



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 005 960 T2** 2008.01.17

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 583 531 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 005 960.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP2004/000409**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 701 955.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/062665**

(86) PCT-Anmeldetag: **14.01.2004**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **29.07.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.10.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **18.04.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **17.01.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/437** (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

440432 P 16.01.2003 US

(73) Patentinhaber:

**SB Pharmco Puerto Rico Inc., Hato Rey, P.R., US;
Neurocrine Biosciences, Inc., San Diego, Calif.,
US**

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(72) Erfinder:

**CASTIGLIONI, Emiliano, I-37100 Verona, IT; DI
FABIO, Romano, I-37100 Verona, IT; FERIANI,
Aldo, I-37100 Verona, IT; MICHELI, Fabrizio,
I-37100 Verona, IT; SABBATINI, Fabio, I-37100
Verona, IT; ST-DENIS, Yves, I-37100 Verona, IT**

(54) Bezeichnung: **HETEROARYL-SUBSTITUIERTE PYRROLÄ2, 3- BÜPYRIDIN-DERIVATE ALS CRF-REZEP-
TOR-ANTAGONISTEN**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Derivate, Verfahren für ihre Herstellung, Arzneimittel, die sie enthalten, und ihre Verwendung bei einer Therapie.

[0002] Der erste corticotropin-releasing factor (CRF) wurde aus Schafshypothalami isoliert und als ein Peptid mit 41 Aminosäuren identifiziert (Vale et al., Science 213: 1394–1397, 1981).

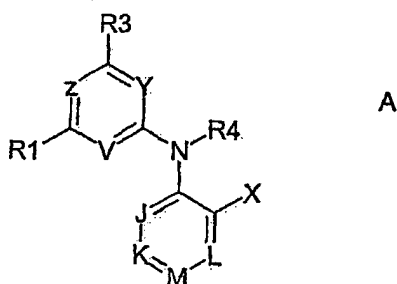
[0003] Es ist festgestellt worden, dass CRF tief greifende Veränderungen der Funktion des endokrinen, Nerven- und Immunsystems erzeugt. Man glaubt, dass CRF der physiologische Hauptregulator für die basale Freisetzung und Stressfreisetzung von adrenocorticotropem Hormon („ACTH“), Bendorphin und anderen von Pro-opiomelanocortin („POMC“) abgeleiteten Peptiden aus dem Hypophysenvorderlappen ist (Vale et al., Science 213: 1394–1397, 1981).

[0004] Zusätzlich zu seiner Rolle bei der Stimulierung der Herstellung von ACTH und POMC scheint CRF einer der entscheidenden Neurotransmitter des Zentralnervensystems zu sein und eine äußerst wichtige Rolle beim Integrieren der Gesamtantwort des Körpers auf Stress zu spielen.

[0005] Verabreichung von CRF direkt an das Gehirn löst Verhaltens-, physiologische und endokrine Antworten aus, die identisch sind mit jenen, die bei einem einer stressigen Umgebung ausgesetzten Tier beobachtet werden. Demgemäß legen klinische Daten nahe, dass CRF-Rezeptor-Antagonisten neue Antidepressiva und/oder Angst lösende Arzneistoffe darstellen können, die bei der Behandlung der neuropsychiatrischen Störungen, bei denen sich eine Hypersekretion von CRF manifestiert, nützlich sein können.

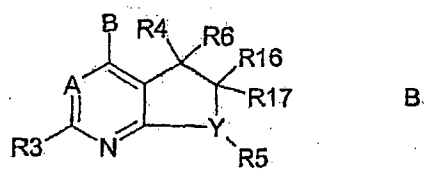
[0006] Die ersten CRF-Rezeptor-Antagonisten waren Peptide (siehe z. B. Rivier et al., U. S. Patent Nr. 4,605,642; Rivier et al., Science 224: 889, 1984). Obwohl diese Peptide etablierten, dass CRF-Rezeptor-Antagonisten die pharmakologischen Antworten auf CRF abschwächen können, leiden CRF-Rezeptor-Peptidantagonisten unter den üblichen Nachteilen therapeutischer Peptide, einschließlich des Fehlens von Stabilität und begrenzter oraler Aktivität. Vor kurzem ist von kleinen CRF-Rezeptor-Antagonistmolekülen berichtet worden.

[0007] WO 95/10506 beschreibt unter anderem Verbindungen der allgemeinen Formel (A) mit allgemeiner CRF-Antagonistenaktivität



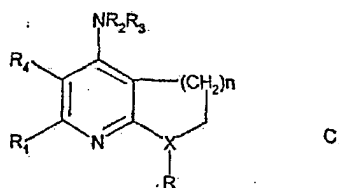
wobei Y CR₂₉ sein kann; V Stickstoff sein kann, Z Kohlenstoff sein kann, R₃ einem Aminderivat entsprechen kann und R₄ mit R₂₉ zusammengekommen sein kann, um einen 5-gliedrigen Ring zu bilden, und -CH(R₂₈) ist, wenn R₂₉ -CH(R₃₀) ist. Es gibt keine besonderen Offenbarungen von Verbindungen, die dieser Definition entsprechen.

[0008] WO 95/33750 (und auf eine sinngemäße Weise WO 01/53263 und EP773023) beschreibt Verbindungen mit antagonistischer Aktivität gegen CRF der allgemeinen Formel (B):



in welchen A und Y Stickstoff und Kohlenstoff sein können und B einem Aminderivat entsprechen kann. Es gibt keine besonderen Offenbarungen von Verbindungen, die dieser Definition entsprechen.

[0009] Die vorliegende Erfindung stellt eine neue Auswahl des Gegenstands der Erfindung einer von demselben Anmelder eingereichten Internationalen Patenanmeldung WO 03/008412 dar, wobei Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel C beschrieben werden:



und wobei in der Beschreibung die Herstellung der folgenden Verbindungen eingeschlossen ist:

1-(2,4-Bis-trifluormethyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;
 3-Methyl-4-[6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]benzonitril;
 4-[6-Methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]-3-trifluormethyl-benzonitril;

6-Methyl-1-(2-methyl-4-trifluormethoxy-phenyl)-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;

1-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;

1-(2,4-Bis-trifluormethyl-phenyl)-6-methyl-4-(3-pyridin-2-yl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;

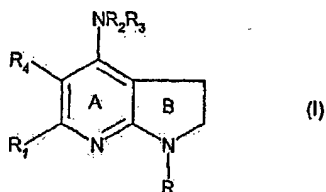
4-[1,3']Bipyrazolyl-1'-yl-1-(2,4-bis-trifluormethyl-phenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin.

[0010] Auf Grund der physiologischen Bedeutung von CRF bleibt die Entwicklung von kleinen biologisch aktiven Molekülen, die wesentliche Bindungsaktivität für den CRF-Rezeptor aufweisen und die in der Lage sind, den CRF-Rezeptor zu antagonisieren, ein erstrebenswertes Ziel. Derartige CRF-Rezeptor-Antagonisten wären bei der Behandlung von endokrinen, psychiatrischen und neurologischen Zuständen oder Erkrankungen, einschließlich stressbedingten Störungen im Allgemeinen, nützlich.

[0011] Während wesentliche Schritte in Richtung Erreichen von CRF-Regulation durch Verabreichung von CRF-Rezeptor-Antagonisten gemacht worden sind, bleibt auf dem Fachgebiet ein Bedarf für wirksame kleine CRF-Rezeptor-Antagonistenmoleküle. Es gibt auch einen Bedarf für Arzneimittel, die derartige CRF-Rezeptor-Antagonisten enthalten, sowie für Verfahren, welche die Verwendung davon betreffen, um zum Beispiel stressbedingte Störungen zu behandeln. Die vorliegende Erfindung erfüllt diese Bedürfnisse und stellt andere in Beziehung stehende Vorteile bereit.

[0012] Insbesondere betrifft die Erfindung neue Verbindungen, die starke und spezifische Antagonisten von corticotropin-releasing factor (CRF)-Rezeptoren sind.

