 332 und 21 mg Pyridin-4-ylboronsäure unter Rückfluss 19 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.18 - 1.33 (2H), 1.37 - 1.67 (2H), 2.27 (4H), 2.52 - 2.56 (3H), 2.70 - 2.86 (1H), 2.93 - 3.13 (1H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.49 (2H), 3.55 - 3.75 (1H), 4.36 (3H), 7.18 (1H), 7.23 - 7.36 (3H), 7.38 - 7.48 (3H), 8.15 (1H), 8.52 (1H), 8.60 - 8.69 (2H).

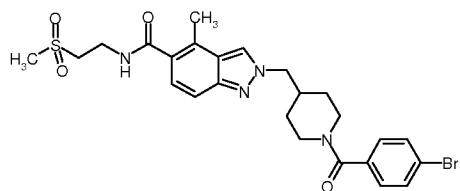
Beispiel 394: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[(2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 317 erhielt man aus 60 mg 332 und 21 mg Phenylboronsäure unter Rückfluss 57 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.19 - 1.34 (2H), 1.37 - 1.67 (2H), 2.25 (4H), 2.53 (3H), 2.68 - 2.88 (1H), 2.92 - 3.17 (1H), 3.28 (3H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.45 (2H), 3.59 - 3.81 (1H), 4.36 (3H), 7.13 - 7.32 (4H), 7.33 - 7.50 (6H), 8.15 (1H), 8.52 (1H).

Beispiel 395: 2-{[1-(4-Brombenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-mesyylethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

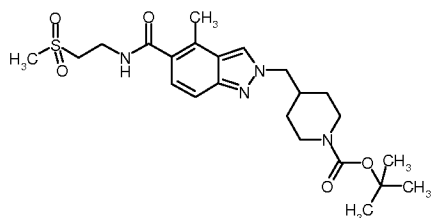


In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 1 g 395b und 797 mg 4-Brombenzoesäure in DMF 383 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.21 - 1.32 (2H), 1.34 - 1.67 (2H), 2.21 - 2.38 (1H), 2.55 (3H), 2.68 - 2.87 (1H), 3.05 (4H), 3.39 (2H), 3.45 - 3.59 (1H), 3.66 (2H), 4.35 (3H), 7.23 (1H), 7.28 - 7.37 (2H), 7.43 (1H), 7.59 - 7.70 (2H), 8.34 (1H), 8.52 (1H).

10 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

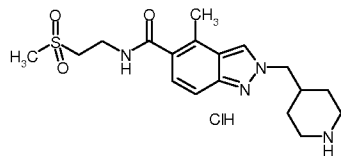
Beispiel 395a: tert-Butyl-4-({5-[N-(2-mesyylethyl)carbamoyl]-4-methyl-2H-indazol-2-yl}methyl)piperidin-1-carboxylat



15 In Analogie zu Beispiel 266a erhielt man aus 2.506 g 1c und 3.022 g 2-Mesyylethylamin Hydrochlorid 1.26 g der Titelverbindung.

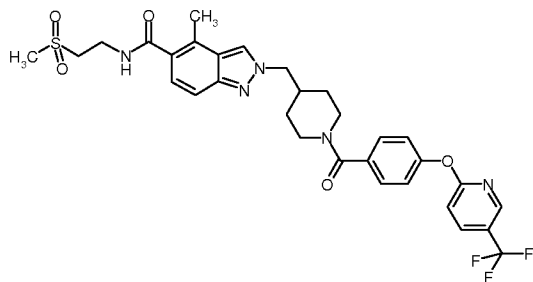
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.02 - 1.17 (2H), 1.34 - 1.54 (11H), 2.08 - 2.24 (1H), 2.55 (3H), 2.73 (2H), 3.06 (3H), 3.34 - 3.47 (2H), 3.57 - 3.76 (2H), 3.91 (2H), 4.32 (2H), 7.23 (1H), 7.43 (1H), 8.33 (1H), 8.52 (1H).

Beispiel 395b: N-(2-Mesyloethyl)-4-methyl-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 258b erhielt man aus 1.26 g Verbindung 395a 1.29 g der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

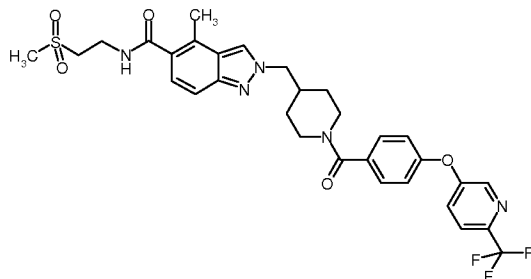
Beispiel 396: N-(2-Mesyloethyl)-4-methyl-2-[[1-(4-{[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



10 In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 80 mg 395b und 90 mg 4-{[5-(Trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoesäure in DMF 30 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.19 - 1.35 (2H), 1.36 - 1.72 (2H), 2.22 - 2.41 (1H), 2.55 (3H), 3.06 (5H), 3.39 (2H), 3.49 - 3.89 (3H), 4.37 (3H), 7.20 - 7.32 (4H), 7.40 - 7.49 (3H), 8.25 (1H), 8.34 (1H), 8.53 (1H), 8.58 (1H).

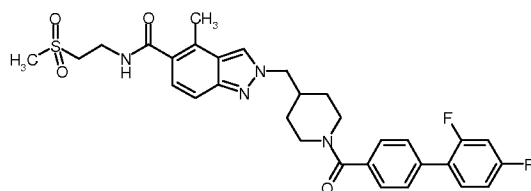
Beispiel 397: N-(2-Mesylethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-{[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 80 mg 395b und 90 mg 303b in DMF 30 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.24 (2H), 1.35 - 1.70 (2H), 2.22 - 2.40 (1H), 2.55 (3H), 3.06 (5H), 3.39 (2H), 3.55 - 3.75 (3H), 4.36 (3H), 7.20 - 7.28 (3H), 7.40 - 7.49 (3H), 7.65 (1H), 7.92 (1H), 8.34 (1H), 8.53 (1H), 8.60 (1H).

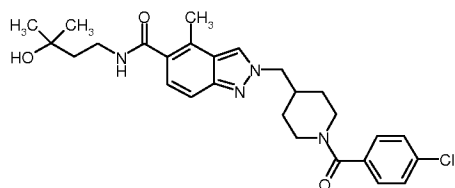
10 **Beispiel 398:** 2-(1-[(2',4'-Difluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-N-(2-mesylethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 80 mg 395b und 74 mg 2',4'-Difluor-biphenyl-4-carbonsäure in DMF 25 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.21 - 1.35 (2H), 1.37 - 1.70 (2H), 2.22 - 2.41 (1H), 2.55 (3H), 3.05 (5H), 3.38 (2H), 3.50 - 3.83 (3H), 4.37 (3H), 7.15 - 7.29 (2H), 7.31 - 7.52 (4H), 7.55 - 7.73 (3H), 8.34 (1H), 8.53 (1H).

Beispiel 399: 2-{{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

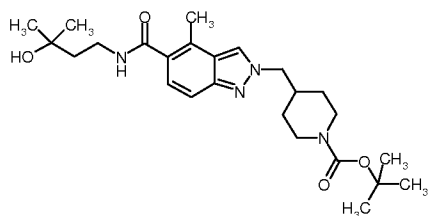


In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 160 mg 399b und 105 mg 4-Chlorbenzoesäure
5 in DMF 37 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.14 (6H), 1.17 - 1.32 (2H), 1.33 - 1.71 (4H), 2.23 - 2.37 (1H), 2.51 (3H), 2.68 - 2.87 (1H), 2.87 - 3.13 (1H), 3.31 (2H), 3.47 - 3.55 (1H), 4.34 (s, 4H), 7.17 (1H), 7.33 - 7.45 (3H), 7.50 (2H), 7.97 - 8.09 (1H), 8.50 (1H).

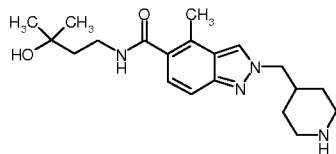
10 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 399a: tert-Butyl-4-({5-[N-(3-hydroxy-3-methylbutyl)carbamoyl]-4-methyl-2H-indazol-2-yl)methyl)piperidin-1-carboxylat



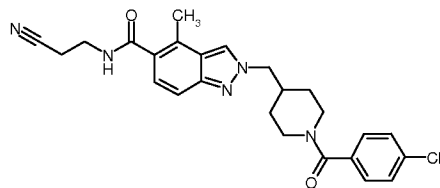
15 In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B wurden 150 mg 1d und 69 mg 4-Amino-2-methylbutan-2-ol in DMF bei 60°C umgesetzt. Nach erfolgter Phasentrennung und Extraktion wurden die vereinigten organischen Phasen zusätzlich mit 0.1 N Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Dies ergab 132 mg der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

Beispiel 399b: N-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-4-methyl-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 258b erhielt man aus 132 mg 399a 162 mg der Titelverbindung, die ohne
5 weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

Beispiel 400: 2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-N-(2-cyanethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

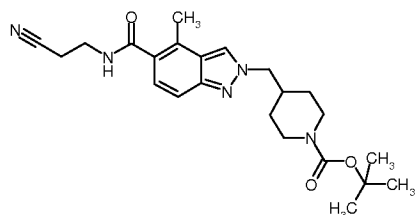


10 In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 177 mg 400b und 128 mg 4-Chlorbenzoesäure in DMF 55 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.23 (2H), 1.33 - 1.70 (2H), 2.20 - 2.38 (1H), 2.56 (3H), 2.78 (3H), 2.90 - 3.11 (1H), 3.47 (3H), 4.35 (3H), 7.22 (1H), 7.34 - 7.56 (5H), 8.44 - 8.57 (2H).

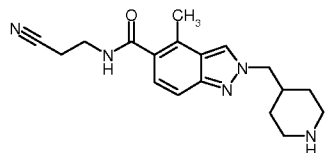
15 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 400a: tert-Butyl-4-({5-[N-(2-cyanethyl)carbamoyl]-4-methyl-2H-indazol-2-yl}methyl)-piperidin-1-carboxylat



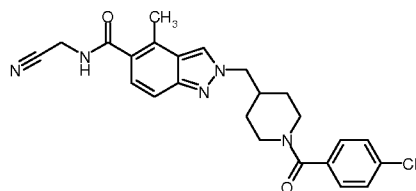
- 5 In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B wurden 150 mg 1d und 42 mg 3-Aminopropannitril in DMF bei 60°C umgesetzt. Nach erfolgter Phasentrennung und Extraktion wurden die vereinigten organischen Phasen zusätzlich mit 0.1 N Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Dies ergab 137 mg der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

10 **Beispiel 400b:** N-(2-Cyanethyl)-4-methyl-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 258b erhielt man aus 137 mg 400a 177 mg der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

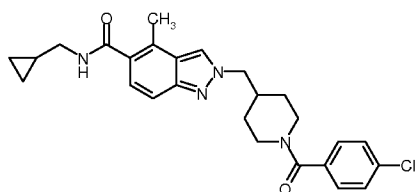
15 **Beispiel 401:** 2-([1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-N-(cyanmethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 90 mg 238c und 29 mg Aminoacetonitril in DMF 75 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.21 - 1.33 (23H), 1.34 - 1.69 (2H), 2.15 - 2.41 (1H), 2.57 (3H), 2.75 - 2.86 (1H), 2.93 - 3.14 (1H), 3.39 - 3.69 (1H), 4.29 (2H), 4.33 - 4.55 (3H), 7.18 - 7.28 (1H), 7.39 (2H), 7.43 - 7.55 (3H), 8.57 (1H), 8.77 - 8.90 (1H).

Beispiel 402: 2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-N-(cyclopropylmethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

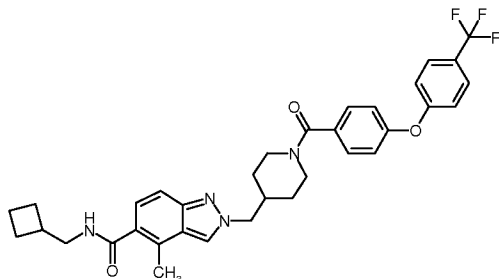


10 In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 90 mg 238c) und 19 mg Cyclopropylmethylamin in DMF 44 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.23 (2H), 0.33 - 0.53 (2H), 0.94 - 1.11 (1H), 1.20 - 1.33 (2H), 1.34 - 1.68 (2H), 2.21 - 2.41 (1H), 2.54 (3H), 2.69 - 2.85 (1H), 2.93 - 3.08 (1H), 3.13 (2H), 3.44 - 3.68 (1H), 4.35 (3H), 7.18 (1H), 7.33 - 7.46 (3H), 7.47 - 7.60 (2H), 8.07 - 8.30 (1H), 8.51 (1H).

Beispiel**403:**

N-(Cyclobutylmethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



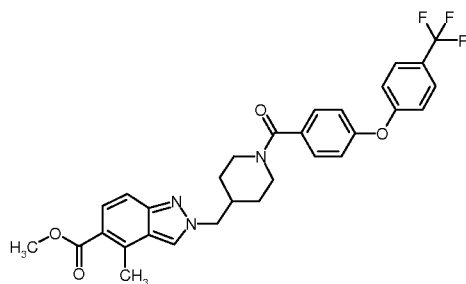
In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 137 mg 403b und 31 mg (Cyclobutylamino)methylamin Hydrochlorid 48 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.17 - 1.32 (2H), 1.35 - 1.64 (2H), 1.67 - 1.90 (4H), 1.93 - 2.08 (2H), 2.22 - 2.38 (1H), 2.51 - 2.52 (3H), 2.69 - 2.88 (1H), 2.90 - 3.13 (1H), 3.20 - 3.30 (2H), 3.51 - 3.83 (1H), 4.36 (3H), 7.09 - 7.27 (5H), 7.35 - 7.52 (3H), 7.76 (2H), 8.13 (1H), 8.51 (1H).

10 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel**403a:**

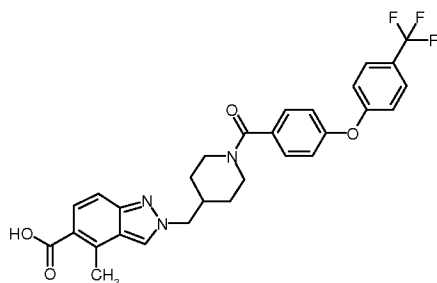
Methyl-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxylat



15 In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 3.76 g 238a und 3.28 g 4-[4-(Trifluormethyl)phenoxy]benzoesäure 2.73 g der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.19 - 1.35 (2H), 1.38 - 1.74 (2H), 2.17 - 2.41 (1H), 2.76 (3H), 2.78 - 3.14 (2H), 3.44 - 3.76 (1H), 3.82 (3H), 4.37 (3H), 7.06 - 7.28 (4H), 7.38 - 7.50 (3H), 7.67 (1H), 7.76 (2H), 8.71 (1H).