[0013] Die vorliegende Erfindung stellt Verbindungen der Formel (I) bereit, einschließlich Stereoisomere, Pro-drugs und pharmazeutisch verträgliche Salze oder Solvate davon

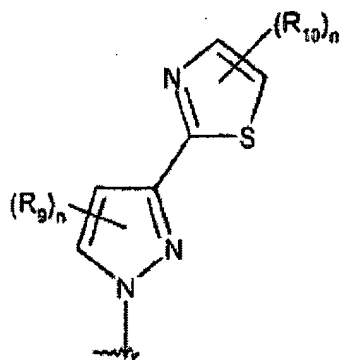


in welchen

R Pyridin, welches mit 1 bis 4 Resten Z substituiert sein kann, ist;

R₁ Wasserstoff, C1-C6-Alkyl, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, Halogen-C1-C6-alkyl, Halogen-C1-C6-alkoxy, Halogen, NR₆R₇ oder Cyano ist;

R₂ und R₃ zusammen mit N



bilden;

R_4 Wasserstoff ist;

R_5 ein C1-C4-Alkyl, $-OR_6$ oder $-NR_6R_7$ ist;

R_6 Wasserstoff oder C1-C6-Alkyl ist;

R_7 Wasserstoff oder C1-C6-Alkyl ist;

R_8 Thiazolyl, substituiert mit 1 bis 3 Resten R_9 , ist;

R_9 Wasserstoff, C3-C7-Cycloalkyl, C3-C7-Cycloalkenyl, C1-C6-Alkyl, C1-C6-Alkoxy, Halogen-C1-C6-alkyl, Halogen-C1-C6-alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, $-C(O)R_5$; $C(O)NR_6R_7$, Phenyl, welches mit 1 bis 4 Resten R_{10} substituiert sein kann, ist;

R_{10} C1-C6-Alkyl, Halogen-C1-C2-alkyl, Halogen, Nitro, Hydroxy, Halogen-C1-C6-alkoxy, C1-C6-Alkoxy oder Cyano ist;

Z ausgewählt ist aus Halogen, C1-C6-Alkyl, C1-C6-Alkoxy, Halogen-C1-C6-alkyl, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkyl, Halogen-C1-C6-alkoxy, $-C(O)R_5$, NR_6R_7 , Cyano und einem Rest R_8 ;

n eine ganze Zahl von 1 bis 2 ist.

[0014] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form eines pharmazeutisch verträglichen Salzes sein und/oder als pharmazeutisch verträgliches Salz verabreicht werden. Für eine Übersicht geeigneter Salze siehe Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1–19.

[0015] Typischerweise kann ein pharmazeutisch verträgliches Salz unter Verwendung einer gewünschten Säure oder Base, soweit erforderlich, leicht hergestellt werden. Das Salz kann aus einer Lösung ausfallen und durch Filtration gesammelt werden oder kann durch Eindampfen des Lösungsmittels gewonnen werden.

[0016] Geeignete Additionssalze werden aus Säuren, die nichttoxische Salze bilden, gebildet, und Beispiele sind Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Sulfat, Bisulfat, Nitrat, Phosphat, Hydrogenphosphat, Acetat, Maleat, Malst, Fumarat, Lactat, Tartrat, Citrat, Formiat, Gluconat, Succinat, Pyruvat, Oxalat, Oxalacetat, Trifluoracetat, Saccharat, Benzoat, Methansulfonat, Ethansulfonat, Benzolsulfonat, p-Toluolsulfonat, Methansulfon, Ethansulfon, p-Toluolsulfon und Isethionat.

[0017] Pharmazeutisch verträgliche Basensalze schließen Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze, wie jene von Natrium und Kalium, Erdalkalimetallsalze, wie jene von Calcium und Magnesium, und Salze mit organischen Basen, einschließlich Salze von primären, sekundären und tertiären Aminen, wie Isopropylamin, Diethylamin, Ethanolamin, Trimethylamin, Dicyclohexylamin und N-Methyl-D-glucamin.

[0018] Für Fachleute der organischen Chemie ist es selbstverständlich, dass viele organische Verbindungen mit Lösungsmitteln in denen sie umgesetzt werden oder aus denen sie ausgefällt oder kristallisiert werden, Komplexe bilden können. Diese Komplexe sind als „Solvate“ bekannt. Zum Beispiel ist ein Komplex mit Wasser als „Hydrat“ bekannt. Solvate der erfindungsgemäßen Verbindung liegen im Geltungsbereich der Erfindung.

[0019] Zusätzlich sind im Rahmen dieser Erfindung auch Prodrugs eingeschlossen. Wie hierin verwendet, bedeutet der Begriff „Prodrug“ eine Verbindung, die im Körper in ihre aktive Form, die medizinische Wirkungen hat, umgewandelt wird, z. B. durch Hydrolyse im Blut. Pharmazeutisch verträgliche Prodrugs werden in T. Higuchi und V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Bd. 14 der A.C.S. Symposium Reihe, Edward B. Roche, Hrsg., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association und Pergamon Press, 1987, und in D. Fleisher, S. Ramon und H. Barbra "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews (1996), 19 (2), 115–130, beschrieben, wobei alle durch Bezugnahme hier aufgenommen sind.

[0020] Prodrugs sind jedwede kovalent gebundene Träger, die, wenn ein derartiges Prodrug an einen Patienten verabreicht wird, eine Verbindung der Struktur (I) in vivo freisetzen. Prodrugs werden im Allgemeinen durch Modifizieren funktioneller Gruppen auf eine Weise, so dass die Modifikation entweder durch Routinemanipulation oder in vivo gespalten wird, wobei sich die Stammverbindung ergibt, hergestellt. Prodrugs schließen zum Beispiel erfindungsgemäße Verbindungen ein, wobei Hydroxy-, Amin- oder Sulfhydrylgruppen an jedweden Rest gebunden sind, der, wenn an einen Patienten verabreicht, abgespalten wird, um Hydroxy-, Amin- oder Sulfhydrylgruppen zu bilden. Somit schließen repräsentative Beispiele für Prodrugs Acetat-, Formiat- und Benzoatderivate funktioneller Alkohol-, Sulfhydryl- und Amingruppen der Verbindungen der Struktur (I) ein (sind aber nicht darauf beschränkt). Ferner können im Fall einer Carbonsäure (-COOH) Ester, wie Methylester, Ethylester und dergleichen, angewendet werden. Ester können selber aktiv sein und/oder unter in vivo Bedingungen im menschlichen Körper hydrolysierbar sein. Geeignete pharmazeutisch verträgliche in vivo hydrolysierbare Estergruppen schließen jene ein, die im menschlichen Körper leicht zerfallen, um die Stammsäure oder ihr Salz zu hinterlassen.

[0021] Im Hinblick auf Stereoisomere können die Verbindungen der Struktur (I) ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome aufweisen und können als Racemate, racemische Gemische und als einzelne Enantiomere oder Diastereomere vorkommen. Alle derartigen isomeren Formen, einschließlich Gemischen davon, sind in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen.

[0022] Wo eine erfindungsgemäße Verbindung einen Alkenyl- oder Alkenylenrest enthält, kann auch Cis(E)- und Trans(Z)-Isomerie vorkommen. Die vorliegende Erfindung schließt die einzelnen Stereoisomere der erfindungsgemäßen Verbindung und gegebenenfalls die einzelnen tautomeren Formen davon zusammen mit den Gemischen davon ein.

[0023] Die Trennung von Diastereoisomeren oder Cis- und Transisomeren kann durch herkömmliche Techniken, z. B. durch fraktionierte Kristallisation, Chromatographie oder H. P. L. C. eines stereoisomeren Gemisches erreicht werden, oder das Mittel kann auch aus einem entsprechenden optisch reinen Zwischenprodukt oder durch Aufspaltung, wie H. P. L. C. des entsprechenden Racemates unter Verwendung eines geeigneten chiralen Trägers oder durch fraktionierte Kristallisation der diastereoisomeren Salze, gebildet durch Reaktion des entsprechenden Racemates mit einer geeigneten optisch aktiven Säure oder Base, soweit erforderlich, hergestellt werden.

[0024] Darüber hinaus können einige der kristallinen Formen der Verbindungen der Struktur (I) als Polymorphe existieren, die in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sind.

[0025] Der Begriff C1-C6-Alkyl, wie hierin als ein Rest oder ein Teil des Restes verwendet, bezeichnet einen linearen oder verzweigten Alkylrest, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält; Beispiele für derartige Reste schließen Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl oder Hexyl ein.

[0026] Der Begriff C3-C7-Cycloalkylrest bedeutet einen gesättigten Kohlenwasserstoffring von 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, wie zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl; während ungesättigte Cycloalkyle Cyclopentenyl und Cyclohexenyl und dergleichen einschließen.

[0027] Der Begriff C3-C7-Cycloalkylenrest bedeutet einen nicht aromatischen monocyclischen Kohlenwasserstoffring von 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der ein bis zwei Ungesättigtheiten enthält, wie Cyclopentenyl und Cyclohexenyl und dergleichen.

[0028] Der Begriff Halogen bezeichnet ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom.

[0029] Der Begriff Halogen-C1-C6-alkyl oder Halogen-C1-C2-alkyl bedeutet einen Alkylrest der einen oder mehrere Kohlenstoffatome aufweist, und wobei mindestens ein Wasserstoffatom durch Halogen ersetzt ist, wie zum Beispiel eine Trifluormethylgruppe und dergleichen.

[0030] Der Begriff C2-C6-Alkenyl definiert Kohlenwasserstoffreste mit gerader oder verzweigter Kette, die eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten und die 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, wie zum Beispiel Ethenyl, 2-Propenyl, 3-Butenyl, 2-Butenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 3-Methyl-2-butenyl oder 3-Hexenyl und dergleichen.

[0031] Bei dem Begriff C1-C6-Alkoxyrest kann es sich um einen Alkoxyrest mit linearer oder verzweigter Kette handeln, zum Beispiel Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Prop-2-oxy, Butoxy, But-2-oxy oder Methylprop-2-oxy und

dergleichen.

[0032] Bei dem Begriff C1-C6-Thioalkyl kann es sich um einen Thioalkylrest mit linearer oder verzweigter Kette handeln, zum Beispiel Thiomethyl, Thioethyl, Thiopropyl, Thioisopropyl, Thiobutyl, Thio-sec-butyl, Thio-tert-butyl und dergleichen.

[0033] Bei dem Begriff Halogen-C1-C6-alkoxyrest kann es sich um einen wie zuvor definierten C1-C6-Alkoxyrest handeln, der mit mindestens einem Halogen, vorzugsweise Fluor substituiert ist, wie OCHF_2 oder OCF_3 .

[0034] Der Begriff C2-C6-Alkynyl definiert Kohlenwasserstoffreste mit gerader oder verzweigter Kette, die eine oder mehrere Dreifachbindungen enthalten und die 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, einschließlich Acetylenyl, Propinyl, 1-Butinyl, 1-Pentinyl, 3-Methyl-1-butinyl und dergleichen.

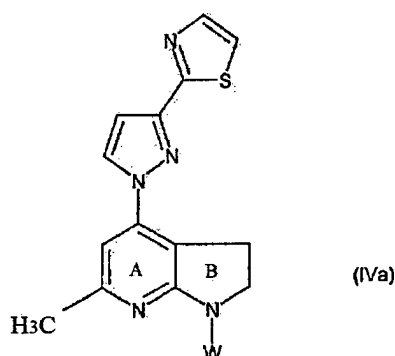
[0035] Der Begriff Aryl bedeutet eine aromatische carbocyclische Einheit, wie Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl.

[0036] Der Begriff Heteroaryl bedeutet einen aromatischen heterocyclischen Ring aus 5 bis 10 Gliedern – mit mindestens einem aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählten Heteroatom und mindestens 1 Kohlenstoffatom, einschließlich sowohl mono- als auch bicyclischer Ringsysteme.

[0037] Repräsentative Heteroaryle schließen Furyl, Benzofuranyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Pyrrolyl, Indolyl, Isoindolyl, Azaindolyl, Pyridyl, Chinoliny, Isochinoliny, Oxazolyl, Isooxazolyl, Benzoxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Isothiazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Cinnoliny, Phthalazinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Benzopyrazolyl und Chinazoliny ein (sind aber nicht darauf beschränkt).

[0038] Der Begriff 5–6 gliedriger aromatischer Heterocyclus bedeutet einen monocyclischen heterocyclischen 5–6 Ring, der aromatisch ist und der 1 bis 4 unabhängig voneinander aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Heteroatome enthält, und wobei die Stickstoff- und Schwefelheteroatome gegebenenfalls oxidiert sein können und das Stickstoffheteroatom gegebenenfalls quaternisiert sein kann. Heterocyclen schließen einige der wie vorstehend definierten Heteroaryle ein. Der Heterocyclus kann über jedwedes Heteroatom oder Kohlenstoffatom gebunden sein. Daher schließt der Begriff Furyl, Thiophenyl, Pyrrolyl, Tetrazolyl, Pyrimidinyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Oxazolyl und dergleichen ein (ist aber nicht darauf beschränkt). Da derartige 5–6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit Hydroxygruppen substituiert sein können, sind die möglichen tautomeren Formen auch Teil der vorliegenden Erfindung.

[0039] Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (IVa),



in welcher W wie vorstehend definiert ist.

[0040] Besondere Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel (IVa) sind im Experimentellen Teil eingeschlossen.

[0041] Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind:

6-Methyl-1-[6-(methyloxy)-2-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;

6-Methyl-1-[2-methyl-6-(methyloxy)-3-pyridinyl]-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;

1-[2,6-Bis(methyloxy)-3-pyridinyl]-6-methyl-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrro-

lo[2,3-b]pyridin;

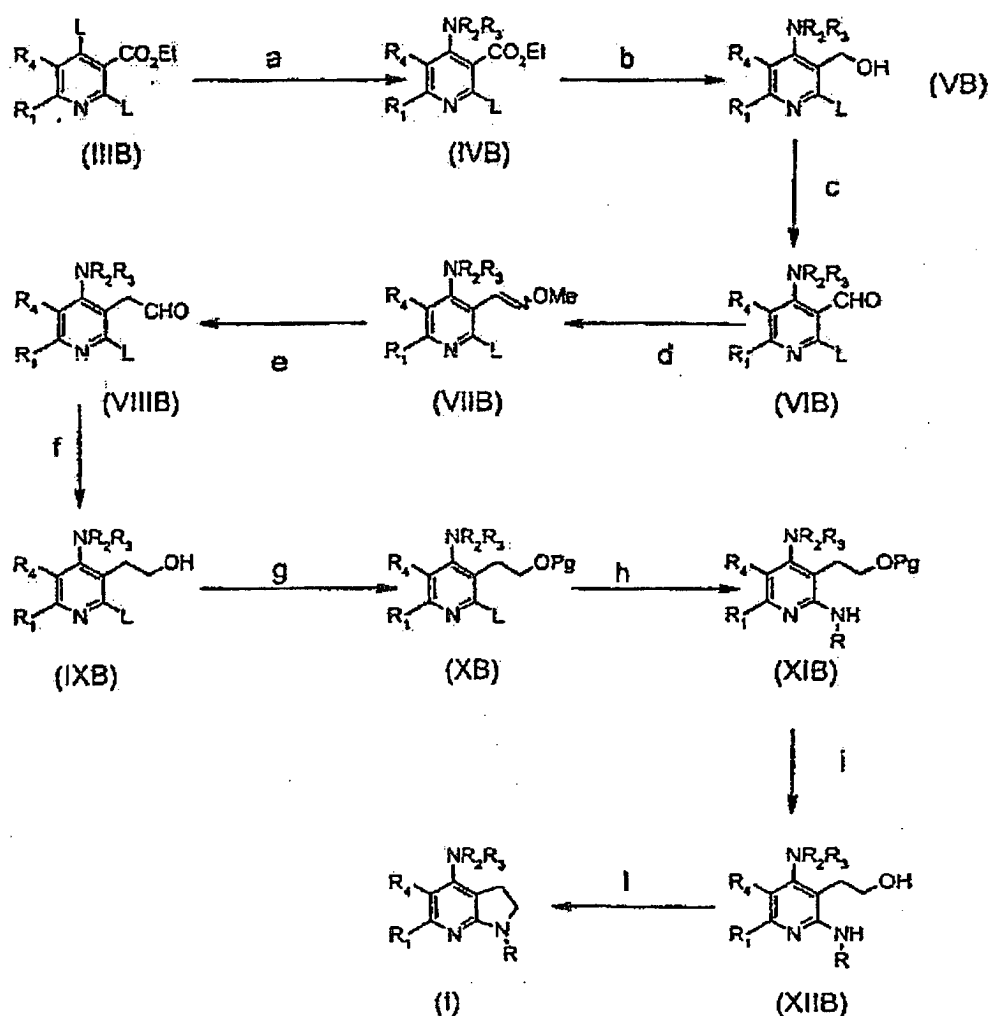
N,N,4-Trimethyl-5-{6-methyl-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-2-pyridinamin.