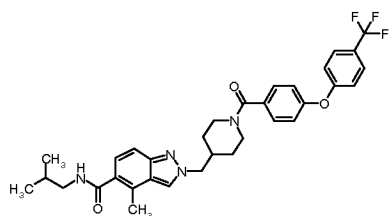
- 5 **Beispiel 403b:** 4-Methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carbonsäure



In Analogie zu Beispiel 1d erhielt man aus 1.05 g 403a 970 mg der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

10

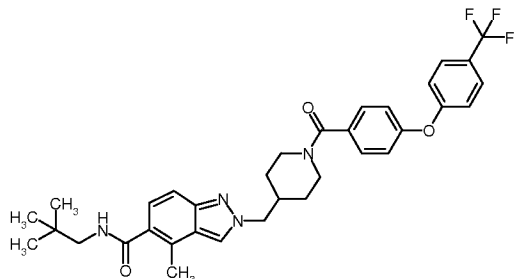
- Beispiel 404:** N-Isobutyl-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



- 15 In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 403b und 14 mg Isobutylamin 35 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.91 (6H), 1.24 (2H), 1.34 - 1.69 (2H), 1.82 (1H), 2.19 - 2.42 (1H), 2.52 (3H), 2.71 - 2.90 (1H), 3.06 (3H), 3.51 - 3.85 (1H), 4.36 (3H), 7.05 - 7.27 (5H), 7.37 - 7.52 (3H), 7.76 (2H), 8.16 (1H), 8.51 (1H).

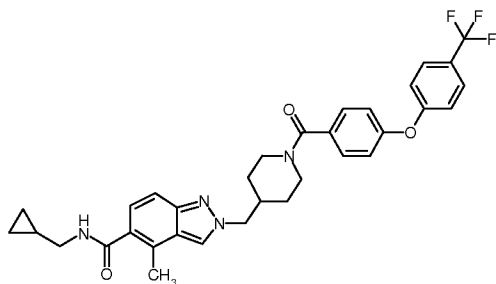
Beispiel 405: 4-Methyl-N-neopentyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 403b und 16 mg Neopentylamin 36 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.92 (9H), 1.17 - 1.32 (2H), 1.34 - 1.69 (2H), 2.21 - 2.38 (1H), 2.52 - 2.57 (3H), 2.70 - 2.88 (1H), 3.08 (3H), 3.53 - 3.85 (1H), 4.36 (3H), 7.04 - 7.28 (5H), 7.35 - 7.52 (3H), 7.76 (2H), 8.12 (1H), 8.51 (1H).

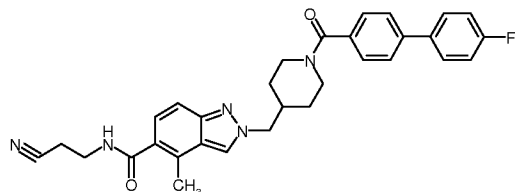
Beispiel 406: N-(Cyclopropylmethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 100 mg 403b und 26 mg Cyclopropylmethylamin 33 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.23 (2H), 0.35 - 0.54 (2H), 0.93 - 1.11 (1H), 1.23 (2H), 1.36 - 1.67 (2H), 2.18 - 2.41 (1H), 2.54 (3H), 2.66 - 3.22 (4H), 3.47 - 3.85 (1H), 4.36 (3H), 7.03 - 7.29 (5H), 7.35 - 7.53 (3H), 7.76 (2H), 8.22 (1H), 8.52 (1H).

Beispiel 407: N-(2-Cyanethyl)-2-({1-[(4'-fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

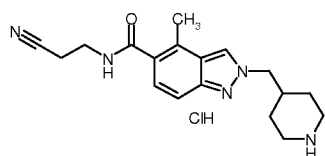


In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 140 mg 407a und 84 mg 4'-Fluorbiphenyl-4-carbonsäure 37 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.18 - 1.37 (2H), 1.37 - 1.68 (2H), 2.22 - 2.41 (1H), 2.56 (3H), 2.78 (4H), 3.39 - 3.53 (2H), 3.56 - 3.82 (1H), 4.37 (3H), 7.14 - 7.37 (3H), 7.39 - 7.53 (3H), 7.63 - 7.83 (4H), 8.36 - 8.60 (2H).

10 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

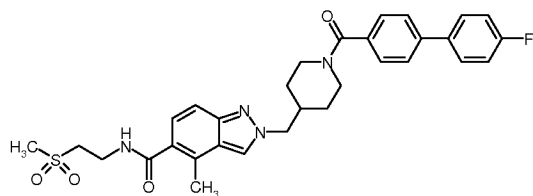
Beispiel 407a: N-(2-Cyanethyl)-4-methyl-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



15 In Analogie zu Beispiel 1a erhielt man aus 165 mg 400a 140 mg der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

Beispiel 408: 2-({1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-mesyylethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

-334-



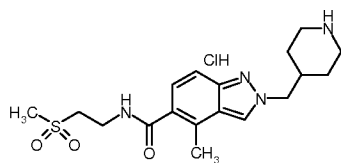
In Analogie zu Beispiel 1b), Variante B erhielt man aus 300 mg 408a) und 156 mg 4'-Fluorbiphenyl-4-carbonsäure 126 mg der Titelverbindung.

LC-MS: $R_t = 1.20$ min, MS (ES⁺): $m/z = 577$ (M+H)⁺.

5

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 408a: N-(2-Mesyloethyl)-4-methyl-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid

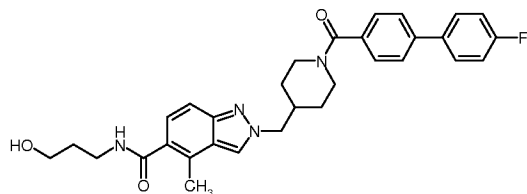


10

In Analogie zu Beispiel 1a erhielt man aus 346 mg 395a 300 mg der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

Beispiel 409: 2-({1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(3-hydroxypropyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

15

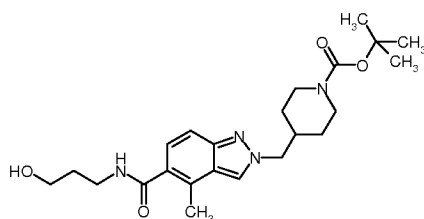


In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 124 mg 409b) und 73 mg 4'-Fluorbiphenyl-4-carbonsäure 20 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.26 (2H), 1.38 - 1.59 (2H), 1.67 (2H), 2.23 - 2.42 (1H),
2.52 - 2.57 (3H), 2.69 - 3.17 (2H), 3.19 - 3.94 (6H), 4.36 (3H), 7.18 (1H), 7.31 (2H), 7.38 - 7.51 (3H),
5 7.63 - 7.86 (4H), 8.08 (1H), 8.51 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

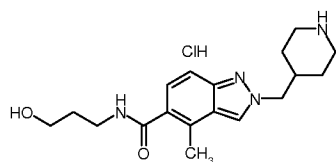
Beispiel 409a: tert-Butyl-4-({ 5-[N-(3-hydroxypropyl)carbamoyl]-4-methyl-2H-indazol-2-yl }methyl)piperidin-1-carboxylat
10



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 150 mg 1d und 30 mg 3-Amino-propan-1-ol 151 mg der Titelverbindung.

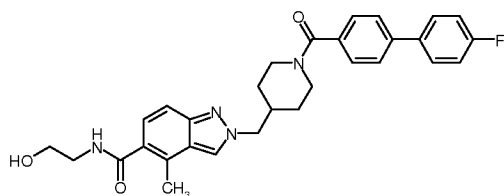
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.01 - 1.30 (3H), 1.32 - 1.49 (10H), 1.67 (2H), 2.08 - 2.27
15 (1H), 2.52 (3H), 2.57 - 2.80 (2H), 3.29 (2H), 3.41 - 3.54 (2H), 3.81 - 4.00 (2H), 4.32 (2H), 4.48 (1H),
7.18 (1H), 7.42 (1H), 8.10 (1H), 8.50 (1H).

Beispiel 409b: N-(3-Hydroxypropyl)-4-methyl-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1a erhielt man aus 246 mg 409a 124 mg der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

Beispiel 410: 2-({1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

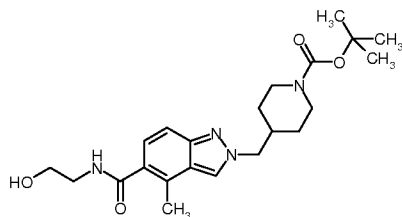


In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 117 mg 410b und 72 mg 4'-Fluorbiphenyl-4-carbonsäure 36 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.26 (2H), 1.39 - 1.74 (2H), 2.21 - 2.40 (1H), 2.53 (3H), 2.75 - 3.16 (2H), 3.20 - 3.37 (2H), 3.43 - 3.74 (4H), 4.36 (3H), 7.21 (1H), 7.31 (2H), 7.38 - 7.52 (3H), 7.65 - 7.81 (4H), 8.03 (1H), 8.51 (1H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

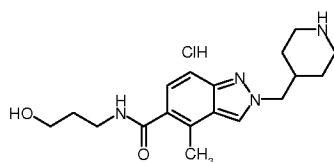
Beispiel 410a: tert-Butyl-4-({5-[N-(2-hydroxyethyl)carbamoyl]-4-methyl-2H-indazol-2-yl}methyl)piperidin-1-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 150 mg 1d) und 25 mg 2-Aminoethan-1-ol 143 mg der Titelverbindung.

^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.01 - 1.30 (3H), 1.32 - 1.51 (10H), 2.07 - 2.26 (1H), 2.52 - 2.55 (3H), 2.58 - 2.82 (2H), 3.30 (2H), 3.45 - 3.58 (2H), 3.83 - 3.98 (2H), 4.32 (2H), 4.69 (1H), 7.21 (1H), 7.41 (1H), 8.05 (1H), 8.50 (1H).

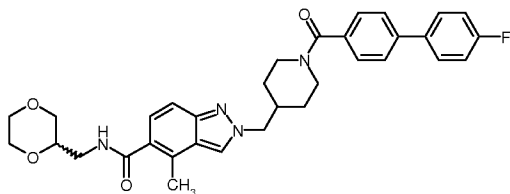
- 5 **Beispiel 410b:** N-(3-Hydroxypropyl)-4-methyl-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



In Analogie zu Beispiel 1a) erhielt man aus 138 mg 410a 117 mg der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

10

- Beispiel 411:** (+/-)-N-(1,4-Dioxan-2-ylmethyl)-2-({ 1-[(4'-fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

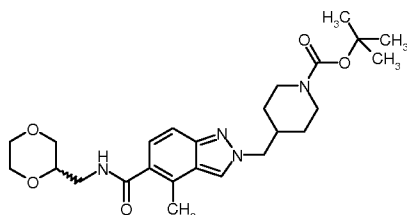


- 15 In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 226 mg 411b) und 119 mg 4'-Fluorbiphenyl-4-carbonsäure 62 mg der Titelverbindung.

^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.19 - 1.34 (2H), 1.37 - 1.73 (2H), 2.23 - 2.42 (1H), 2.53 (3H), 2.69 - 2.90 (1H), 2.90 - 3.14 (1H), 3.17 - 3.30 (3H), 3.47 (1H), 3.58 (1H), 3.59 - 3.70 (3H), 3.71 - 3.82 (2H), 4.37 (3H), 7.19 (1H), 7.31 (2H), 7.38 - 7.53 (3H), 7.66 - 7.81 (4H), 8.18 (1H), 8.52 (1H).

- 20 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Beispiel 411a: (+/-)-tert-Butyl-4-({5-[N-(1,4-dioxan-2-ylmethyl)carbamoyl]-4-methyl-2H-indazol-2-yl}methyl)piperidin-1-carboxylat

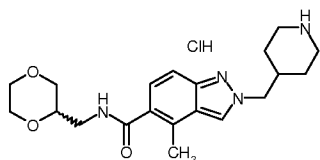


- 5 In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 250 mg 1d und 78 mg (+/-)-1,4-Dioxan-2-ylmethylamin 267 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.99 - 1.18 (2H), 1.38 (11H), 2.09 - 2.24 (1H), 2.53 (3H), 3.10 - 3.29 (4H), 3.41 - 3.52 (1H), 3.53 - 3.70 (4H), 3.70 - 3.81 (2H), 3.84 - 3.98 (2H), 4.32 (2H), 7.18 (1H), 7.41 (1H), 8.12 - 8.24 (1H), 8.51 (1H).

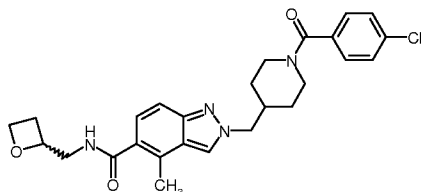
10

Beispiel 411b: (+/-)-N-(1,4-Dioxan-2-ylmethyl)-4-methyl-2-(4-piperidylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid Hydrochlorid



- In Analogie zu Beispiel 1a erhielt man aus 261 mg 411a 226 mg der Titelverbindung, die ohne
15 weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

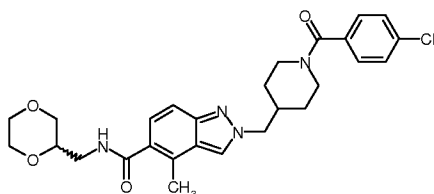
Beispiel 412: (+/-)-2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-4-methyl-N-(oxetan-2-ylmethyl)-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 350 mg 238c) und 83 mg (+/-)-Oxetan-2-ylmethylamin 55 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.16 - 1.31 (2H), 1.33 - 1.69 (2H), 2.19 - 2.38 (2H), 2.53 (3H), 2.58 - 2.66 (1H), 2.66 - 2.86 (1H), 2.90 - 3.14 (1H), 3.38 - 3.64 (3H), 4.35 (5H), 4.71 - 4.96 (1H), 7.19 (1H), 7.33 - 7.45 (3H), 7.47 - 7.55 (2H), 8.21 - 8.37 (1H), 8.51 (1H).

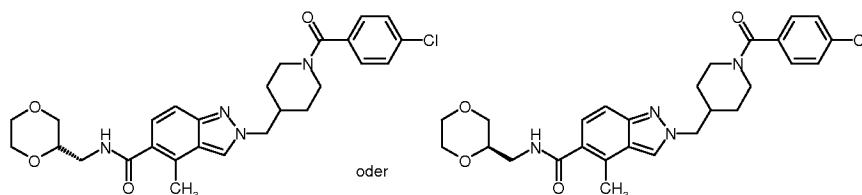
10 **Beispiel 413:** (+/-)-2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-N-(1,4-dioxan-2-ylmethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



In Analogie zu Beispiel 1b, Variante B erhielt man aus 376 mg 238c und 111 mg (+/-)-1,4-Dioxan-2-ylmethylamin Hydrochlorid 185 mg der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.19 - 1.32 (2H), 1.33 - 1.66 (2H), 2.20 - 2.40 (1H), 2.53 (3H), 2.71 - 2.86 (1H), 2.90 - 3.11 (1H), 3.16 - 3.32 (3H), 3.40 - 3.59 (3H), 3.60 - 3.70 (2H), 3.71 - 3.83 (2H), 4.35 (3H), 7.18 (1H), 7.31 - 7.46 (3H), 7.46 - 7.60 (2H), 8.21 (1H), 8.51 (1H).

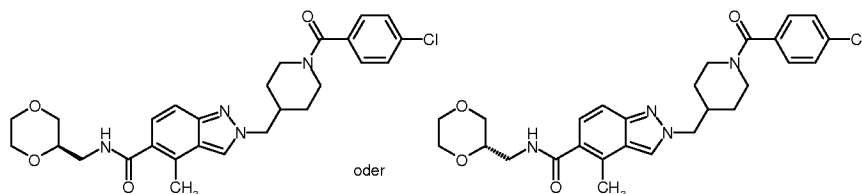
Beispiel 414: (R oder S)-2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-N-(1,4-dioxan-2-ylmethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



Aus 185 mg des unter Beispiel 413 hergestellten Racemats wurden durch Racemattrennung mittels präparativer chiraler HPLC (Methode D) 51 mg der Titelverbindung zusammen mit 58 mg des später eluierenden-Enantiomers (Beispiel 415) erhalten.