[0042] Im Allgemeinen können die Verbindungen der Struktur (I) gemäß der den Fachleuten bekannten organischen Synthesetechniken sowie durch die in den Beispielen dargelegten repräsentativen Verfahren hergestellt werden.

[0043] Verbindungen der Formel (I) und Salze und Solvate davon können durch die hier nachfolgend kurz dargestellten allgemeinen Verfahren hergestellt werden. In der folgenden Beschreibung weisen die Reste R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, Z, W, W₁, W₂, m und n, sofern nicht anders angegeben, die wie vorher für Verbindungen der Formel (I) definierte Bedeutungen auf.

[0044] Verbindungen der Formel (I) können zweckmäßigerweise hergestellt werden, indem von Verbindungen der Formel (IIIB) gemäß dem folgenden Schema 1 ausgegangen wird:

Schema 1



in welchem

Schritt a für die Umwandlung der Abgangsgruppe L, ausgewählt aus Halogen oder einem reaktiven Rest der Sulfonsäure (z. B. Mesylat, Tosylat), vorzugsweise Chlorid, in die Aminogruppe der Verbindungen (IVB) durch Reaktion mit dem geeigneten Amin NR_2R_3 unter basischen Bedingungen steht;

Schritt b für die Reduktion des Esterrests mit einem geeigneten Reduktionsmittel (wie DIBAL-H) in eine Hydroxygruppe der Verbindungen (VB) steht;

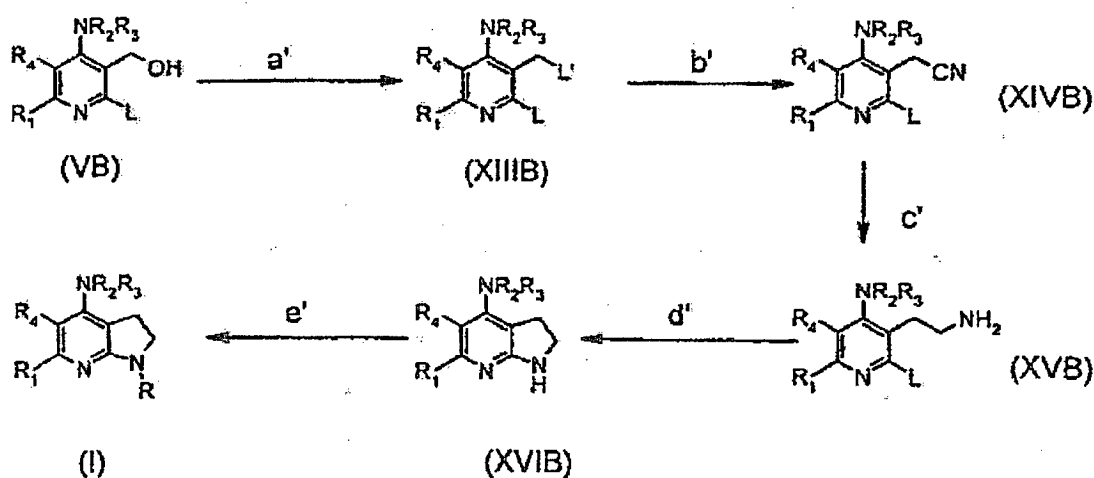
Schritt c für die Oxidation der Hydroxygruppe mit einem geeigneten Oxidationsmittel (wie Dess-Martin-Periodinan) in eine Aldehydgruppe der Verbindung (VIB) steht;

Schritt d für die Bildung der Aldehydgruppe der Verbindungen (VIIIB) durch eine Wittig-Reaktion unter den üb-

lichen Bedingungen durch Bildung eines Enoethers, gefolgt von Säurehydrolyse (Schritt e), steht;
 Schritt f für die Reduktion der Aldehydgruppe mit einem geeigneten Reduktionsmittel (wie NaBH_4) in eine Hydroxygruppe der Verbindungen (IXB) steht;
 Schritt g für die Umwandlung der Hydroxygruppe in die geeignet geschützte Hydroxygruppe der Verbindungen (XB) (wie TBS: tert-Butyldimethylsilyl) steht;
 Schritt h für die Buchwaldreaktion durch Kuppeln mit dem geeigneten Amin RNH_2 steht;
 Schritt i für eine Reaktion zur Entfernung der Schutzgruppe steht; um die Hydroxygruppe der Verbindungen (XIIB) zu ergeben;
 Schritt l für intramolekulare Cyclisierung nach Umwandlung der Hydroxygruppe der Verbindungen (XIIB) in eine geeignete Abgangsgruppe (wie Bromid, durch Reaktion mit CBr_4 und PPh_3) steht, um die Endverbindungen (I) zu ergeben.

[0045] In einer anderen Ausführungsform können die Verbindungen der Formel (I) zweckmäßigerweise gemäß folgendem Schema 2 hergestellt werden:

Schema 2

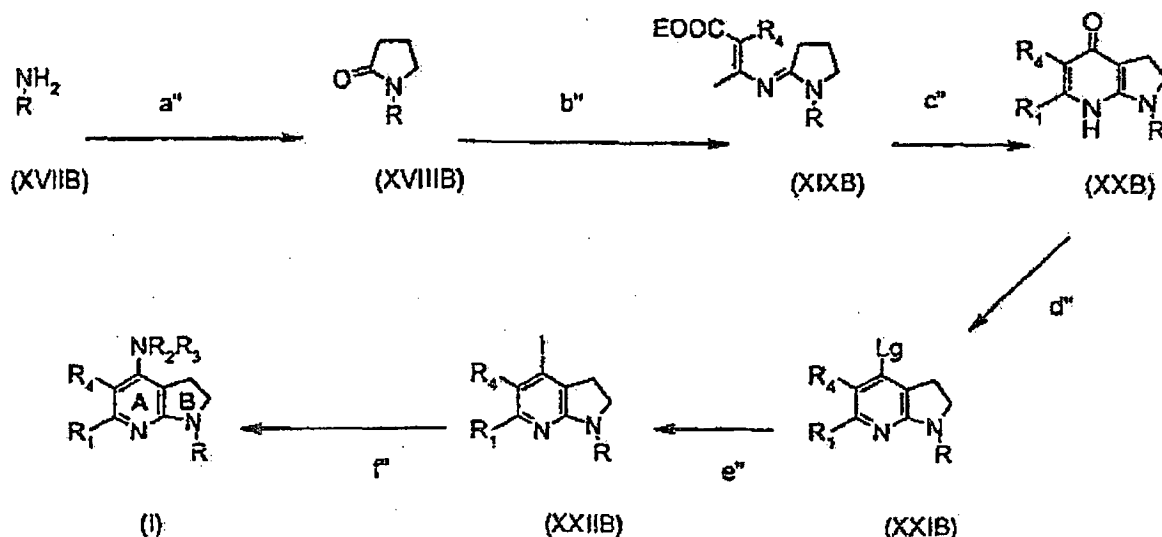


in welchem

Schritt a' für die Umwandlung der Hydroxygruppe in eine geeignete Abgangsgruppe L' der Verbindungen (XIIB) steht, welche unabhängig von L die gleiche Definition hat (z.B. Mesylat durch Reaktion mit MsCl und Et_3N);
 Schritt b' für die Umwandlung von L' in das Cyanoderivat der Verbindungen (XIVB) durch Reaktion mit z. B. KCN in einem aprotischen dipolaren Lösungsmittel, wie DMF, steht;
 Schritt c' für die Reduktion der Cyanogruppe mit einem geeigneten Reduktionsmittel (wie BH_3 -THF) in die Aminogruppe der Verbindung (XVB) steht;
 Schritt d' für eine intramolekulare Cyclisierung der Verbindungen (XVB) durch Erwärmung in einem geeigneten Lösungsmittel (wie NMP) bei hoher Temperatur oder intramolekularer Kupfer katalysierter Cyclisierung steht;
 Schritt e' siehe vorstehenden Schritt h. Die Reaktion wird mit einem geeigneten Arylhalogenid durchgeführt, um die Endverbindungen (I) zu ergeben.

[0046] In einer anderen Ausführungsform können die Verbindungen der Formel (I) zweckmäßigerweise nach dem folgenden Schema 3 hergestellt werden:

Schema 3



in welchem

Schritt a' für die Bildung der Pyrrolidinoneinheit der Verbindungen (XVIIIIB), welche den in den Endverbindungen (I) vorliegenden Cyclus B bildet, durch Umsetzen der Verbindungen (XVIIIB) mit einem reaktiven Derivat der Buttersäure, wie 4-Chlorbutyrylchlorid, gefolgt von der Cyclisierungsreaktion unter basischen Bedingungen (z. B. KOTBu), steht;

Schritt b' für die Amidinbildung durch Reagieren der Verbindungen (XIXB) mit 3-Aminocrotonat und POCl₃ steht;

Schritt c' für die Cyclisierung der Verbindungen (XIXB) unter basischen Bedingungen (z. B. NaH) steht, um den Pyridinonvorläufer des Cyclus A in den Endverbindungen (I) zu ergeben;

Schritt d' für die Bildung eines reaktiven Derivats (d. h. eine Abgangsgruppe Lg) des Pyridinons (zum Beispiel ausgewählt aus Triflat, Halogen, Mesylat) der Verbindungen (XXIB) durch Reaktion mit zum Beispiel Trifluormethansulfonsäureanhydrid steht;

Schritt e' für die nukleophile Verdrängung der Abgangsgruppe der Verbindungen (XXIB), steht, um die iodierten Verbindungen (XXIIB) zu ergeben;

Schritt f' für die Arylierungsreaktion mit dem geeigneten Pyrazolderivat durch eine Metall katalysierte Kupplungsreaktion (zum Beispiel eine Buchwaldreaktion) steht, um die Endverbindungen (I) zu ergeben.

[0047] Verbindungen der Formel (IIIB), (VB), (XVIIIB) und (XXIIB) sind bekannte Verbindungen oder können gemäß in der Literatur bekannten Verfahren hergestellt werden.

[0048] Verbindungen der Formel (I) können gemäß den vorangegangenen Schemen 1, 2 und 3 hergestellt werden, sobald der reaktive heterocyclische Rest gemäß auf dem Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt wurde.

[0049] Für Fachleute ist es selbstverständlich, dass es bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung oder eines Solvats davon notwendig und/oder wünschenswert sein kann, eine oder mehrere empfindliche Reste in dem Molekül zu schützen, um unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. Geeignete Schutzgruppen zur erfindungsgemäßen Verwendung sind Fachleuten wohlbekannt und können auf eine herkömmliche Weise verwendet werden. Siehe zum Beispiel „Protective groups in organic synthesis“ von T. W. Greene und P. G. M. Wuts (John Wiley & sons, 1991) oder „Protecting Groups“ von P. J. Kocienski (Georg Thieme Verlag, 1994). Beispiele für geeignete Aminoschutzgruppen schließen acylartige Schutzgruppen (z. B. Formyl, Trifluoracetyl, Acetyl), aromatische urethanartige Schutzgruppen (z. B. Benzyloxycarbonyl (Cbz) und substituiertes Cbz), aliphatische Urethan-Schutzgruppen (z. B. 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), t-Butyloxycarbonyl (Boc), Isopropylloxycarbonyl, Cyclohexyloxycarbonyl) und alkylartige Schutzgruppen (z. B. Benzyl, Trityl, Chlortrityl) ein. Beispiele für geeignete Sauerstoff-Schutzgruppen können zum Beispiel Alkylsilylreste, wie Trimethylsilyl oder tert-Butyldimethylsilyl; Alkylether, wie Tetrahydropyranyl oder tert-Butyl; oder Ester, wie Acetat, einschließen.

[0050] Pharmazeutisch verträgliche Salze können ebenfalls unter Verwendung herkömmlicher Verfahren aus anderen Salzen, einschließlich anderen pharmazeutisch verträglichen Salzen, der Verbindung der Formel (I) hergestellt werden.

[0051] Die Verbindungen der Formel (I) können in Verbindung mit Lösungsmittelmolekülen durch Kristallisation oder Eindampfen eines geeigneten Lösungsmittels leicht isoliert werden, um die entsprechenden Salze zu ergeben.

[0052] Wenn ein spezielles Enantiomer einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) erforderlich ist, kann dieses zum Beispiel durch Aufspaltung eines entsprechenden enantiomeren Gemisches einer Verbindung der Formel (I) unter Verwendung herkömmlicher Verfahren erhalten werden. Das erforderliche Enantiomer kann somit aus der racemischen Verbindung der Formel (I) durch Verwendung des chiralen HPLC-Verfahrens erhalten werden.

[0053] Der Gegenstand der Erfindung schließt auch isotoopenmarkierte Verbindungen ein, die mit jenen in Formel (I) vorgetragenen und den Folgenden identisch sind, bis auf die Tatsache, dass ein oder mehrere Atome durch ein Atom mit einer Atommasse oder Massenzahl ersetzt ist/sind, die sich von der üblicherweise in der Natur festgestellte Atommasse oder Massenzahl unterscheidet. Beispiele für Isotope, die in erfindungsgemäße Verbindungen und pharmazeutisch verträgliche Salze davon eingebracht werden können, schließen Isotope von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor, Iod und Chlor, wie ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I und ^{125}I , ein.

[0054] Erfindungsgemäße Verbindungen und pharmazeutisch verträgliche Salze der Verbindungen, welche die vorstehend erwähnten Isotope und/oder andere Isotope von anderen Atomen enthalten, sind innerhalb des Bereichs der vorliegenden Erfindung. Isotoopenmarkierte erfindungsgemäße Verbindungen, zum Beispiel jene in die radioaktive Isotope wie ^3H , ^{14}C eingebracht sind, sind bei Assays zur Arzneistoff- und/oder Substratverteilung im Gewebe nützlich. Tritiummarkierte, d. h. ^3H , und Kohlenstoff-14-, d. h. ^{14}C , Isotope sind besonders wegen ihrer leichten Herstellung und Nachweisbarkeit bevorzugt. ^{11}C und ^{13}F Isotope sind besonders bei PET (positron emission tomography) nützlich und ^{125}I -Isotope sind besonders bei SPECT (single photon emission computerized tomography) nützlich, wobei alle für die Bildgebung des Gehirns nützlich sind. Substitution mit schwereren Isotopen, wie Deuterium, d. h. ^2H , kann ferner bestimmte therapeutische Vorteile bieten, die sich aus größerer metabolischer Stabilität, zum Beispiel gesteigerte in vivo Halbwertszeit oder verringerte Dosierungsanforderungen, ergeben, und kann infolgedessen unter manchen Umständen bevorzugt sein. Isotoopenmarkierte Verbindungen der Formel (I) und den Folgenden dieser Erfindung können im Allgemeinen durch Ausführen der in den Schemen und/oder in den nachstehenden Beispielen offenbarten Verfahren durch Substituieren eines nicht isotoopenmarkierten Reagenz durch ein leicht erhältliches isotoopenmarkiertes Reagenz hergestellt werden.

[0055] Die erfindungsgemäßen CRF-Rezeptor-Antagonisten zeigen Aktivität an der CRF-Rezeptorstelle, einschließlich CRF 1- und CRF 2-Rezeptoren, und können bei der Behandlung von durch CRF oder CRF-Rezeptoren vermittelten Zuständen verwendet werden.