Analytische chirale HPLC: 12.62 min.

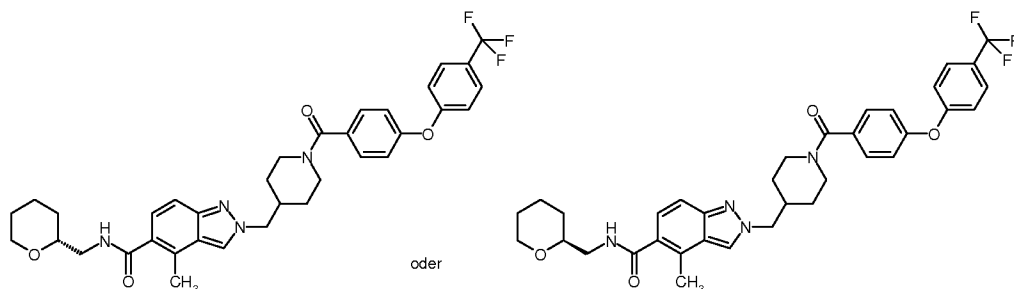
Beispiel 415: (S oder R)-2-[[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-N-(1,4-dioxan-2-ylmethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid



Aus 185 mg des unter Beispiel 413 hergestellten Racemats wurden durch Racemattrennung mittels präparativer chiraler HPLC (Methode D) 58 mg der Titelverbindung zusammen mit 51 mg des früher eluierenden-Enantiomers (Beispiel 414) erhalten.

Analytische chirale HPLC: 13.68 min.

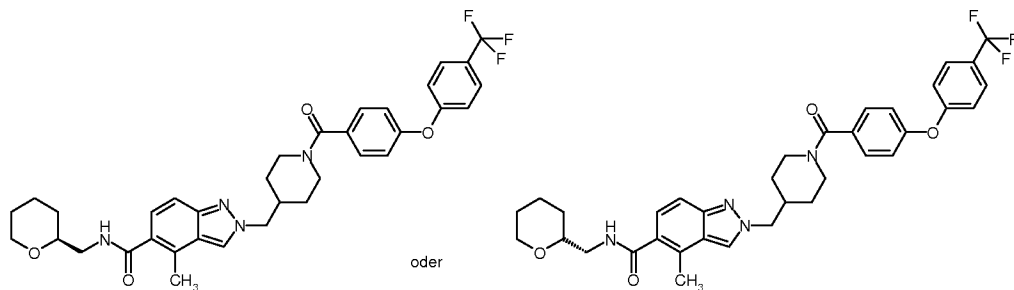
Beispiel 416: (R oder S)-4-Methyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



Aus 231 mg des unter Beispiel 248 hergestellten Racemats wurden durch Racemattrennung mittels präparativer chiraler HPLC (Methode E) 24 mg der Titelverbindung zusammen mit 24 mg des später eluierenden-Enantiomers (Beispiel 417) erhalten.

Analytische chirale HPLC: 7.08 min.

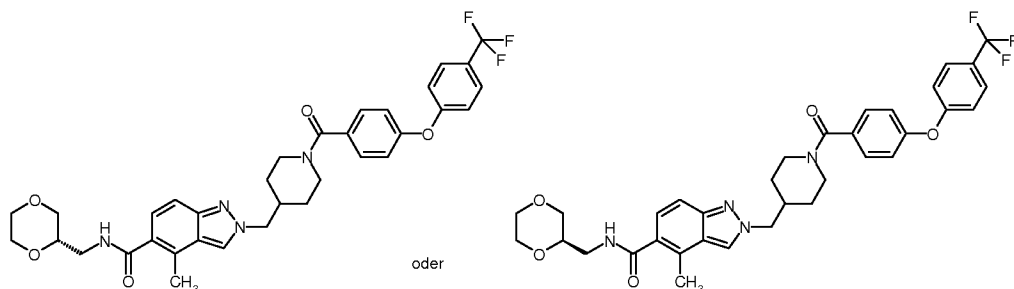
Beispiel 417: (S oder R)-4-Methyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



Aus 231 mg des unter Beispiel 248 hergestellten Racemats wurden durch Racemattrennung mittels präparativer chiraler HPLC (Methode E) 24 mg der Titelverbindung zusammen mit 24 mg des früher eluierenden-Enantiomers (Beispiel 416) erhalten.

Analytische chirale HPLC: 8.98 min.

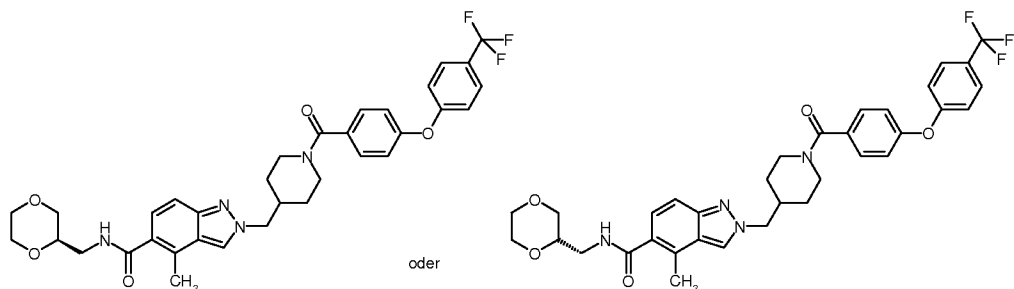
Beispiel 418: (R oder S)-N-(1,4-Dioxan-2-ylmethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



Aus 280 mg des unter Beispiel 249 hergestellten Racemats wurden durch Racemattrennung mittels präparativer chiraler HPLC (Methode D (Injektionsvolumen: 0.1 ml; Detektion: UV 210 nM)) 65 mg der Titelverbindung zusammen mit 75 mg des später eluierenden-Enantiomers (Beispiel 419) erhalten.

Analytische chirale HPLC: 13.66 min.

Beispiel 419: (R oder S)-N-(1,4-Dioxan-2-ylmethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid



Aus 280 mg des unter Beispiel 249 hergestellten Racemats wurden durch Racemattrennung mittels präparativer chiraler HPLC (Methode D (Injektionsvolumen: 0.1 ml; Detektion: UV 210 nM)) 75 mg der Titelverbindung zusammen mit 65 mg des früher eluierenden-Enantiomers (Beispiel 418) erhalten.

Analytische chirale HPLC: 14.90 min.

Biologische Beispiele:

Die folgenden biologischen Beispiele welche in Kapitel 1. – 5 beschrieben sind und nur mit EP2-Rezeptor Antagonisten durchgeführt wurden, sind bereits in der nicht vorveröffentlichten Patentanmeldung PCT/EP2012/073556 enthalten.

5 1. Nachweis des Antagonismus des humanen Prostaglandin E₂ (Subtyp EP2) Rezeptorsignals**1.1 Nachweisprinzip**

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

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

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

Zu einer Testplatte mit den bereits vorgelegten Substanzlösungen (0.05 µl; 100 % DMSO, Konzentrationsbereich von 0.8 nM – 16.5 µM) wurden 4 µl einer cAMP-d2/Zellsuspension
25 zugegeben (625000 Zellen/ml). Nach einer 20-minütigen Vorinkubation bei Raumtemperatur (RT) wurden 2 µl einer 3xPGE₂ Lösung (1.5 nM, in PBS-IBMX) zugegeben und in Gegenwart des Agonisten für weitere 60 min bei RT inkubiert (Volumen: ~ 6 µl). Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 µl Lysispuffer gestoppt und vor der eigentlichen Messung für weitere 20 min bei RT inkubiert (Volumen: ~ 8 µl).

2. Nachweis des Antagonismus des humanen Prostaglandin E₂ (Subtyp EP4) Rezeptorsignals

2.1 Nachweisprinzip

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

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

2.2. Nachweisverfahren

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

Zu einer Testplatte mit den bereits vorgelegten Substanzlösungen (0.05 µl; 100 % DMSO,
20 Konzentrationsbereich von 0.8 nM - 16.5 µM) wurden 4 µl einer cAMP-d2/Zellsuspension zugegeben (312500 Zellen/ml). Nach einer 20-minütigen Vorinkubation bei Raumtemperatur (RT) wurden 2 µl einer 3xPGE₂ Lösung (0.3 nM, in PBS-IBMX) zugegeben und in Gegenwart des Agonisten für weitere 60 min bei RT inkubiert (Volumen: ~ 6 µl). Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 µl Lysispuffer gestoppt und vor der eigentlichen Messung für weitere 20 min bei RT
25 inkubiert (Volumen: ~ 8 µl).

3. Nachweis des Antagonismus des humanen Prostaglandin D Rezeptorsignals

3.1 Nachweisprinzip

Die Bindung von Prostaglandin D₂ an den humanen PGD-Rezeptors induziert die Aktivierung membranständiger Adenylatzyklen und führt zur Bildung von cAMP. In Gegenwart des
5 Phosphodiesteraseinhibitors IBMX wird das aufgrund dieser Stimulation akkumulierte und mittels Zell-Lyse freigesetzte cAMP in einem kompetitiven Nachweisverfahren eingesetzt. In diesem Test konkurriert das im Lysat vorhandene cAMP mit einem fluoreszenzmarkierten cAMP (cAMP-d2) um die Bindung an einen Eu-Kryptat markierten Anti-cAMP Antikörper.

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

3.2. Nachweisverfahren

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

Zu einer Testplatte mit den bereits vorgelegten Substanzlösungen (0.05 µl; 100 % DMSO,
20 Konzentrationsbereich von 0.8 nM – 16.5 µM) wurden 4 µl einer cAMP-d2/Zellsuspension zugegeben (625000 Zellen/ml). Nach einer 20-minütigen Vorinkubation bei Raumtemperatur (RT) wurden 2 µl einer 3xPGD2 Lösung (6 nM, in PBS-IBMX) zugegeben und in Gegenwart des Agonisten für weitere 30 min bei RT inkubiert (Volumen: ~ 6 µl). Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 µl Lysispuffer gestoppt und vor der eigentlichen Messung für weitere 20 min
25 bei RT inkubiert (Volumen: ~ 8 µl).

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

4.1. Hintergrund:

- Im prä-ovulatorischen antralen Follikel ist die Eizelle von Kumulus-Zellen umgeben, die einen dichten Zellkranz um die Eizelle bilden. Nach dem LH-Peak (Lutenisierendes Hormon) wird eine Reihe von Prozessen aktiviert, die eine starke morphologische Veränderung dieses Zellkranzes aus Kumulus-Zellen zur Folge hat. Hierbei bilden die Kumulus-Zellen eine extrazelluläre Matrix, die zur sogenannten Kumulus-Expansion führt (Vanderhyden *et al.* Dev Biol.; (1990); 140(2):307-317). Diese Kumulus-Expansion ist ein wichtiger Bestandteil des ovulatorischen Prozesses und der nachfolgenden Möglichkeit zur Fertilisation.
- Bei der Kumulus-Expansion sind Prostaglandine und hier das Prostaglandin E₂, dessen Synthese durch den LH-Peak induziert wird, von entscheidender Bedeutung. Prostanoid-EP2-Knock-out Mäuse (Hizaki *et al.* Proc Natl Acad Sci U. S. A.; (1999) 96(18):10501-10506) zeigen eine deutlich verminderte Kumulus-Expansion und starke Subfertilität, was die Bedeutung des Prostanoid-EP2-Rezeptors für diesen Prozess demonstriert.

4.2. Kumulus- Expansions-Test *in vitro*

- In immaturren weiblichen Mäusen (Stamm : B6D2F1 von Charles River) wurde in einem Alter von 14 - 18 Tagen die Follikulogenese durch eine einmalige Gabe (intraperitoneal) von 10 I.E. PMSG (Pregnant Mare Serum Gonadotropine; Sigma G-4877, Lot 68H0909) induziert. 47 - 50 Stunden nach der Injektion wurden die Ovarien entnommen und die Kumulus-Eizell-Komplexe entnommen. Der Kumulus-Komplex ist in diesem Stadium noch nicht expandiert.

- Die Kumulus-Eizell-Komplexe wurden nun für 20-24 Stunden mit Prostaglandin E₂ (PGE₂) (0,3 µM), Vehikel-Kontrolle (Ethanol) oder Testsubstanzen inkubiert. Medium: alpha- MEM Medium mit 0,1 mM IBMX, Pyruvate (0,23 mM) Glutamine (2 mM), Pen/Strep 100 IU/ml Pen. und 100 µg/ml Strep.), HSA (8 mg/ml) und foetal bovine serum (FBS,10%). Danach wurde die Kumulus-Expansion durch die Einteilung in vier Stadien (nach Vanderhyden *et al.* Dev Biol.; (1990); 140(2):307-317) festgestellt.

4.3 *In-vivo*-Wirkung auf die post-ovulatorische *in-vitro*-Fertilisierung :

Substanzen können dadurch Einfluss auf die Fertilität nehmen, dass sie die Fertilisierbarkeit von Eizellen oder Kumulus-Eizellkomplexen herabsetzen. Um solche Wirkungen zu untersuchen, können Substanzen *in vivo* verabreicht werden und nach erfolgter Ovulation von Kumulus-Eizellkomplexen einer *in-vitro*-Fertilisierung unterzogen werden. Die *in-vitro*-Fertilisierungsrate, wobei keine Testsubstanz mehr zugegen wird, erlaubt Rückschlüsse auf die *in-vivo*-Effekte der Testsubstanzen.

Immature weibliche Mäuse (Stamm: B6D2F1, Charles River, Suelzfeld, Alter: 19-25 Tage) wurden in Makrolonkäfigen in kontrolliert belichteten Räumen (12 Std. Dunkelheit: 12 Std. Helligkeit) gehalten, mit einer Standard-Diät ernährt und mit Wasser ad libitum getränkt.

- 10 Die Mäuse wurden mit PMSG (Pregnant Mare Serum Gonadotropin) geprimt (10 IU/Tier i.p.). Nach 48 Stunden wurde bei den Tieren durch eine Gabe von 10 IU/Tier i.p. ein die Ovulation auslösender Stimulus (hCG, humanes Chorion Gonadotropin) erzeugt. Die Testsubstanzen wurden in Benzylbenzoat/Rizinusöl (1+4 v/v) gelöst und in einem Volumen von 0,1 ml s.c. 1 Stunde vor hCG appliziert (n=5 Tiere pro Gruppe). Vierzehn Stunden nach hCG-Gabe wurden die Tiere getötet.
- 15 Ovulierte Eizellen und Kumulus-Eizellkomplexe wurden aus der Bursa Ovarii und/oder Ovidukt gewonnen und einer *in-vitro*-Fertilisierung unterzogen, wobei für die Fertilisierung eine Spermienzahl von 40000 Spermien/0,5 ml für 1 Stunde eingesetzt wurde. Vierundzwanzig Stunden nach der Inkubation mit den Spermien wird die Anzahl der fertilisierten Eizellen festgestellt und die prozentuale Fertilisierungsrate bestimmt.
- 20 Die Ergebnisse in Tabelle 4 zeigen, dass das erfindungsgemäße Beispiel 17 einen dosisabhängigen Einfluss auf die Fertilisierbarkeit ovulierter Kumulus-Eizell Komplexe hat.