[0056] Die Wirksamkeit einer Verbindung als ein CRF-Rezeptor-Antagonist kann durch verschiedene Assayverfahren bestimmt werden. Geeignete erfindungsgemäße CRF-Antagonisten sind in der Lage, die spezifische Bindung von CRF an seinen Rezeptor zu hemmen und mit CRF assoziierten Aktivitäten entgegen zu wirken. Eine Verbindung der Struktur (I) kann auf Aktivität als ein CRF-Antagonist durch einen oder mehrere allgemein akzeptierte Assays für diesen Zweck bewertet werden, einschließlich (aber nicht darauf beschränkt) der durch DeSouza et al. (J. Neuroscience 7: 88, 1987) und Battaglia et al. (Synapse 1: 572, 1987) offenbarten Assays.

[0057] Der CRF-Rezeptoren-Bindungsassay wurde unter Verwendung der homogenen Scintillation-Proximity-Technik (SPA) durchgeführt. Der Ligand bindet an ein rekombinantes Membranpräparat, welche die CRF-Rezeptoren exprimiert, die wiederum an mit Weizenkeim-Agglutinin beschichtete SPA-Kügelchen binden. Im Experimentellen Teil werden die Details der Experimente offenbart.

[0058] Mit Bezugnahme auf CRF-Rezeptor-Bindungsaffinitäten haben erfindungsgemäße CRF-Rezeptor-Antagonisten einen K_i von weniger als $10\text{ }\mu\text{M}$. In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform hat ein CRF-Rezeptor-Antagonist einen K_i , der in einem Bereich von $0,1\text{ }\mu\text{M}$ und $10\text{ }\mu\text{M}$ liegt.

[0059] In einer stärker bevorzugten Ausführungsform ist der K_i -Wert weniger als $0,1\text{ }\mu\text{M}$. Wie nachstehend detaillierter dargelegt, wurden die K_i -Werte von repräsentativen erfindungsgemäßen Verbindungen durch die in Beispiel 3 dargelegte Verfahren analysiert.

[0060] Erfindungsgemäße Verbindungen sind bei der Behandlung von Störungen des Zentralnervensystems, wo CRF-Rezeptoren beteiligt sind, nützlich. Insbesondere bei der Behandlung oder Prävention schwerer dep-

ressiver Störungen, einschließlich bipolarer Depression, unipolarer Depression, schwerer einzelner oder rezidivierender depressiver Episoden mit oder ohne psychotische Merkmale, katatone Merkmale, melancholische Merkmale, atypische Merkmale oder postpartalem Beginn, der Behandlung von Angst und der Behandlung von Panikstörungen. Der Begriff Angst schließt Angststörungen, wie Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie, Agoraphobie, Phobien, zum Beispiel soziale Phobien oder Agoraphobie, obsessiv-kompulsive Störung, Stresstörungen, einschließlich post-traumatischer Stresstörungen, generalisierter Angststörungen, akuter Stresstörungen und vermischter Angst-Depressionsstörungen ein. Andere Stimmungsstörungen, die vom Begriff schwere depressive Störungen umfasst werden, schließen dysthyme Störungen mit frühem oder spätem Beginn und mit oder ohne atypische Merkmale, neurotische Depression, post-traumatischen Stresstörungen und soziale Phobie; Demenz vom Alzheimer-Typ mit frühem oder spätem Beginn, mit deprimierter Stimmung; vaskuläre Demenz mit deprimierter Stimmung; durch Alkohol, Amphetamine, Kokain, Halluzinogene, Inhalationsmittel, Opioide, Phencyclidin, Sedativa, Schlafmittel, Anxiolytika und andere Substanzen induzierte Stimmungsstörungen; schizoaffektive Störungen der deprimierten Art; und Anpassungsstörungen mit deprimierter Stimmung ein. Schwere depressive Störungen können sich auch aus einem allgemeinen medizinischen Zustand, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Myokardinfarkt, Diabetes, Fehlgeburt oder Abtreibung usw. ergeben.

[0061] Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch bei der Behandlung oder Prävention schizophrener Störungen nützlich, einschließlich paranoider Schizophrenie, hebephrener Schizophrenie, katatoner Schizophrenie, undifferenzierter Schizophrenie, Residualschizophrenie.

[0062] Erfindungsgemäße Verbindungen sind als Analgetika nützlich. Insbesondere sind sie bei der Behandlung von traumatischem Schmerz, wie postoperativem Schmerz; traumatischem Abrisschmerz, wie Plexus-Brachialis; chronischem Schmerz, wie artbritischem Schmerz, wie bei Osteo-, rheumatoider und psoriatischer Arthritis vorkommend, neuropathischem Schmerz, wie Neuralgie nach Herpes, Trigeminusneuralgie, segmentäre oder Interkostalneuralgie, Fibromyalgie, Kausalgie, periphere Neuropathie, diabetische Neuropathie, durch Chemotherapie induzierte Neuropathie, AIDS bedingte Neuropathie, Okzipitalneuralgie, Genua-Neuralgie, Glossopharyngeusneuralgie, Sudeck-Dystrophie, Phantomschmerz; verschiedenen Kopfschmerzformen, wie Migräne, akutem oder chronischem Spannungskopfschmerz, temporomandibularem Schmerz, Kieferhöhlenschmerz, Cluster-Kopfschmerz; Zahnschmerz; Schmerz durch Krebs; Schmerz mit viszeralem Ursprung; gastrointestinalem Schmerz; Schmerz durch Einklemmung eines Nerven; Sportverletzungsschmerz; Dysmenorrhoe; Menstruationsschmerz; Meningitis; Arachnoiditis; Schmerz der Skelettmuskulatur, Schmerz der unteren Rückenregion, z. B. spinaler Stenose; Bandscheibenvorfall; Ischialgie; Angina; Morbus Bechterew; Gicht; Verbrennungen; Narbenschmerz; Juckreiz; und thalamischem Schmerz, wie thalamischer Schmerz nach einem Schlaganfall, nützlich.

[0063] Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch für die Behandlung der Dysfunktion von Appetit und Nahrungsaufnahme und bei Umständen, wie Anorexie, Anorexia nervosa und Bulimie, nützlich.

[0064] Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch bei der Behandlung von Schlafstörungen, einschließlich Dysomnia, Insomnia, Schlafapnoe, Narkolepsie und zirkadianen Rhythmusstörungen nützlich.

[0065] Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch bei der Behandlung oder Prävention von kognitiven Störungen nützlich. Kognitive Störungen schließen Demenz, amnestische Störungen und nicht anderweitig spezifizierte kognitive Störungen ein.

[0066] Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch als Gedächtnis- und/oder Kognitionsverstärker bei gesunden Menschen ohne kognitives und/oder Gedächtnisdefizit nützlich.

[0067] Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch bei der Behandlung von Toleranz für und Abhängigkeit von einer Anzahl von Substanzen nützlich. Zum Beispiel sind sie bei der Behandlung von Nikotin-, Alkohol-, Koffein-, Phencyclidin- (Phencyclidin-ähnlichen Verbindungen) Abhängigkeit oder bei der Behandlung von Toleranz für und Abhängigkeit von Opiaten (z. B. Cannabis, Heroin, Morphin) oder Benzodiazepinen; bei der Behandlung von Sucht nach Kokain, sedativem Schlafmittel, Amphetamin oder mit Amphetamin verwandten Drogen (z. B. Dextroamphetamin, Methyldamphetamin) oder einer Kombination davon nützlich.

[0068] Erfindungsgemäße Verbindungen sind ebenfalls als entzündungshemmende Mittel nützlich. Insbesondere sind sie bei der Behandlung von Entzündung bei Asthma, Influenza, chronischer Bronchitis und rheumatoider Arthritis; bei der Behandlung von Entzündungserkrankungen des gastrointestinalen Traktes, wie Crohn-Krankheit, Colitis ulcerosa, postoperativem gastritischem Ileus (POI), entzündlicher Darmerkrankung

(IBD) und durch entzündungshemmenden nicht steroiden Arzneistoff induzierter Schädigung; Entzündungserkrankungen der Haut, wie Herpes und Ekzem; Entzündungserkrankungen der Blase, wie Zystitis und Dranginkontinenz; und Augen- und Zahnentzündung nützlich.