4.4 *In-vivo*-Wirkung auf die Fertilität bei nicht-humanen Primaten (Cynomolgen):

- Um die Wirkung von Substanzen auf die Fertilität zu untersuchen, können Anpaarungsstudien beim Affen durchgeführt werden (Jensen *et al.* Contraception 81; (2010) 82(2):165–171). Hierzu werden weiblichen Cynomolgen (*Macaca Fascicularis*), die in Gruppenhaltung leben, die Testsubstanzen appliziert, anschließend werden die Tiere von einem männlichen Tier angepaart. Anpaarungen werden durch den Spermiennachweis in täglichen vaginalen Abstrichen kontrolliert. Daraus resultierende Schwangerschaften werden durch Hormonbestimmungen und Ultraschalluntersuchungen festgestellt. Durch die Veränderungen der Serum-/Östradiol- Konzentrationen während des Zyklus (Anstieg vor dem mitzyklischen LH-Peak) kann die fertile Phase innerhalb eines Zyklus der einzelnen Tiere

bestimmt werden. Anpaarungen in diesem fertilen Zeitraum werden als „Timed Matings“ (Anpaarungen in der fertilen Phase) bezeichnet. Neben der absoluten Anzahl auftretender Schwangerschaften kann der Effekt auf die Fertilität auch als Schwangerschaften pro „Timed Matings“ ausgedrückt werden.

- 5 Zum Test der Wirkung von EP2-Rezeptor Antagonisten auf die Fertilität beim Affen wurden die erfindungsgemäßen Beispiele 17 und 56 über 6 Monate subkutan, gelöst in 0,5 ml Rizinusöl, appliziert. Beispiel 17 wurde einmal täglich in einer Dosierung von 10 mg/kg appliziert (n= 10 Tiere), während Beispiel 56 zweimal täglich in einer Dosierung von 10 mg/kg appliziert (n=9 Tiere) wurde. Einer Kontrollgruppe (n=10 Tiere) wurde nur das Vehikel appliziert. Im ersten Monat der
- 10 Behandlung wurde kein männliches Tier zu den weiblichen Tieren hinzugegeben. Danach erfolgte über 5 Monate die gemeinsame Haltung von weiblichen und männlichen Tieren, sowie die Detektion von Schwangerschaften und Zykluskontrolle.

- Tabelle 5 zeigt, dass beide Substanzen zu einer starken Reduktion der Anzahl der auftretenden Schwangerschaften führen. Diese Daten zeigen zum ersten Mal den starken kontrazeptiven Effekt von
- 15 EP2-Rezeptor-Antagonisten beim Primaten. Weitere Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Substanzen keine Auswirkungen auf Hormonspiegel und Zykluslänge haben. Dies belegt, dass die Substanzen einen kontrazeptiven Effekt durch nicht-hormonelle Mechanismen bewirken. Die Reversibilität des kontrazeptiven Effekts wurde an einigen Tieren nach Absetzen der Behandlung gezeigt.

5. Bestimmung der pharmakokinetischen Parameter nach intravenöser Applikation

5.1. Intravenöse Applikation:

Hierzu wurden die Substanzen in gelöster Form appliziert, wobei verträgliche Lösungsvermittler wie PEG400 und/oder Ethanol in verträglicher Menge verwendet wurden. Die Substanzen wurden bei einer Dosis von 0.1 -1 mg/kg appliziert. Die Applikation erfolgte in der weiblichen Ratte als bolus Injektion. Dabei wurden zu verschiedenen Zeitpunkten nach bolus Injektion ca. 100-150µl Blutproben über einen Katheter aus der Vena jugularis entnommen. Die Blutproben wurden mit Lithium-Heparin als Antikoagulanzen versetzt und bis zur weiteren Aufarbeitung gekühlt aufbewahrt. Nach dem Zentrifugieren der Proben für 15min bei 3000Upm wurde ein Aliquot von 100µl dem Überstand (Plasma) entnommen und durch Zugabe von 400µl kaltem Acetonitril oder Methanol (absolut) gefällt. Die gefällten Proben wurden über Nacht bei -20°C ausgefroren, danach wiederum für 15min bei 3000 UpM zentrifugiert, bevor 150µl des klaren Überstandes zur Konzentrationsbestimmung abgenommen wurde. Die Analytik erfolgte durch ein Agilent 1200 HPLC-System mit angeschlossener LCMS/MS Detektion.

15

5.2 Berechnung der PK Parameter

Die Berechnung erfolgte mittels der PK Berechnungssoftware WinNonLin®, wobei $t_{1/2}$: Halbwertszeit innerhalb eines spezifizierten Intervalls (hier: terminale $t_{1/2}$, in h) bedeutet.

Tabelle 1: Beispiele für die biologische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen am hEP2 Rezeptor (IC_{50} gemessen mittels cAMP Antagonismustest), Selektivität gegenüber hDP & hEP₄ (IC_{50} gemessen mittels cAMP Antagonismustest): x: 1 - 10, xx: 10 - 100, xxx > 100 :

Beispiel	Antagonismus hEP2 IC_{50} [M]	Selektivität hEP2/hDP	Selektivität hEP2/hEP4
1	1,03E-07	xxx	xxx
2	2,17E-08	xxx	xxx
3	4,91E-09	xxx	xxx
4	6,81E-08	xxx	xxx
5	5,11E-09	xxx	xxx
6	3,13E-07	xx	xx
7	2,58E-08	xxx	xxx
8	9,37E-09	xxx	xxx
9	1,72E-08	xxx	xxx
10	8,67E-09	xxx	xxx
11	8,14E-09	xxx	xxx
12	2,03E-08	xxx	xxx
13	3,59E-08	xxx	xxx
14	3,67E-09	xxx	xxx
15	4,17E-09	xxx	xxx
16	5,85E-09	xxx	xxx
17	3,44E-09	xxx	xxx
18	7,66E-09	xxx	xxx
19	8,57E-09	xxx	xxx
20	7,33E-09	xxx	xxx
21	3,58E-08	xxx	xxx
22	3,03E-08	xxx	xxx
23	1,61E-08	xxx	xxx
24	6,01E-08	xxx	xxx
25	2,52E-08	xxx	xxx
26	2,42E-08	xxx	xxx

Beispiel	Antagonismus hEP2 IC ₅₀ [M]	Selektivität hEP2/hDP	Selektivität hEP2/hEP4
27	1,93E-08	xxx	xxx
28	3,39E-08	xxx	xxx
29	9,31E-09	xxx	xxx
30	6,43E-08	xxx	xxx
31	3,08E-09	xxx	xxx
32	1,04E-08	xxx	xxx
33	3,42E-08	xxx	xxx
34	1,34E-07	xxx	xxx
35	6,92E-08	xxx	xxx
36	6,16E-08	xxx	xxx
37	1,04E-07	xxx	xxx
38	2,81E-08	xxx	xxx
39	1,13E-07	xxx	xxx
40	1,15E-08	xxx	xxx
41	5,62E-09	xxx	xxx
42	4,75E-09	xxx	xxx
43	4,82E-09	xxx	xxx
44	3,85E-09	xxx	xxx
45	5,51E-09	xxx	xxx
46	4,91E-09	xxx	xxx
47	5,61E-09	xxx	xxx
48	5,59E-09	xxx	xxx
49	6,44E-09	xxx	xxx
50	3,18E-09	xxx	xxx
51	6E-08	xxx	xxx
52	8,3E-07	xx	xx
53	4,42E-08	xxx	xxx
54	4,74E-09	xxx	xxx
55	9,67E-09	xxx	xxx
56	1,31E-08	xxx	xxx
57	5,29E-09	xxx	xxx

Beispiel	Antagonismus hEP2 IC ₅₀ [M]	Selektivität hEP2/hDP	Selektivität hEP2/hEP4
58	1,08E-06	xx	xx
59	7,58E-07	xx	xx
60	1,75E-07	xx	xx
61	1,5E-06	xx	xx
62	6,74E-07	xx	xx
63	1,44E-06	xx	xx
64	4,13E-06	x	x
65	2,79E-06	x	x
66	3,21E-07	xx	xx
67	4,05E-07	xx	xx
68	1,77E-08	xxx	xxx
69	2,9E-08	xxx	
70	4,9E-08	xxx	
71	8,29E-08	xxx	xxx
72	1,2E-07	xxx	xxx
73	7,78E-08	xxx	xxx
74	9,54E-08	xxx	xxx
75	6,7E-08	xxx	xxx
76	1,79E-07	xx	xx
77	5,39E-08	xxx	xxx
78	3,17E-08	xxx	xxx
79	1,25E-07	xxx	xxx
80	8,59E-08	xxx	xxx
81	5,13E-07	xx	xx
82	2,18E-07	xx	xx
83	3,26E-08	xxx	xxx
84	1,92E-08	xxx	xxx
85	3,55E-08	xxx	xxx
86	1,54E-08	xxx	xxx
87	2,4E-08	xxx	xxx
88	1,62E-08	xxx	xxx

Beispiel	Antagonismus hEP2 IC ₅₀ [M]	Selektivität hEP2/hDP	Selektivität hEP2/hEP4
89	9,4E-09	xxx	xxx
90	1,48E-08	xxx	xxx
91	2,03E-08	xxx	xxx
92	1,27E-08	xxx	xxx
93	1,15E-08	xxx	xxx
94	1,28E-08	xxx	xxx
95	6,18E-09	xxx	xxx
96	9,42E-09	xxx	xxx
97	1,27E-08	xxx	xxx
98	7,07E-09	xxx	xxx
99	1,04E-08	xxx	xxx
100	6,21E-09	xxx	xxx
101	6,58E-09	xxx	xxx
102	4,1E-07	xx	xx
103	5,95E-07	xx	xx
104	5,13E-07	xx	xx
105	2,85E-07	xx	xx
106	1,5E-07	xxx	xxx
107	1,14E-08	xxx	xxx
108	6,46E-09	xxx	xxx
109	9,53E-09	xxx	xxx
110	4,4E-09	xxx	xxx
111	1,37E-08	xxx	xxx
112	1,19E-08	xxx	xxx
113	1,39E-08	xxx	xxx
114	6,08E-09	xxx	xxx
115	9,05E-09	xxx	xxx
116	5,52E-09	xxx	xxx
117	1,78E-08	xxx	xxx
118	8,17E-09	xxx	
119	1,32E-08	xxx	

Beispiel	Antagonismus hEP2 IC ₅₀ [M]	Selektivität hEP2/hDP	Selektivität hEP2/hEP4
120	1,55E-08	xxx	
121	1,55E-08	xxx	xxx
122	2,86E-08	xxx	xxx
123	8,92E-09	xxx	xxx
124	7,99E-09	xxx	xxx
125	3,66E-09	xxx	xxx
126	2,12E-08	xxx	xxx
127	5,56E-08	xxx	xxx
128	4,71E-07	xx	xx
129	3,09E-07	xx	xx
130	2,41E-07	xx	xx
131	2,28E-07	xx	xx
132	1,09E-07	xxx	xxx
133	4,19E-08	xxx	xxx
134	5,65E-08	xxx	xxx
135	1,95E-08	xxx	xxx
136	6,59E-09	xxx	xxx
137	7,65E-09	xxx	xxx
138	1,6E-07	xxx	xxx
139	4,19E-07	xx	xx
140	5,53E-08	xxx	xxx
141	1,43E-07	xxx	xxx
142	7,13E-07	xx	xx
143	3,68E-08	xxx	xxx
144	5,08E-08	xxx	xxx
145	1,88E-08	xxx	xxx
146	5,26E-08	xxx	xxx
147	5,74E-08	xxx	xxx
148	2,74E-08	xxx	xxx
149	2,96E-08	xxx	xxx
150	1,28E-08	xxx	xxx

Beispiel	Antagonismus hEP2 IC ₅₀ [M]	Selektivität hEP2/hDP	Selektivität hEP2/hEP4
151	4,85E-08	xxx	xxx
152	3,33E-08	xxx	xxx
153	6,08E-08	xxx	xxx
154	8,08E-08	xxx	xxx
155	2,94E-08	xxx	xxx
156	1,84E-07	xx	xx
157	1,36E-08	xxx	xxx
158	6,21E-09	xxx	xxx
159	6,24E-09	xxx	xxx
160	8,29E-08	xxx	xxx
161	9,82E-08	xxx	xxx
162	9,33E-09	xxx	xxx
163	6,8E-09	xxx	xxx
164	1,09E-08	xxx	xxx
165	3,34E-08	xxx	xxx
166	2,87E-09	xxx	xxx
167	1,35E-08	xxx	xxx
168	2,93E-08	xxx	xxx
169	2,77E-08	xxx	xxx
170	4,25E-09	xxx	xxx
171	3,88E-09	xxx	xxx
172	3,16E-09	xxx	xxx
173	2,71E-09	xxx	xxx
174	6,58E-09	xxx	xxx
175	8,05E-09	xxx	xxx
176	7,77E-09	xxx	xxx
177	1,18E-07	xxx	xxx
178	6,83E-08	xxx	xxx
179	2,61E-06	x	x
180	1,73E-08	xxx	xxx
181	3,52E-08	xxx	xxx

Beispiel	Antagonismus hEP2 IC ₅₀ [M]	Selektivität hEP2/hDP	Selektivität hEP2/hEP4
182	6,42E-08	xxx	xxx
183	4,66E-08	xxx	xxx
184	7,68E-08	xxx	xxx
185	2,48E-08	xxx	xxx
186	5,19E-08	xxx	xxx
187	2,35E-08	xxx	xxx
188	1,49E-07	xxx	xxx
189	3,36E-08	xxx	xxx
190	2,72E-07	xx	xx
191	4,71E-08	xxx	xxx
192	2,06E-07	xx	xx
193	1,45E-07	xxx	xxx
194	4,09E-08	xxx	xxx
195	2,27E-07	xx	xx
196	5,08E-08	xxx	xxx
197	6,32E-08	xxx	xxx
198	1,53E-07	xxx	xxx
199	9,71E-08	xxx	xxx
200	1,51E-08	xxx	xxx
201	2,49E-08	xxx	xxx
202	5,06E-09	xxx	xxx
203	8,57E-08	xxx	xxx
204	1E-08	xxx	xxx
205	4,33E-08	xxx	xxx
206	4,13E-08	xxx	xxx
207	3,03E-08	xxx	xxx
208	8,06E-08	xxx	xxx
209	2,51E-08	xxx	xxx
210	1,95E-08	xxx	xxx
211	5,01E-08	xxx	xxx
212	1,06E-07	xxx	xxx

Beispiel	Antagonismus hEP2 IC ₅₀ [M]	Selektivität hEP2/hDP	Selektivität hEP2/hEP4
213	8,24E-08	xxx	xxx
214	6,49E-08	xxx	xxx
215	3,9E-08	xxx	xxx
216	8,61E-08	xxx	xxx
217	1,14E-07	xxx	xxx
218	1,28E-07	xxx	xxx
219	2,73E-07	xx	xx
220	1,47E-07	xxx	xxx
221	2,35E-07	xx	xx
222	4,09E-08	xxx	xxx
223	2E-08	xxx	xxx
224	5,62E-09	xxx	xxx
225	1,43E-08	xxx	xxx
226	1,19E-08	xxx	xxx
227	9,89E-09	xxx	xxx
228	8,09E-09	xxx	xxx
229	1,02E-08	xxx	xxx
230	1,37E-08	xxx	xxx
231	1,32E-08	xxx	xxx
232	3,83E-08	xxx	xxx
233	3,97E-08	xxx	xxx
234	4,77E-08	xxx	xxx
235	1,67E-08	xxx	xxx
236	5,75E-08	xxx	xxx
237	3,1E-08	xxx	xxx
238	3,24E-08	xxx	xxx
239	2,7E-08	xxx	xxx
240	2,51E-08	xxx	xxx
241	9,03E-09	xxx	xxx
242	3,05E-07	xx	xx
243	3,35E-07	xx	xx

Beispiel	Antagonismus hEP2 IC ₅₀ [M]	Selektivität hEP2/hDP	Selektivität hEP2/hEP4
244	4,42E-08	xxx	xxx
245	7,79E-09	xxx	xxx
246	9,23E-09	xxx	xxx
247	1,26E-08	xxx	xxx
248	1,47E-08	xxx	xxx
249	1,12E-08	xxx	xxx
250	3,06E-08	xxx	xxx
251	3,81E-06	x	x
252	2,95E-07	xx	xx
253	1,68E-07	xx	xx
254	5,52E-08	xxx	xxx
255	8,35E-08	xxx	xxx
256	1,07E-07		xxx
257	1,02E-07	xxx	xxx
258	1,09E-07	xxx	xxx
259	2,56E-08	xxx	xxx
260	8,02E-09	xxx	xxx
261	8,1E-08	xxx	xxx
262	3,34E-08	xxx	xxx
263	1,81E-07	xx	xx
264	1,37E-08	xxx	xxx
265	3,15E-08	xxx	xxx
266	1,89E-08	xxx	xxx
267	4,55E-08	xxx	xxx
268	2,29E-08	xxx	xxx
269	7,54E-09	xxx	xxx
270	5,31E-08	xxx	xxx
271	3,35E-08	xxx	xxx
272	2,37E-08	xxx	xxx
273	1,85E-08	xxx	xxx
274	4,46E-08	xxx	xxx

Beispiel	Antagonismus hEP2 IC ₅₀ [M]	Selektivität hEP2/hDP	Selektivität hEP2/hEP4
275	3,45E-08	xxx	xxx
276	2,26E-07	xx	xx
277	4,79E-08	xxx	xxx
278	1,04E-07	xxx	xxx
279	5,74E-08	xxx	xxx
280	3,07E-08	xxx	xxx
281	2,3E-08	xxx	xxx
282	2,01E-08	xxx	xxx
283	6,55E-08	xxx	xxx
284	5,64E-08	xxx	xxx
285	1E-07	xxx	xxx
286	1E-07	xxx	xxx
287	1,05E-06	xx	xx
288	4E-08	xxx	xxx
289	5,16E-08	xxx	xxx
290	4,26E-08	xxx	xxx
291	5,94E-09	xxx	xxx
292	2E-08	xxx	xxx
293	2,83E-08	xxx	xxx
294	1,32E-08	xxx	xxx
295	7,08E-08	xxx	xxx
296	2,97E-08	xxx	xxx
297	4,6E-07	xx	xx
298	3,45E-07	xx	xx
299	5,41E-07	xx	xx
300	7,98E-08	xxx	xxx
301	2,45E-08	xxx	xxx
302	1,31E-07	xxx	xxx
303	1,39E-08	xxx	xxx
304	9,98E-08	xxx	xxx
305	3,01E-07	xx	xx

Beispiel	Antagonismus hEP2 IC ₅₀ [M]	Selektivität hEP2/hDP	Selektivität hEP2/hEP4
306	7,66E-08	xxx	xxx
307	3,06E-08	xxx	xxx
308	2,22E-08	xxx	xxx
309	6,6E-08	xxx	xxx
310	8,06E-07	xx	xx
311	8,41E-08	xxx	xxx
312	1,58E-07	xxx	xxx
313	8,94E-08	xxx	xxx
314	2,78E-08	xxx	xxx
315	4,3E-08	xxx	xxx
316	7,9E-08	xxx	xxx
317	1,81E-07	xx	xx
318	2,63E-08	xxx	xxx
319	3,15E-07	xx	xx
320	1,56E-08	xxx	xxx
321	1,01E-07	xxx	xxx
322	7,62E-08	xxx	xxx
323	1,28E-07	xxx	xxx
324	4,6E-07	xx	xx
325	3,21E-07	xx	xx
326	4,85E-07	xx	xx
327	1,21E-06	xx	xx
328	2,56E-07	xx	xx
329	2,32E-07	xx	xx
330	9,53E-09	xxx	xxx
331	9,47E-09	xxx	xxx
332	5,47E-09	xxx	xxx
333	6,42E-09	xxx	xxx
334	7,42E-08	xxx	xxx
335	5,09E-09	xxx	xxx
336	5,59E-09	xxx	xxx

Beispiel	Antagonismus hEP2 IC ₅₀ [M]	Selektivität hEP2/hDP	Selektivität hEP2/hEP4
337	1,81E-08	xxx	xxx
338	2,8E-08	xxx	xxx
339	7,15E-09	xxx	xxx
340	1,99E-08	xxx	xxx
341	5,53E-08	xxx	xxx
342	1,03E-07	xxx	xxx
343	4,24E-08	xxx	xxx
344	1,03E-08	xxx	xxx
345	6,26E-09	xxx	xxx
346	1,49E-08	xxx	xxx
347	7,88E-09	xxx	xxx
348	8,88E-09	xxx	xxx
349	4,82E-09	xxx	xxx
350	8,41E-09	xxx	xxx
351	6,84E-09	xxx	xxx
352	2,17E-08	xxx	xxx
353	5,02E-08	xxx	xxx
354	5,87E-09	xxx	xxx
355	5,39E-09	xxx	xxx
356	6,36E-08	xxx	xxx
357	7,36E-09	xxx	xxx
358	8,01E-09	xxx	xxx
359	6,99E-09	xxx	xxx
360	6,27E-09	xxx	xxx
361	5,11E-09	xxx	xxx
362	1,51E-08	xxx	xxx
363	5,48E-09	xxx	xxx
364	6,61E-09	xxx	xxx
365	5,3E-09	xxx	xxx
366	1,89E-08	xxx	xxx
367	5,84E-09	xxx	xxx

Beispiel	Antagonismus hEP2 IC ₅₀ [M]	Selektivität hEP2/hDP	Selektivität hEP2/hEP4
368	1,2E-08	xxx	xxx
369	5,66E-09	xxx	xxx
370	3,07E-09	xxx	xxx
371	6,11E-09	xxx	xxx
372	7,29E-09	xxx	xxx
373	4,07E-08	xxx	xxx
374	6,58E-09	xxx	xxx
375	5,8E-09	xxx	xxx
376	3,59E-09	xxx	xxx
377	2,73E-08	xxx	xxx
378	7,77E-09	xxx	xxx
379	6,26E-08	xxx	xxx
380	5,35E-09	xxx	xxx
381	5,84E-09	xxx	xxx
382	1,94E-08	xxx	xxx
383	5,78E-09	xxx	xxx
384	3,95E-09	xxx	xxx
385	1,31E-08	xxx	xxx
386	2,57E-08	xxx	xxx
387	1,32E-08	xxx	xxx
388	2,05E-08	xxx	xxx
389	4,51E-09	xxx	xxx
390	3,14E-09	xxx	xxx
391	6,07E-09	xxx	xxx
392	2,18E-08	xxx	xxx
393	5E-08	xxx	xxx
394	5,7E-09	xxx	xxx
395	3,04E-08	xxx	xxx
396	1,8E-08	xxx	xxx
397	1,25E-08	xxx	xxx
398	1,82E-08	xxx	xxx

Beispiel	Antagonismus hEP2 IC ₅₀ [M]	Selektivität hEP2/hDP	Selektivität hEP2/hEP4
399	5,93E-07	xx	xx
400	5,61E-08	xxx	xxx
401	1,55E-07	xxx	xxx
402	7,77E-08	xxx	xxx
403	9,59E-09	xxx	xxx
404	2,02E-08	xxx	xxx
405	2,14E-06	x	x
406	8,19E-09	xxx	xxx
407	1,16E-08	xxx	xxx
408	2,35E-08	xxx	xxx
409	3,18E-08	xxx	xxx
410	9,04E-08	xxx	xxx
411	1,65E-08	xxx	xxx
412	6,35E-08	xxx	xxx
413	3,78E-08	xxx	xxx
414	2,23E-07	xx	xx
415	2,13E-08	xxx	xxx
416	1,07E-08	xxx	xxx
417	9,75E-09	xxx	xxx
418	1,58E-08	xxx	xxx
419	1,09E-08	xxx	xxx

Tabelle 2: Reduktion der Kumulus Expansion in Prozent bei Verwendung von 0,3 μ M PGE2 zur Stimulation, Referenz 1: Beispiel 62 aus DE102009049662A1

Beispiel	% Reduktion bei 1 μ M	% Reduktion bei 0,5 μ M
Referenz 1*	79% (*Reduktion bei 10 μ M)	
Beispiel 5	59	56
Beispiel 17	76	71
Beispiel 42	79	48
Beispiel 117	54	30
Beispiel 283	26	25
Beispiel 291	73	76
Beispiel 303	47	38
Beispiel 345	36	18

- 5 Tabelle 3: Terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) nach intravenöser Applikation in der weiblichen Ratte, Referenz 1: Beispiel 62 aus DE102009049662A1

Beispiel	$t_{1/2}$ [h]
Referenz 1	0.4
Beispiel 17	2.5
Beispiel 42	3.2
Beispiel 117	2.0
Beispiel 283	5.8

Tabelle 4: Reduktion der *in-vitro*-Fertilisierungsrate nach *in-vivo*-Gabe der Testsubstanz:

10

Beispiel	% Fertilisierung bei Vehikel	% Fertilisierung bei 1mg/kg	% Fertilisierung bei 5mg/kg	% Fertilisierung bei 10mg/kg
Beispiel 17	30 $\pm$ 9	20 $\pm$ 10	9 $\pm$ 1	8 $\pm$ 4

Tabelle 5: Reduktion der Schwangerschaftsraten im nicht-humanen Primaten (Cynomolgen)

Gruppe	Tiere pro Gruppe	Anzahl von „Timed Matings“*	Schwangerschaften	% Schwangerschaften/ „Timed Mating“
Kontrolle	10	21	8	38
Beispiel 17	10	25	3	6
Beispiel 56	9	34	2	12

*Nachweis von vaginalen Spermien in der fertilen Phase des Zyklus

5

6. Einfluß von einer einmaligen Applikation von EP2-Rezeptor Antagonisten und COX-Inhibitoren alleine oder in Kombination auf die Fertilität der Ratte

Zum Nachweis der Wirkung von Substanzen auf die Fertilität ist die Ratte ein besonders geeignetes Tiermodell, da sich der Zyklus anhand von Vaginalabstrichen leicht beobachten lässt und eine

10 Anpaarung zuverlässig eine hohe Anzahl an Nachkommen generiert .

In den nachfolgenden Versuchen wurden weibliche Han Wistar Ratten mit einem Gewicht von 200-270 g eingesetzt. Die Tiere wurden in Makrolonkäfigen in kontrolliert belichteten Räumen (12 Std. Dunkelheit: 12 Std. Helligkeit) gehalten, mit einer Standard-Diät ernährt und mit Wasser ad libitum getränkt.

15 EP2-Rezeptor Antagonisten wurden in Benzylbenzoat/Rizinusöl (1+4 v/v) gelöst und die Dosis in einem Volumen von 1 ml /kg Körpergewicht s.c. appliziert. Wahlweise wurden EP2-Rezeptor Antagonisten auch oral in dem selben Vehikel wie die COX-Inhibitoren verabreicht (siehe unten). Die oralen Applikationen wurden dabei auf drei Zeitpunkte (12.30, 16.00 und 17.00 Uhr) verteilt (siehe Tabelle 6.3).

20 Die COX-Inhibitoren wurden in einer Trägerflüssigkeit (85 mg Myrj®53 Polyoxyl(50)stearat; CAS Nr. 9004-99-3) in 100 ml 0,9 % w/v NaCl-Lösung) suspendiert und die der Behandlungsgruppe entsprechende Dosis in einem Volumen von 2 ml / kg Körpergewicht oral verabreicht.

Es wurden zwei Zyklen anhand von Vaginalabstrichen vor Versuchsbeginn beobachtet. Nur Tiere mit einem regelmäßigen 4-Tage-Zyklus kamen in den Versuch. Die Zuordnung zu den

25 Behandlungsgruppen erfolgte randomisiert.

Die Tiere wurden im Pro-Östrus, dem Tag im Zyklus an dem abends der LH-Peak erfolgte, mit den Testsubstanzen entweder alleine oder in Kombination einmalig behandelt. Am Abend des Pro-Östrus erfolgte durch eine männliche Ratte die Anpaarung der weiblichen Tiere. Eine erfolgreiche Anpaarung wurde durch einen vaginalen Spermien Nachweis im Vaginalabstrich am nächsten Morgen geprüft. Der Einfluss auf die Fertilität wurde 9-15 Tage nach der Anpaarung durch die Anzahl der Implantationsstellen der Tiere ermittelt. Die Gruppengröße betrug n=6 pro Gruppe.

Wie aus den Tabellen 6.1. – 6.6 hervorgeht, zeigten bei diesen Versuchen Piroxicam, Indomethacin und Meloxicam in Kombination mit verschiedenen EP2-Rezeptor Antagonisten einen starken antifertilen Effekt. Besonders zu beachten ist, dass die Einzelgaben keinen oder nur einen schwachen Effekt zeigten, wohingegen die Kombination eine sehr deutlich erhöhte kontrazeptive Effizienz zeigte.

Tabelle 6.1: Einfluss von einer einmaligen Applikation von dem EP2-Rezeptor Antagonisten E16: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid (Beispiel 17) oder Piroxicam alleine oder in Kombination auf die Fertilität der weiblichen Ratte.

Behandlungsgruppe	Zeitpunkt der Behandlung (Uhrzeit)	Absolute Implantationszahl von 6 Tieren	Implantationen pro Tier (Mittelwert $\pm$ SD)
Vehikel	7:00	74	12,3 $\pm$ 0,8
E16 4mg/Tier	7:00	54	9,0 $\pm$ 3,4
Piroxicam 2mg/Tier	7:00	81	13,5 $\pm$ 1,0
E16 4mg/Tier + Piroxicam 2mg/Tier	7:00	22	3,7 $\pm$ 4,3
E16 4mg/Tier	13:00	49*	8,2 $\pm$ 3,1
Piroxicam 2mg/Tier	13:00	68	11,3 $\pm$ 1,6
E16 4mg/Tier + Piroxicam 2mg/Tier	13:00	8*	1,4 $\pm$ 1,1

* Daten von n=5 Tieren, da ein Tier nicht angepaart wurde (kein Spermienachweis im Vaginalabstrich)

Tabelle 6.2: Einfluss von einer einmaligen Applikation von dem EP2-Rezeptor Antagonisten E161: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[[1-(4-[[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl]-2H-indazol-5-carboxamid (Beispiel 345) oder Piroxicam alleine oder in Kombination auf die Fertilität der weiblichen Ratte.

Behandlungsgruppe	Zeitpunkt der Behandlung (Uhrzeit)	Absolute Implantationszahl von 6 Tieren	Implantationen pro Tier (Mittelwert $\pm$ SD)
Vehikel	18:00	77	12,8 $\pm$ 2,2
E161 2mg/Tier	18:00	55	9,0 $\pm$ 3,4
Piroxicam 2mg/Tier	18:00	53*	10,6 $\pm$ 1,5
E161 2mg/Tier + Piroxicam 2mg/Tier	18:00	24	4,0 $\pm$ 2,1

5 * Daten von n=5 Tieren, da ein Tier nicht angepaart wurde (kein Spermiennachweis im Vaginalabstrich)

- Tabelle 6.3:** Einfluss von einer oralen Applikation von dem EP2-Rezeptor Antagonisten E16: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid (Beispiel 17) bzw. E161: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[[1-(4-{[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid (Beispiel 345) oder Piroxicam alleine oder in Kombination auf die Fertilität der weiblichen Ratte.