[0069] Erfindungsgemäße Verbindungen sind ebenfalls bei der Behandlung von allergischen Störungen, insbesondere allergischen Störungen der Haut, wie Urticaria, und allergischen Störungen der Atemwege, wie Rhinitis, nützlich.

[0070] Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch bei der Behandlung von Emesis nützlich, d. h. Übelkeit, Würgen und Erbrechen. Emesis schließt akute Emesis, verzögerte Emesis und antizipatorische Emesis ein. Erfindungsgemäße Verbindungen sind bei der Behandlung von wie auch immer induzierter Emesis nützlich. Zum Beispiel kann Emesis durch Arzneistoffe, wie chemotherapeutische Mittel zur Krebstherapie, wie alkylierende Mittel, z. B. Cyclophosphamid, Carmustin, Lomustin und Chlorambucil; cytotoxische Antibiotika, z. B. Dactinomycin, Doxorubicin, Mitomycin-C und Bleomycin; Antimetabolite, z. B. Cytarabin, Methotrexat und 5-Fluoruracil; Vincaalkaloide, z. B. Etoposid, Vinblastin und Vincristin; und andere, wie Cisplatin, Dacarbazin, Procarbazin und Hydroxyharnstoff; und Kombinationen davon; Strahlenkrankheit; Strahlentherapie, z. B. Bestrahlung des Thorax oder Abdomens, wie bei der Krebsbehandlung; Gifte; Toxine, wie bei Stoffwechselstörungen oder Infektionen, z. B. Gastritis, verursachte oder während einer bakteriellen oder viralen gastrointestinalen Infektion freigesetzte Toxine; Schwangerschaft; Vestibularisstörungen, wie Reisekrankheit, Vertigo, Schwindel und Meniere-Krankheit; postoperative Krankheit; gastrointestinale Obstruktion; verringerte gastrointestinale Beweglichkeit; vizeralen Schmerz, z. B. Myokardinfarkt oder Peritonitis; Migräne; erhöhten Interkranialdruck; verringerten Interkranialdruck (z. B. Höhenkrankheit); Opiatanalgetika, wie Morphinum; und gastroösophageale Refluxkrankheit, Hyperazidität, übermäßigen Genuss von Essen oder Trinken, Magensäure, sauren Magen, Sodbrennen/Regurgitation, Sodbrennen, wie episodisches Sodbrennen, nächtliches Sodbrennen und durch eine Mahlzeit induziertes Sodbrennen und Dyspepsie induziert werden.

[0071] Erfindungsgemäße Verbindungen sind von besonderem Nutzen bei der Behandlung von gastrointestinalen Störungen, wie irritable bowel syndrome (IBS); Hautstörungen, wie Psoriasis, Pruritus und Sonnenbrand; vasospastischen Erkrankungen, wie Angina, vaskulärem Kopfschmerz und Reynaud-Krankheit; Hirnischämie, wie cerebralem Vasospasmus im Anschluß an subarachnoidale Blutung; fibrosierenden und Kollagen-Erkrankungen, wie Skleroderm und eosinophile Faszioliasis; durch Immunverstärkung oder -suppression bedingte Störungen, wie systemischer Lupus erythematosus, und rheumatischen Erkrankungen, wie Fibrositis-Syndrom; und Husten.

[0072] Erfindungsgemäße Verbindungen sind für die Behandlung neurotoxischer Verletzung, die einem Schlaganfall, thromboembolischen Schlaganfall, hämorrhagischen Schlaganfall, einer Hirnischämie, einem cerebralen Vasospasmus, einer Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, einem perinatalen Asphyxie-Herzstillstand folgt, nützlich.

[0073] Deshalb stellt die Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Solvat davon zur Verwendung in der Therapie, insbesondere in der Humanmedizin, bereit.

[0074] Als eine weitere erfindungsgemäße Ausführungsform wird auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Solvats davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von durch CRF vermittelten Zuständen bereitgestellt.

[0075] In einer alternativen oder weiteren Ausführungsform wird ein Verfahren zur Behandlung eines Säugtiers, einschließlich des Menschen, insbesondere bei der Behandlung eines durch CRF vermittelten Zustands bereitgestellt, was die Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Solvates davon umfasst.

[0076] Obwohl es möglich ist, dass eine erfindungsgemäße Verbindung zur Verwendung bei der Therapie als Rohchemikalie verabreicht werden kann, ist es vorzuziehen, den Wirkstoff als eine pharmazeutische Formulierung vorzulegen, z. B. wenn das Mittel in Beimischung mit einem im Hinblick auf den vorgesehenen Verabreichungsweg und die normale pharmazeutische Durchführung ausgewählten geeigneten pharmazeutischen Exzipienten, Verdünnungsmittel oder Träger ist.

[0077] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, umfassend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Exzipienten. Der Träger und/oder Exzipient muss „ver-

träglich" sein im Sinne von mit den anderen Inhaltsstoffen der Formulierung kompatibel und für den Empfänger davon nicht schädlich.

[0078] Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Formulierung bereit, umfassend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Exzipienten. Der Träger und/oder Exzipient muss „verträglich“ sein im Sinne von mit den anderen Inhaltsstoffen der Formulierung kompatibel und für den Empfänger davon nicht schädlich.

[0079] Durch die vorliegende Erfindung wird ferner ein Verfahren zum Herstellen eines Arzneimittels bereitgestellt, wobei das Verfahren das Mischen mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivates davon zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Exzipienten umfasst.

[0080] Die Arzneimittel können für die Menschen- oder Tierbehandlung in der Human- und Veterinärmedizin sein und werden typischerweise ein oder mehrere eines pharmazeutisch verträglichen Verdünnungsmittels, Trägers oder Exzipienten umfassen. Verträgliche Träger oder Verdünnungsmittel zur therapeutischen Verwendung sind auf dem pharmazeutischen Fachgebiet wohlbekannt und werden zum Beispiel in: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro, herausgegeben 1985) beschrieben. Die Auswahl des pharmazeutischen Trägers, Exzipienten oder Verdünnungsmittels kann im Hinblick auf den vorgesehenen Verabreichungsweg und die normale pharmazeutische Durchführung ausgewählt werden. Die Arzneimittel können als – oder zusätzlich zu – den/dem Träger, Exzipienten oder Verdünnungsmittel jedwede(s) geeignete(n) Bindemittel, Gleitmittel, Suspensionsmittel, Beschichtungsmittel, Lösungsvermittler umfassen.

[0081] Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Farbstoffe und sogar Aromastoffe können in dem Arzneimittel bereitgestellt werden. Beispiele für Konservierungsmittel schließen Natriumbenzoat, Sorbinsäure und Ester der p-Hydroxybenzoesäure ein. Antioxidanzien und Suspensionsmittel können ebenfalls verwendet werden.

[0082] Abhängig von den unterschiedlichen Verabreichungssystemen kann es unterschiedliche Zusammensetzungs/Formulierungsanforderungen geben. Als Beispiel kann das erfindungsgemäße Arzneimittel formuliert werden, um unter Verwendung einer Minipumpe oder über einen mukosalen Weg verabreicht zu werden, zum Beispiel als ein Nasenspray oder Aerosol zur Inhalation oder als einnehmbare Lösung oder parenteral, wobei die Zusammensetzung als eine injizierbare Form formuliert wird, zum Beispiel zur Verabreichung über einen intravenösen, intramuskulären oder subkutanen Weg. In einer anderen Ausführungsform kann die Formulierung gestaltet werden, um über beide Wege verabreicht zu werden.

[0083] Wo das Mittel mukosal durch die gastrointestinale Schleimhaut abgegeben werden soll, sollte es in der Lage sein, während des Durchgangs durch den gastrointestinalen Trakt stabil zu bleiben; zum Beispiel sollte es gegen proteolytischen Abbau resistent, bei saurem pH-Wert stabil und gegen Detergenzwirkungen der Galle resistent sein.