Behandlungsgruppe	Zeitpunkt der Behandlung (Uhrzeit)#	Absolute Implantationszahl von 6 Tieren	Implantationen pro Tier (Mittelwert $\pm$ SD)
Vehikel	12:30; 16:00 und 17:00	73	12,3 $\pm$ 1,2
Piroxicam 2mg/Tier	12:30	71	11,8 $\pm$ 3,7
E16 2mg/Tier	16:00 und 17:00	63	10,5 $\pm$ 1,5
E161 2mg/Tier	16:00 und 17:00	69	11,5 $\pm$ 3,1
E16 2mg/Tier + Piroxicam 2mg/Tier	12:30; 16:00 und 17:00	21	3,5 $\pm$ 2,9
E161 2mg/Tier + Piroxicam 2mg/Tier	12:30; 16:00 und 17:00	32	5,3 $\pm$ 4,1

#Dosierung der EP2-Rezeptor Antagonisten erfolgte verteilt auf zwei Zeitpunkte nach der Gabe des COX-Inhibitors

Tabelle 6.4: Einfluss von einer einmaligen Applikation von dem EP2-Rezeptor Antagonisten E16: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid (Beispiel 17) oder Meloxicam in unterschiedlichen Dosierungen alleine oder in Kombination auf die Fertilität der weiblichen Ratte.

Behandlungsgruppe	Zeitpunkt der Behandlung (Uhrzeit)#	Absolute Implantationszahl von 6 Tieren	Implantationen pro Tier (Mittelwert $\pm$ SD)
Vehikel	17:00	31***	10,3 $\pm$ 0,6
Meloxicam 0,25 mg/Tier	17:00	32*	6,4 $\pm$ 5,9
Meloxicam 0,5 mg/Tier	17:00	70	11,7 $\pm$ 6,4
Meloxicam 1 mg/Tier	17:00	66	11 $\pm$ 5,5
Meloxicam 2 mg/Tier	17:00	54*	10,8 $\pm$ 4,4
E16 4 mg/Tier	17:00	22**	5,5 $\pm$ 5,4
E16 4 mg/Tier + Meloxicam 0,25 mg/Tier	17:00	31*	6,2 $\pm$ 6,3
E16 4 mg/Tier + Meloxicam 0,5 mg/Tier	17:00	15***	5,0 $\pm$ 1,7
E16 4 mg/Tier + Meloxicam 1 mg/Tier	17:00	11*	2,2 $\pm$ 3,3
E16 4 mg/Tier + Meloxicam 2 mg/Tier	17:00	7**	1,8 $\pm$ 2,4

5 * Daten von n=5 Tieren, da ein Tier nicht angepaart wurde (kein Spermiennachweis im Vaginalabstrich)

** Daten von n=4 Tieren, da zwei Tiere nicht angepaart wurde (kein Spermiennachweis im Vaginalabstrich)

10 *** Daten von n=3 Tieren, da drei Tiere nicht angepaart wurde (kein Spermiennachweis im Vaginalabstrich)

Tabelle 6.5: Einfluss von einer einmaligen dosisabhängigen Applikation von dem EP2-Rezeptor Antagonisten E16: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid (Beispiel 17) oder Meloxicam alleine oder in Kombination auf die Fertilität der weiblichen Ratte.

Behandlungsgruppe	Zeitpunkt der Behandlung (Uhrzeit)#	Absolute Implantationszahl von 6 Tieren	Implantationen pro Tier (Mittelwert $\pm$ SD)
Vehikel	17:00	61*	12,2 $\pm$ 1,9
E16 0,25 mg/Tier	17:00	78	13 $\pm$ 2,3
E16 0,5 mg/Tier	17:00	60	10 $\pm$ 2,8
E16 1 mg/Tier	17:00	42	7 $\pm$ 5,4
E16 2 mg/Tier	17:00	30**	7,5 $\pm$ 1,7
E16 4 mg/Tier	17:00	32	5,3 $\pm$ 4,5
Meloxicam 2 mg/Tier	17:00	63*	12,6 $\pm$ 3,4
E16 0,25 mg/Tier + Meloxicam 2 mg/Tier	17:00	52	8,7 $\pm$ 2,5
E16 0,5 mg/Tier + Meloxicam 2 mg/Tier	17:00	36	6,0 $\pm$ 4,3
E16 1 mg/Tier + Meloxicam 2 mg/Tier	17:00	35	5,8 $\pm$ 3,4
E16 2 mg/Tier + Meloxicam 2 mg/Tier	17:00	19	3,2 $\pm$ 2,8
E16 4 mg/Tier + Meloxicam 2 mg/Tier	17:00	11***	3,7 $\pm$ 4,7

5 * Daten von n=5 Tieren, da ein Tier nicht angepaart wurde (kein Spermiennachweis im Vaginalabstrich)

** Daten von n=4 Tieren, da zwei Tiere nicht angepaart wurde (kein Spermiennachweis im Vaginalabstrich)

10 *** Daten von n=3 Tieren, da drei Tiere nicht angepaart wurde (kein Spermiennachweis im Vaginalabstrich)

Tabelle 6.6: Einfluss von einer einmaligen dosisabhängigen Applikation von dem EP2-Rezeptor Antagonisten E16: N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid (Beispiel 17) oder Indomethacin alleine oder in Kombination auf die Fertilität der weiblichen Ratte.

Behandlungsgruppe	Zeitpunkt der Behandlung (Uhrzeit)#	Absolute Implantationszahl von 6 Tieren	Implantationen pro Tier (Mittelwert $\pm$ SD)
Vehikel	16:00	67	11,2 $\pm$ 2,6
E16 1 mg/Tier	16:00	62	10,3 $\pm$ 2,5
E16 2 mg/Tier	16:00	71	11,8 $\pm$ 2,1
E16 4 mg/Tier	16:00	50	8,3 $\pm$ 3,4
E16 8 mg/Tier	16:00	43*	8,6 $\pm$ 2,8
Indomethacin 1 mg/Tier	16:00	67	11,2 $\pm$ 2,9
E16 1 mg/Tier + Indomethacin 1 mg /Tier	16:00	58	9,7 $\pm$ 1,9
E16 2 mg/Tier + Indomethacin 1 mg /Tier	16:00	38	6,3 $\pm$ 3,7
E16 4 mg/Tier + Indomethacin 1 mg /Tier	16:00	27	4,5 $\pm$ 1,6
E16 8 mg/Tier + Indomethacin 1 mg /Tier	16:00	26	4,3 $\pm$ 1,9

5 * Daten von n=5 Tieren, da ein Tier nicht angepaart wurde (kein Spermiennachweis im Vaginalabstrich)

7. *In-vivo*-Wirkung auf die post-ovulatorische *in-vitro*-Fertilisierung in der Maus

Substanzen können dadurch Einfluss auf die Fertilität nehmen, dass sie die Fertilisierbarkeit von
 10 Eizellen oder Kumulus-Eizellkomplexen herabsetzen. Um solche Wirkungen zu untersuchen, können Substanzen *in vivo* verabreicht werden und nach erfolgter Ovulation von Kumulus-Eizellkomplexen

werden diese einer *in-vitro*-Fertilisierung unterzogen. Die *in-vitro*-Fertilisierungsrate, wobei keine Testsubstanz mehr zugegen wird, erlaubt Rückschlüsse auf die *in-vivo*-Effekte der Testsubstanzen.

Immature weibliche Mäuse (Stamm: B6D2F1, Charles River, Suelzfeld, Alter: 19-25 Tage) wurden in Makrolonkäfigen in kontrolliert belichteten Räumen (12 Std. Dunkelheit: 12 Std. Helligkeit) gehalten,
5 mit einer Standard-Diät ernährt und mit Wasser ad libitum getränkt.

Die Mäuse wurden mit PMSG (Pregnant Mare Serum Gonadotropin) geprimt (10 IU/Tier i.p.). Nach 48 Stunden wurde bei den Tieren durch eine Gabe von 10 IU/Tier i.p. ein die Ovulation auslösender Stimulus (hCG, humanes Chorion Gonadotropin) erzeugt. EP2-Rezeptor Antagonisten wurden in Benzylbenzoat/Rizinusöl (1+4 v/v) gelöst und in einem Volumen von 0,1 ml s.c. 1 Stunde vor hCG
10 appliziert (n=5 Tiere pro Gruppe). Der COX-Inhibitor wurde in einer Trägerflüssigkeit (85 mg Myrj@53 Polyoxyl(50)stearat; CAS Nr. 9004-99-3) in 100 ml 0,9 % w/v NaCl-Lösung) suspendiert und die entsprechende Dosis in einem Volumen von 2 ml/kg Körpergewicht oral 1 Stunde vor hCG verabreicht. Vierzehn Stunden nach hCG-Gabe wurden die Tiere getötet. Ovulierte Eizellen und Kumulus-Eizellkomplexe wurden aus der Bursa Ovarii und/oder Ovidukt gewonnen und einer *in-*
15 *vitro*-Fertilisierung unterzogen, wobei für die Fertilisierung eine Spermienzahl von 40000 Spermien/0,5 ml für 1 Stunde eingesetzt wurde. Vierundzwanzig Stunden nach der Inkubation mit den Spermien wurde die Anzahl der fertilisierten Eizellen festgestellt und die Anzahl der 2-Zell Embryonen pro Tier bestimmt.

Tabelle 7.1: Die Ergebnisse in dieser Tabelle zeigen, dass der erfindungsgemäße EP2-Rezeptor Antagonist E126: 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid (Beispiel 291) einen dosisabhängigen Einfluss auf die Anzahl der 2-Zell Embryos pro Tier hat.

Behandlungsgruppe	2-Zell Embryos pro Tier (Mittelwert $\pm$ SD)
Vehikel*	36,3 $\pm$ 9,5
Piroxicam 0,1mg/Tier	10,8 $\pm$ 3,8
E126 0,1mg/Tier	30,8 $\pm$ 7,3
Piroxicam 0,1mg/Tier + E126 0,1mg/Tier	6,2 $\pm$ 4,5
E126 0,5mg/Tier	12,6 $\pm$ 3,6
Piroxicam 0,1mg/Tier + E126 0,5mg/Tier*	3,3 $\pm$ 2,1

5 * Daten von n=4 Tieren, da keine Anreifung von Follikeln erfolgte

Herstellungsbeispiel 1:

Kombinationstabletten enthaltend 60 mg Piroxicam und 600 mg N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid (E16)

In einem Wirbelschichtgranulator werden 1667 g E16, 167 g Piroxicam, 444 g Mikrokristalline Cellulose sowie 125 g Croscarmellose Natrium vorgelegt. Diese Pulvermischung wird mit einer Granulierflüssigkeit granuliert, welche aus 75 g Hydroxypropylmethylcellulose 5cP, 2,5 g Natriumlaurylsulfat und 1800 g Wasser besteht. Nach dem Trocknen des Granulates im Wirbelschichtgranulator und nachfolgendem Sieben wird das Granulat mit 20 g Magnesiumstearat für 5 Minuten nachgemischt. Die Pulvermischung wird dann auf einer Rundlauftablettenpresse zu ovalen Tabletten von 900 mg Masse, 18 mm Länge und 8 mm Breite verpresst. Nachfolgend werden die Tabletten mit einer Dispersion aus 55,6 g Fertigfilmlackpulver und 315 g Wasser überzogen. Das Fertigfilmlackpulver besteht zu 50,56 % aus Hypromellose 5cP, 10,12 % Macrogol3350, 10,12 % Talkum, 23,20 % Titandioxid und 6,00 % Eisenoxid gelb.

Analog ist die Herstellung von Kombinationstabletten mit anderen erfindungsgemäßen EP2-Rezeptor Antagonisten und COX-Inhibitoren möglich. Für alternative Dosen können die Mengenverhältnisse entsprechend angepasst werden.

Alternativ kann es möglich sein, dass der EP2-Rezeptor Antagonist und der COX-Inhibitor getrennt voneinander in separaten Tabletten formuliert werden.

Herstellungsbeispiel 2:

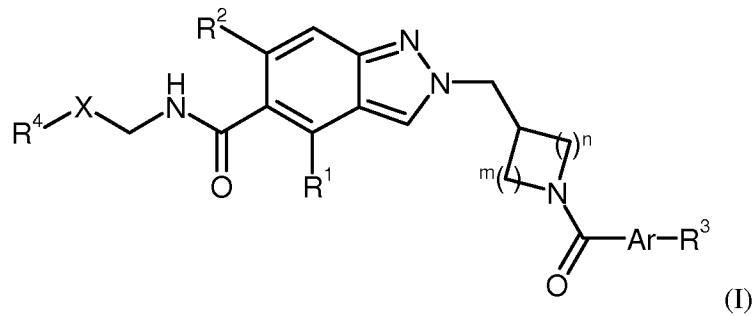
Kit enthaltend 2 Kombinationstabletten mit 60 mg Piroxicam und 600 mg N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid (E16)

Es wird eine Faltschachtel gefertigt, welche 3 x 2 Kombinationstabletten nach Herstellungsbeispiel 1 enthält und somit für drei zu erwartende Geschlechtsverkehre verwendet werden kann. Die Kombinationstabletten sind in ihrer Zusammensetzung identisch. Ferner enthält die Faltschachtel eine Packungsbeilage, die beschreibt, dass eine Tablette von der Frau 6 bis 12 Stunden vor dem Geschlechtsverkehr und eine weitere Tablette innerhalb von 24 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr oral einzunehmen sind. Ferner wird in der Packungsbeilage darauf hingewiesen,

dass die Einnahme der zweiten Tablette entfallen kann, wenn es nicht zum Geschlechtsverkehr kommt. Wenn es bei zwei Anwendungen nicht zum Geschlechtsverkehr gekommen ist, können die zwei dadurch nicht verwendeten Tabletten für eine weitere Anwendung benutzt werden.

Patentansprüche:

1. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend (a) mindestens einen EP2-Rezeptor Antagonisten nach der Formel (I)



5 in der

R^1 : -H, -C₁-C₂-Alkyl, -C₁-C₂-Alkyloxy;

R^2 : -H, -Methyl;

unter der Voraussetzung, dass einer der beiden Reste R^1 oder R^2 gleich H ist;

X: -(CH₂)_l-, -(CH₂)_k-O-, -CH₂-S-, CH₂-S(O)₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-O-,
 10 -C(CH₃)₂-O-;

k: 1, 2;

l: 0, 1, 2;

R^4 : -H, -C₁-C₄-Alkyl, -C₃-C₄-Cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₄-Cycloalkyl;

und im Fall dass für X: -(CH₂)_l- mit l bedeutend 0 oder 1 bzw. -CH(CH₃)- steht

15 R^4 : zusätzlich einen 4-6-gliedriger Heterocyclrest;

und im Fall dass für X: -(CH₂)_l- bzw. -CH(CH₃)- steht

R^4 : zusätzlich -CN;

m: 1, 2;

n: 1, 2;

Ar: einen 6-10-gliedrigen Aryl-, 5-10-gliedrigen Hetarylrest,

R³: -Halogen, -CN, -SF₅, -C₁-C₄-Alkyl, -C₃-C₆-Cycloalkyl, -C₄-C₆-Heterocyclyl,
-O-C₁-C₄-Alkyl, -O-C₃-C₆-Cycloalkyl, -O-C₄-C₆-Heterocyclyl, -S-C₁-C₄-Alkyl,
-S(O)₂-C₁-C₄-Alkyl, -Ar', -O-Ar', -C(CH₃)₂-CN, -C(CH₃)₂-OH;

5 Ar': einen gegebenenfalls 1-2-fach substituierten 6-gliedrigen Aryl-, 5-6-gliedrigen Heteroarylrest;

wobei die Substituenten ausgewählt sind aus -F, -Cl, -CN, -C₁-C₄-Alkyl,
-O-C₁-C₄-Alkyl, -C(CH₃)₂-CN, -C(CH₃)₂-OH, C(O)NH₂;

bedeuten,

10 und enthaltend (b) mindestens einen COX-Inhibitor ausgewählt aus folgender Liste:

- C1 Indomethacin;
- C2 Diclofenac;
- C4 Naproxen;
- C5 Ibuprofen;
- 15 C6 Meloxicam;
- C7 Piroxicam;
- C8 Nimesulide;
- C9 Ketoprofen;
- C10 Tenoxicam;
- 20 C11 Mefanemic Acid;
- C12 Ketoralac;
- C13 Celecoxib (4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamid);

C14 Parecoxib (N-[4-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonylpropionamide);

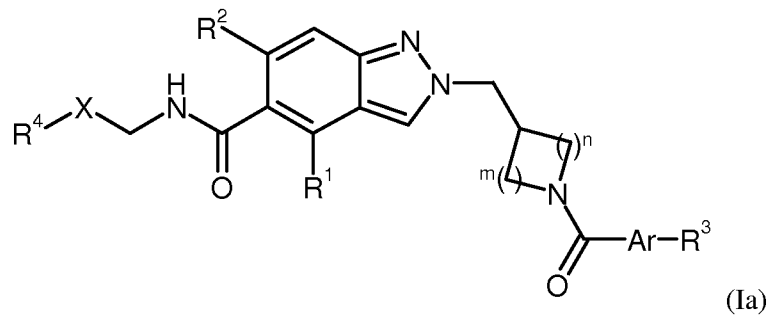
C15 Rofecoxib (4-(4-Mesylphenyl)-3-phenylfuran-2(5H)-one);

C16 Valdecoxib (4-[5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl]benzenesulfonamide);

C17 Etoricoxib.

5 zur Bedarfskontrazeption.

2. Eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend (a) mindestens einen EP2-Rezeptor Antagonisten nach der Formel (Ia)



wobei

10 R^1, R^2 : -H, -Methyl;

unter der Voraussetzung, dass einer der beiden Reste R^1 oder R^2 gleich H ist;

X: $-(CH_2)_l-$, $-(CH_2)_k-O-$;

k: 1, 2;

l: 0, 1, 2;

15 R^4 : -H, $-C_1-C_4$ -Alkyl, $-C_3-C_4$ -Cycloalkyl, $-CH_2-C_3-C_4$ -Cycloalkyl;

m: 1, 2;

n: 1, 2;

Ar: einen 6-10-gliedrigen Aryl-, 5-10-gliedrigen Hetarylrest,

R³: -Halogen, -CN, -SF₅, -C₁-C₄-Alkyl, -C₃-C₆-Cycloalkyl, -C₄-C₆-Heterocyclyl,
-O-C₁-C₄-Alkyl, -O-C₃-C₆-Cycloalkyl, -O-C₄-C₆-Heterocyclyl, -S-C₁-C₄-Alkyl,
-S(O)₂-C₁-C₄-Alkyl, -Ar', -O-Ar', -C(CH₃)₂-CN, -C(CH₃)₂-OH;

5 Ar': einen gegebenenfalls 1-2-fach substituierten 6-gliedrigen Aryl-, 5-6-gliedrigen
Heteroarylrest;

wobei die Substituenten ausgewählt sind aus -F, -Cl, -CN, -C₁-C₄-Alkyl, -O-C₁-C₄-Alkyl,
-C(CH₃)₂-CN, -C(CH₃)₂-OH, C(O)NH₂;

bedeuten,

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

10 und enthaltend

(b) mindestens einen COX-Inhibitor ausgewählt aus der Liste

- | | |
|--------|-----------------|
| C1 | Indomethacin; |
| C2 | Diclofenac; |
| C4 | Naproxen; |
| 15 C5 | Ibuprofen; |
| C6 | Meloxicam; |
| C7 | Piroxicam; |
| C8 | Nimesulide; |
| C9 | Ketoprofen; |
| 20 C10 | Tenoxicam; |
| C11 | Mefanemic Acid; |
| C12 | Ketoralac; |

- C13 Celecoxib (4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamid);
- C14 Parecoxib (N-[4-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonylpropionamide);
- C15 Rofecoxib (4-(4-Mesylphenyl)-3-phenylfuran-2(5H)-one);
- 5 C16 Valdecoxib (4-[5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl]benzenesulfonamide);
- C17 Etoricoxib.

als Wirkstoffe und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei

- R¹: eine Methylgruppe;
- 10 R²: -H;
- X: -(CH₂)_l-, -(CH₂)_k-O-;
- k: 1;
- l: 0, 1;
- R⁴: -C₁-C₄-Alkyl, -C₃-C₄-Cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₄-Cycloalkyl;
- 15 m, n: 1;
- Ar: einen Phenylrest;

bedeuten sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate und R³ und Ar' die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei

- 20 R¹: eine Methylgruppe;
- R²: -H;
- X: -(CH₂)_l-, -(CH₂)_k-O-;

k: 1;

l: 0, 1;

R⁴: -C₁-C₄-Alkyl, -C₃-C₄-Cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₄-Cycloalkyl;

m, n: 2;

5 Ar: einen Phenylrest;

bedeuten sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate und R³ und Ar' die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3 oder 4, wobei der EP2-Rezeptor Antagonist aus folgender Gruppe ausgewählt ist:

- | | | |
|----|----|---|
| 10 | E1 | 2-{{1-(4-Cyan-2-fluorbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid |
| | E2 | 2-{{1-(4-tert-Butoxybenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid |
| 15 | E3 | 2-({1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid |
| | E4 | N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{{1-(4-morpholinobenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-2H-indazol-5-carboxamid |
| | E5 | 2-({1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid |
| 20 | E6 | 2-{{1-(2-Fluor-4-mesylobenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid |
| | E7 | 2-{{1-(2-Fluor-4-methoxybenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid |
| 25 | E8 | 2-{{1-(4-Brom-2-fluorbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid |

- E9 2-([1-(2-Fluor-4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E10 2-([1-(2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E11 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-([1-[4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E12 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-([1-(4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E13 2-([1-[4-(4-Chlorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E14 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-([1-[4-(4-methylphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E15 2-([1-[4-(4-tert-Butylphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E16 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-([1-[4-(4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E17 N-(2-Methoxyethyl)-2-([1-[4-(4-methoxyphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E18 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-([1-(4-phenoxybenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E19 2-([1-(4-Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E20 2-([1-(4-Methoxybenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E21 2-([1-(4-Fluorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E22 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-
2H-indazol-5-carboxamid
- E23 2-{{1-(2-Methoxybenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-
indazol-5-carboxamid
- 5 E24 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)sulfonyl]benzoyl}piperidin-4-
yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E25 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[3-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-
2H-indazol-5-carboxamid
- E26 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{{1-(3-methylbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-2H-
10 indazol-5-carboxamid
- E27 2-{{1-(3-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-
indazol-5-carboxamid
- E28 2-({1-[4-(4-Carbamoylphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-
methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E29 2-({1-[4-(Cyclopentyloxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-
2H-indazol-5-carboxamid
- E30 2-({1-[4-(Difluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-
2H-indazol-5-carboxamid
- E31 2-{{1-(4-Cyanbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-
20 5-carboxamid
- E32 2-({1-[4-(1H-Imidazol-1-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-
methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E33 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(oxazol-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-
indazol-5-carboxamid
- 25 E34 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(oxazol-5-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-
indazol-5-carboxamid

- E35 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({ 1-[4-(isoxazol-5-yl)benzoyl]piperidin-4-yl } methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E36 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({ 1-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzoyl]piperidin-4-yl } methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E37 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({ 1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzoyl]piperidin-4-yl } methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E38 2-({ 1-[4-(Difluormethoxy)-2-fluorbenzoyl]piperidin-4-yl } methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E39 2-({ 1-[2-Fluor-4-(pyrrolidin-1-yl)benzoyl]piperidin-4-yl } methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E40 2-({ 1-[(3,4'-Difluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl } methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E41 2-({ 1-[(3-Fluor-4'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl } methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E42 2-({ 1-[(3-Fluor-4'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl } methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E43 2-[(1-{[3-Fluor-3'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E44 2-[(1-{[3-Fluor-2'-(trifluormethoxy)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E45 2-({ 1-[(2'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl } methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E46 2-({ 1-[(2',4'-Difluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl } methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E47 2-({ 1-[(2-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl } methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E48 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[(2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E49 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(4-pyridyloxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E50 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E51 2-({1-[2-Fluor-4-(morpholin-4-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E52 2-{{1-(4-Brombenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E53 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E54 2-{{1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E55 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E56 4-Methyl-2-({1-[4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E57 2-{{1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E58 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E59 2-{{1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2H-indazole-5-carboxamide
- 25 E60 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2-{{1-(4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-2H-indazol-5-carboxamid

- E61 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-({ 1-[4-(4-fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E62 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2-({ 1-[4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E63 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-({ 1-[(4'-fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E64 2-({ 1-(4-Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl)-N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E65 2-({ 1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E66 4-Methyl-2-({ 1-(4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl)-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E67 2-({ 1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E68 4-Methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2-({ 1-[4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E69 2-({ 1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E70 2-({ 1-(4-Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E71 2-({ 1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl)-N-(2-isopropoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E72 N-(2-Isopropoxyethyl)-4-methyl-2-({ 1-(4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E73 2-({ 1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-N-(2-isopropoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E74 N-(2-Isopropoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E75 2-({1-[4-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-isopropoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E76 2-{[1-(4-Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-isopropoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E77 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E78 2-({1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E79 2-({1-[4-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E80 4-Methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E81 N-(2-tert-Butoxyethyl)-2-{[1-(4-chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E82 N-(2-tert-Butoxyethyl)-2-({1-[4-(4-fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E83 N-(2-tert-Butoxyethyl)-2-({1-[4-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E84 N-(2-tert-Butoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E85 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-4-methyl-N-{2-[(²H3)methyloxy](²H4)ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E86 2-({1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-{2-[(²H3)methyloxy](²H4)ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid

- E87 2-{{1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl)methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E88 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{{1-{{4-{{(trifluormethyl)sulfanyl}benzoyl}azetidin-3-yl)methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E89 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{{1-{{4-{{(trifluormethoxy)benzoyl}azetidin-3-yl)methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E90 2-{{1-{{2-Fluor-4-{{(trifluormethyl)benzoyl}azetidin-3-yl)methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E91 2-{{1-{{4-Chlor-2-fluorbenzoyl}azetidin-3-yl)methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E92 2-{{1-{{3-Fluor-4-{{(trifluormethyl)benzoyl}azetidin-3-yl)methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E93 2-{{1-{{4-Chlor-3-{{(trifluormethyl)benzoyl}azetidin-3-yl)methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E94 2-{{1-{{4-Cyclopropylbenzoyl}azetidin-3-yl)methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E95 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{{1-{{4-{{4-{{(trifluormethyl)phenoxy}benzoyl}azetidin-3-yl)methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E96 2-{{1-{{4-Chlorbenzoyl}azetidin-3-yl)methyl}-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E97 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-{{1-{{4-{{(trifluormethoxy)benzoyl}azetidin-3-yl)methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E98 2-{{1-{{2-Fluor-4-{{(trifluormethyl)benzoyl}azetidin-3-yl)methyl}-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E99 4-Methyl-2-{{1-{{4-{{(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoyl}azetidin-3-yl)methyl}-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid

- E100 N-[2-(Cyclopropyloxy)ethyl]-4-methyl-2-({ 1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E101 N-[2-(Cyclobutyloxy)ethyl]-4-methyl-2-({ 1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E102 2-({ 1-[4-Chlorbenzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E103 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-({ 1-[4-(4-fluorophenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E104 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2-({ 1-[4-methylbenzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E105 2-({ 1-[4-Chlorbenzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E106 N-(2-tert-Butoxyethyl)-2-({ 1-[4-chlorbenzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E107 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-({ 1-[(4'-fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E108 2-({ 1-[(4'-Fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E109 2-({ 1-[4-(4-Fluorophenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E110 2-({ 1-[4-(4-Fluorophenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E111 2-({ 1-[(4'-Fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E112 2-({ 1-[4-Chlorbenzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid

- E113 4-Methyl-N-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}azetidin-3-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E114 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}azetidin-3-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E115 2-({1-[4-(4-Chlorphenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E116 2-({1-[4-(4-Chlorphenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E117 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-{[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E118 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-{[1-(4-{[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E119 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-ethyl-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E120 2-({1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E121 2-({1-[4-(4-Chlorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E122 4-Methyl-2-({1-[4-(4-methylphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E123 2-({1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E124 4-Methyl-2-{[1-(4-morpholinobenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E125 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid

- E126 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E127 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[[1-(4-{[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E128 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[[1-(4-{[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E129 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[[1-(4-{[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E130 2-((1-[4-(4-Cyanphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E131 2-((1-[4-(3-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E132 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[3-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E133 2-[(1-{4-[(5-Cyanpyridin-2-yl)oxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E134 2-[(1-{4-[(5-Chlorpyridin-2-yl)oxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E135 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E136 2-((1-[4-(2,4-Difluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E137 2-((1-[4-(3,4-Difluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E138 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid

- E139 2-([1-(4-Brombenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E140 2-([1-[4-(5-Chlorpyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E141 2-([1-[4'-(4'-Methoxy-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl]methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E142 4-Methyl-2-([1-[4-(6-methylpyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E143 2-([1-[4'-(4'-Fluor-2'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl]methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E144 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-([1-[4-[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E145 2-([1-[4-(6-Methoxypyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E146 2-([1-[4-(6-Methoxypyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E147 4-Methyl-2-([1-[4-(5-methylpyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E148 2-([1-[4-(5-Fluorpyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E149 2-([1-[4-(5-Methoxypyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E150 4-Methyl-2-([1-[4-(2-methylpyrimidin-5-yl)benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E151 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-([1-[4-[2-(trifluormethyl)pyrimidin-5-yl]benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

- E152 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E153 2-({1-[4-(4-Cyanphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E154 2-{[1-(4-Brom-3-methylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E155 2-{[1-(4-tert-Butylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E156 2-({1-[4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E157 2-{[1-(4-Cyclohexylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E158 2-({1-[4-(1-Cyan-1-methylethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E159 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(pyrimidin-2-yloxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E160 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(pyridin-3-yloxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E161 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-{[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E162 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(pyridin-2-yloxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E163 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-{[4-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E164 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-{[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid

- E165 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-{[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E166 2-({1-[(4'-Methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E176 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E168 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[3-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E169 2-[(1-{4-[(5-Cyanpyridin-2-yl)oxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E170 2-[(1-{4-[(5-Chlorpyridin-2-yl)oxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E171 2-({1-[4-(2,4-Difluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E172 2-({1-[4-(3,4-Difluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E173 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E174 2-({1-[4-(3-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E175 2-{{1-(2-Fluor-4-isopropoxybenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E176 2-({1-[(3-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E177 2-({1-[(2',3-Difluor-4'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E178 2-({1-[4-(Difluormethoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E179 2-({1-[4-(2-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E180 2-({1-[4-(4'-Cyan-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E181 2-({1-[4-(5-Chlorpyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E182 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E183 N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4-(4'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E184 2-({1-[4-(4'-Chlor-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E185 2-[(1-{[4'-(2-Cyanpropan-2-yl)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E186 N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4-(5-methoxypyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E187 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E188 N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E189 2-({1-[4-(4'-Fluor-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E190 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(6-methylpyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

- E191 N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4-(6-methoxypyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E192 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(2-methylpyrimidin-5-yl)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E193 2-({1-[4-(4'-Fluor-2'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E194 2-({1-[4-(4'-Chlor-2'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E195 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[2-(trifluormethyl)pyrimidin-5-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E196 2-({1-[4-(4'-Chlor-2'-fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E197 2-({1-[4-(2'-Chlor-4'-fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E198 2-({1-[4-(5-Chlorpyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E199 2-({1-[4-(5-Fluorpyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E200 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[5-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E201 2-[(1-{[4-(2-Hydroxypropan-2-yl)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E202 2-({1-[4-(3',5'-Difluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E203 2-({1-[4-(4'-Fluor-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E204 2-({1-[(3',5'-Difluor-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E205 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[3-methyl-4-(3-pyridyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E206 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[3-methyl-4-(4-pyridyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E207 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[(2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5, wobei der EP2-Rezeptor Antagonist
10 ausgewählt aus folgender Liste:
- E2 2-{{1-[(4-tert-Butoxybenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E3 2-({1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E5 2-({1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E7 2-{{1-[(2-Fluor-4-methoxybenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E8 2-{{1-[(4-Brom-2-fluorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
20
- E9 2-{{1-[(2-Fluor-4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E10 2-({1-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E11 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

- E12 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{{1-(4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl)methyl}}-2H-indazol-5-carboxamid
- E13 2-({1-[4-(4-Chlorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E14 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(4-methylphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E15 2-({1-[4-(4-tert-Butylphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E16 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E17 N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4-(4-methoxyphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl}-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E18 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{{1-(4-phenoxybenzoyl)piperidin-4-yl)methyl}}-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E19 2-{{1-[4-(Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl)methyl}}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E20 2-{{1-[4-(Methoxybenzoyl)piperidin-4-yl)methyl}}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E21 2-{{1-[4-(Fluorbenzoyl)piperidin-4-yl)methyl}}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E22 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E24 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)sulfonyl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E25 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[3-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl)methyl}-2H-indazol-5-carboxamid

- E26 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-([1-(3-methylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E27 2-([1-(3-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E29 2-([1-[4-(Cyclopentyloxy)benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E30 2-([1-[4-(Difluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E31 2-([1-(4-Cyanbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E36 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-([1-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E38 2-([1-[4-(Difluormethoxy)-2-fluorbenzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E39 2-([1-[2-Fluor-4-(pyrrolidin-1-yl)benzoyl]piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E40 2-([1-[(3,4'-Difluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E41 2-([1-[(3-Fluor-4'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E42 2-([1-[(3-Fluor-4'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl]methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E43 2-([1-[(3-Fluor-3'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E44 2-([1-[(3-Fluor-2'-(trifluormethoxy)biphenyl-4-yl]carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E45 2-({ 1-[(2'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E46 2-({ 1-[(2',4'-Difluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E47 2-({ 1-[(2-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E48 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({ 1-[(2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E51 2-({ 1-[2-Fluor-4-(morpholin-4-yl)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E52 2-{[1-(4-Brombenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E53 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({ 1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E54 2-{[1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E55 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E59 2-{[1-(4-chlorobenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2H-indazole-5-carboxamide
- 20 E60 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2-{[1-(4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E61 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-({ 1-[4-(4-fluorophenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E62 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2-({ 1-[4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

- E63 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-({1-[(4'-fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E64 2-{{1-(4-Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl}-N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E65 2-{{1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl}-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E66 4-Methyl-2-{{1-(4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl}-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E67 2-({1-[4-(4-Fluorophenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E68 4-Methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2-({1-[4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E69 2-({1-[(4'-Fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E70 2-{{1-(4-Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl}-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E71 2-{{1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl}-N-(2-isopropoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E72 N-(2-Isopropoxyethyl)-4-methyl-2-{{1-(4-methylbenzoyl)piperidin-4-yl} methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E73 2-({1-[4-(4-Fluorophenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-N-(2-isopropoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E74 N-(2-Isopropoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethyl)benzoyl]piperidin-4-yl} methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E75 2-({1-[(4'-Fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl} methyl)-N-(2-isopropoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E76 2-{{1-(4-Cyclopropylbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-N-(2-isopropoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E77 2-{{1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E78 2-({1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E79 2-({1-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E80 4-Methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E81 N-(2-tert-Butoxyethyl)-2-{{1-(4-chlorbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E82 N-(2-tert-Butoxyethyl)-2-({1-[4-(4-fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E83 N-(2-tert-Butoxyethyl)-2-({1-[(4'-fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E84 N-(2-tert-Butoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E85 2-{{1-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-4-methyl-N-{2-[(2H3)methyloxy](2H4)ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E86 2-({1-[4-(4-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-{2-[(2H3)methyloxy](2H4)ethyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E87 2-{{1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E88 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoyl}azetidin-3-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid

- E89 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E90 2-({1-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E91 2-{{1-[4-Chlor-2-fluorbenzoyl]azetidin-3-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E92 2-({1-[3-Fluor-4-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E93 2-({1-[4-Chlor-3-(trifluormethyl)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E94 2-{{1-[4-Cyclopropylbenzoyl]azetidin-3-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E95 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}azetidin-3-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E100 N-[2-(Cyclopropyloxy)ethyl]-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E101 N-[2-(Cyclobutyloxy)ethyl]-4-methyl-2-({1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E102 2-{{1-[4-Chlorbenzoyl]azetidin-3-yl}methyl}-N-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E103 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-({1-[4-(4-fluorophenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E104 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-4-methyl-2-{{1-[4-(4-methylbenzoyl)azetidin-3-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E105 2-{{1-[4-Chlorbenzoyl]azetidin-3-yl}methyl}-4-methyl-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid

- E107 N-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]-2-({1-[(4'-fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E108 2-({1-[(4'-Fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E109 2-({1-[4-(4-Fluorophenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E112 2-{{1-(4-Chlorbenzoyl)azetidin-3-yl}methyl}-4-methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E113 4-Methyl-N-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)ethyl]-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}azetidin-3-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E114 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}azetidin-3-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E115 2-({1-[4-(4-Chlorphenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E116 2-({1-[4-(4-Chlorphenoxy)benzoyl]azetidin-3-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E117 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{{1-(4-{[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)azetidin-3-yl}methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E125 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E126 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E127 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-{{1-(4-{[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E128 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-{{1-(4-{[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-2H-indazol-5-carboxamid

- E131 2-({1-[4-(3-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E132 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[3-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E137 2-({1-[4-(3,4-Difluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E138 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E141 2-({1-[(4'-Methoxy-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E143 2-({1-[(4'-Fluor-2'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E153 2-({1-[4-(4-Cyanphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E154 2-{{1-[4-(4-Brom-3-methylbenzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E155 2-{{1-[4-(4-tert-Butylbenzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E157 2-{{1-[4-(4-Cyclohexylbenzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E160 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(pyridin-3-yloxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E161 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{{1-[4-{{5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl}oxy}benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E162 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(pyridin-2-yloxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

- E163 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{{1-(4-{{4-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl}oxy}benzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E164 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{{1-(4-{{6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl}oxy}benzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E165 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{{1-(4-{{6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl}oxy}benzoyl)piperidin-4-yl}methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E166 2-({1-[4'-(4-Methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E168 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{{1-[4-[3-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl]piperidin-4-yl}methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- E170 2-{{1-[4-{{5-Chlorpyridin-2-yl}oxy}benzoyl]piperidin-4-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E171 2-({1-[4-(2,4-Difluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E172 2-({1-[4-(3,4-Difluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E173 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{{1-[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]carbonyl]piperidin-4-yl}methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E174 2-({1-[4-(3-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E175 2-{{1-[2-Fluor-4-isopropoxybenzoyl]piperidin-4-yl}methyl}-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E176 2-({1-[3-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-4-yl]carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E177 2-({1-[2',3-Difluor-4'-methoxybiphenyl-4-yl]carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E178 2-({1-[4-(Difluormethoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E179 2-({1-[4-(2-Fluorphenoxy)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E180 2-({1-[4'-(4'-Cyan-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E181 2-({1-[4-(5-Chlorpyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E182 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E183 N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4'-(4'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E184 2-({1-[4'-(4'-Chlor-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E185 2-[(1-{4'-(2-Cyanpropan-2-yl)biphenyl-4-yl}carbonyl)piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E186 N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4-(5-methoxypyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E187 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E188 N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E189 2-({1-[4'-(4'-Fluor-2'-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E190 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[4-(6-methylpyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid

- E191 N-(2-Methoxyethyl)-2-({1-[4-(6-methoxypyridin-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E193 2-({1-[(4'-Fluor-2'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E194 2-({1-[(4'-Chlor-2'-methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E195 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[2-(trifluormethyl)pyrimidin-5-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E196 2-({1-[(4'-Chlor-2'-fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 10 E197 2-({1-[(2'-Chlor-4'-fluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E198 2-({1-[4-(5-Chlorpyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 E199 2-({1-[4-(5-Fluorpyridin-3-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E200 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[5-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E201 2-[(1-{[4'-(2-Hydroxypropan-2-yl)biphenyl-4-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 20 E202 2-({1-[(3',5'-Difluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- E203 2-({1-[(4'-Fluor-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid
- 25 E204 2-({1-[(3',5'-Difluor-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2H-indazol-5-carboxamid

- E205 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[3-methyl-4-(3-pyridyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- E206 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[3-methyl-4-(4-pyridyl)benzoyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
- 5 E207 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-({1-[(2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}methyl)-2H-indazol-5-carboxamid
7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 6, wobei der EP2-Rezeptor Antagonist ausgewählt aus folgender Liste:
- 10 E16 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E126 4-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-[(1-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]benzoyl}piperidin-4-yl)methyl]-2H-indazol-5-carboxamid
- E161 N-(2-Methoxyethyl)-4-methyl-2-{[1-(4-{[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]oxy}benzoyl)piperidin-4-yl]methyl}-2H-indazol-5-carboxamid
- 15 8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 – 7, dadurch gekennzeichnet, dass der COX-Inhibitor in folgenden Mengebereichen enthalten ist:
- C1 Indomethacin: 19 – 800 mg/Tag;
- C2 Diclofenac: 37,5 – 800 mg/Tag;
- C4 Naproxen: 125 – 4000 mg/Tag;
- 20 C5 Ibuprofen: 200 – 4800 mg/Tag;
- C6 Meloxicam: 2 – 60 mg/Tag;
- C7 Piroxicam: 5 – 80 mg/Tag;
- C8 Nimesulide: 25 - 800mg/Tag;
- C9 Ketoprofen: 25 – 1200 mg/Tag;

- | | | | |
|---|-----|-----------------|--------------------|
| | C10 | Tenoxicam: | 10 – 160 mg/Tag; |
| | C11 | Mefanemic Acid: | 125 – 2000 mg/Tag; |
| | C12 | Ketoralac; | 2,5 – 160 mg/Tag; |
| | C13 | Celecoxib: | 25 – 800 mg/Tag; |
| 5 | C14 | Parecoxib | 12,5 – 200 mg/Tag; |
| | C15 | Rofecoxib: | 6 – 200 mg/Tag; |
| | C16 | Valdecoxib: | 10 – 160 mg/Tag; |
| | C17 | Etoricoxib: | 15 – 360 mg/Tag. |

9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 – 7, wobei der COX-Inhibitor

- | | | |
|----|----|---------------|
| 10 | C1 | Indomethacin; |
| | C2 | Diclofenac; |
| | C4 | Naproxen; |
| | C5 | Ibuprofen; |
| | C6 | Meloxicam; |
| 15 | C7 | Piroxicam; |
| | C8 | Nimesulide |

ist.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei der COX-Inhibitor:

- | | | |
|----|----|---------------|
| | C1 | Indomethacin; |
| 20 | C2 | Diclofenac; |
| | C6 | Meloxicam; |

C7 Piroxicam

ist.

11. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 - 10 für die Herstellung eines Arzneimittels, welches geeignete Formulierungs- und Trägerstoffe enthält.
- 5 12. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 - 10 und der Arzneimittel gemäß Anspruch 11 zur Fertilitätskontrolle/Kontrazeption.
13. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 - 10 und der Arzneimittel gemäß Anspruch 11 zur Bedarfskontrazeption.
- 10 14. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 13, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung in einer Einzelverabreichungsdosis in einem Zeitraum von bis zu 24 Stunden, vorzugsweise 6 - 12 Stunden vor einem zu erwartenden Geschlechtsverkehr oder bis zu 2 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr verabreicht wird.
- 15 15. Verfahren zur Bedarfskontrazeption, dadurch gekennzeichnet, dass eine pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 - 10 bedarfsweise und einmalig in einem Zeitraum von 0 - 24, vorzugsweise 6 - 12 Stunden vor einem zu erwartenden Geschlechtsverkehr oder bis zu 2 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr verabreicht wird.
- 20 16. Verfahren zur Bedarfskontrazeption, dadurch gekennzeichnet, dass in einem Zeitraum von bis zu 24 Stunden, vorzugsweise 6 - 12 Stunden vor einem zu erwartenden Geschlechtsverkehr zunächst eine erste pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 - 10 und in einem Zeitraum von bis zu 48 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr eine zweite pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 - 10 eingenommen wird, wobei die vor und nach dem Verkehr eingenommenen Zubereitungen identisch sind.
- 25 17. Verfahren zur Bedarfskontrazeption, dadurch gekennzeichnet, dass in einem Zeitraum von bis zu 24 Stunden, vorzugsweise 6 - 12 Stunden vor einem zu erwartenden Geschlechtsverkehr zunächst eine erste pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 - 10 und in einem Zeitraum von bis zu 48 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr eine zweite pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 - 10 eingenommen wird, wobei die vor und nach dem Verkehr eingenommenen Zubereitungen nicht identisch sind.

18. Anwendungsregime zur Bedarfskontrazeption, dadurch gekennzeichnet, dass eine pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 - 10 in einem Zeitraum von bis zu 24 Stunden, vorzugsweise 6 - 12 Stunden vor einem zu erwartenden Geschlechtsverkehr und eine weitere pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 - 10 in einem Zeitraum von bis zu 48 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr eingenommen wird.
19. Kit zur Bereitstellung eines Anwendungsregimes nach Anspruch 18 bzw. zur Durchführung eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 16 - 17 zur Bedarfskontrazeption, enthaltend jeweils mindestens eine Tablette, enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 - 10, zur Einnahme vor und mindestens eine Tablette, enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 - 10, zur Einnahme nach dem zu erwartenden Geschlechtsverkehr.
20. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 - 10, in Form eines pharmazeutischen Präparates für die orale, pulmonale, nasale, dermale oder transdermale Applikation.
21. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei
- im Fall, dass für X: $-(CH_2)_l-$ mit l bedeutend 0 steht
- R⁴: zusätzlich ein über einen Ringkohlenstoffatom verknüpfter 4 – 6 gliedriger Heterocyclrest ist