[0084] Gegebenenfalls können die Arzneimittel durch Inhalation, in Form eines Zäpfchens oder Pessars, topisch in Form einer Lotion, Lösung, Creme, Salbe oder eines Pulverstaubs, durch Verwendung eines Hautpflasters, oral in Form von Tabletten, die Exzipienten wie Stärke oder Lactose enthalten, oder in Kapseln oder Ovula, entweder allein oder in Beimischung mit Exzipienten oder in der Form von Elixieren, Lösungen oder Suspensionen, die Aroma- oder Farbstoffe enthalten, verabreicht werden oder sie können parenteral injiziert werden, zum Beispiel intravenös, intramuskulär oder subkutan. Zur parenteralen Verabreichung können die Zusammensetzungen am Besten in Form einer sterilen wässrigen Lösung verwendet werden, die andere Substanzen, zum Beispiel Salze oder Monosaccharide, die ausreichen, die Lösung mit Blut isotonisch zu machen, enthalten kann. Zur buccalen oder sublingualen Verabreichung können die Zusammensetzungen in Form von Tabletten oder Lutschtabletten verabreicht werden, die auf eine herkömmliche Weise formuliert werden können.

[0085] Für einige Ausführungsformen können die erfindungsgemäßen Mittel auch in Kombination mit einem Cyclodextrin verwendet werden. Von Cyclodextrinen ist bekannt, dass sie Einschluss- und Nicht-Einschlusskomplexe mit Arzneistoffmolekülen bilden. Die Bildung eines Arzneistoff-Cyclodextrin-Komplexes kann die Löslichkeit, Auflösungsgeschwindigkeit, Bioverfügbarkeit und/oder Stabilitätseigenschaft eines Arzneistoffmoleküls modifizieren. Arzneistoff-Cyclodextrin-Komplexe sind im Allgemeinen für die meisten Dosierungsformen und Verabreichungswege nützlich. Als eine Alternative zur direkten Komplexbildung mit dem Arzneistoff kann das Cyclodextrin als ein unterstützendes Ergänzungsmittel, z. B. als ein Träger, Verdünnungsmittel oder Lö-

sungsvermittler, verwendet werden. Alpha-, Beta- und Gamma-Cyclodextrine sind die am häufigsten verwendeten, und geeignete Beispiele werden in WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 und WO-A-98/55148 beschrieben.

[0086] In einer bevorzugten Ausführungsform werden die erfindungsgemäßen Mittel systemisch (wie oral, buccal, sublingual), stärker bevorzugt oral, verabreicht.

[0087] Infolgedessen ist das Mittel vorzugsweise in einer Form, die für die orale Verabreichung geeignet ist.

[0088] Es soll selbstverständlich sein, dass nicht alle Verbindungen über denselben Weg verabreicht werden müssen. Desgleichen können, falls die Zusammensetzung mehr als eine aktive Komponente umfasst, dann jene Komponenten auf unterschiedlichen Wegen verabreicht werden.

[0089] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können unter Verwendung bekannter Mahlverfahren, wie Nassmahlen, gemahlen werden, um eine für die Tablettenbildung oder für andere Formulierungsarten geeignete Teilchengröße zu erhalten. Fein verteilte (Nanoteilchen) Präparate der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch auf dem Fachgebiet bekannte Verfahren hergestellt werden, siehe zum Beispiel Internationale Patentanmeldung Nr. WO 02/00196 (SmithKline Beecham).

[0090] Zur oralen Verabreichung kann das Arzneimittel die Form von zum Beispiel Tabletten oder Kapseln annehmen, die auf herkömmlichem Weg mit pharmazeutisch verträglichen Exzipienten, wie Bindemitteln (z. B. vorgelatinierte Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon oder Hydroxypropylmethylcellulose); Füllstoffen (z. B. Lactose, mikrokristalline Cellulose oder Calciumhydrogenphosphat); Gleitmitteln (z. B. Magnesiumstearat, Talk oder Silica); Sprengmitteln (z. B. Kartoffelstärke oder Natriumstärkeglycolat); oder Netzmitteln (z. B. Natriumlaurylsulfat) hergestellt wurden. Die Tabletten können durch auf dem Fachgebiet wohlbekannte Verfahren überzogen werden. Flüssige Präparate zur oralen Verabreichung können die Form von zum Beispiel Lösungen, Sirupen oder Suspensionen annehmen oder sie können als ein Trockenprodukt zur Konstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Vehikel vor der Verwendung vorgelegt werden. Derartige flüssige Präparate können auf herkömmlichem Weg mit pharmazeutisch verträglichen Additiven, wie Suspensionsmitteln (z. B. Sorbitolsirup, Cellulosederivate oder gehärtete Speisefette); Emulgatoren (z. B. Lecithin oder Gummi arabicum); nicht wässrigen Vehikeln (z. B. Mandelöl, Ölester, Ethylalkohol oder fraktionierte Pflanzenöle); und Konservierungsmitteln (z. B. Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoate oder Sorbinsäure) hergestellt werden. Die Herstellungen können auch Puffersalze, Aroma-, Farb- und Süßungsmittel, falls erforderlich, enthalten.

[0091] Präparate zur oralen Verabreichung können geeigneterweise formuliert werden, um eine kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs zu ergeben.

[0092] Zur buccalen Verabreichung kann die Zusammensetzung die Form von Tabletten annehmen oder auf herkömmliche Weise formuliert werden.

[0093] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können für eine parenterale Verabreichung durch eine Bolusinjektion oder kontinuierliche Infusion formuliert werden. Formulierungen für eine Injektion können in Einheitsdosierungsform, z. B. in Ampullen oder in Multidosisbehältern mit einem zugegebenen Konservierungsmittel, vorgelegt werden. Die Zusammensetzungen können derartige Formen wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wässrigen Vehikeln annehmen und können Formulierungsmittel, wie Suspensionsmittel, Stabilisatoren und/oder Dispersionsmittel, enthalten. In einer anderen Ausführungsform kann der Wirkstoff in Pulverform zur Konstitution mit einem geeigneten Vehikel, z. B. sterilem pyrogenfreiem Wasser, vor der Verwendung sein.

[0094] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur topischen Verabreichung in Form von Salben, Cremes, Gelen, Lotionen, Pessaren, Aerosolen oder Tropfen (z. B. Augen-, Ohren- oder Nasentropfen) formuliert werden. Salben oder Cremes können zum Beispiel mit einer wässrigen oder öligen Grundlage mit der Zugabe geeigneter Verdickungs- und/oder Geliermittel formuliert werden. Salben für die Verabreichung in das Auge können auf eine sterile Weise unter Verwendung sterilisierter Komponenten angefertigt werden.

[0095] Lotionen können mit einer wässrigen oder öligen Grundlage formuliert werden und werden im Allgemeinen auch ein oder mehrere Emulgatoren, Stabilisatoren, Dispersionsmittel, Suspensionsmittel, Verdickungsmittel oder Farbstoffe enthalten. Tropfen können mit einer wässrigen oder nicht wässrigen Grundlage formuliert werden, die auch ein oder mehrere Dispersionsmittel, Stabilisatoren, Lösungsvermittler oder Suspensionsmittel enthält. Sie können ebenfalls ein Konservierungsmittel enthalten.

[0096] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Rektalzusammensetzungen formuliert werden, wie Zäpfchen oder Retentionseinläufe, die z. B. herkömmliche Zäpfchengrundlagen, wie Kakaobutter und andere Glyceride, enthalten.

[0097] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Depotpräparate formuliert werden. Derartige lang wirkende Formulierungen können durch Implantieren (zum Beispiel subkutan oder intramuskulär) oder durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Daher können die erfindungsgemäßen Verbindungen zum Beispiel mit geeigneten polymeren oder hydrophoben Materialien (zum Beispiel als eine Emulsion in einem verträglichen Öl) oder Ionenaustauscherharzen oder als schwer lösliche Derivate, zum Beispiel als ein schwer lösliches Salz, formuliert werden.

[0098] Zur intranasalen Verabreichung können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Lösungen zur Verabreichung über eine geeignete Vorrichtung mit dosierter Dosis oder Einheitsdosisvorrichtung oder, in einer anderen Ausführungsform, als eine Pulvermischung mit einem geeigneten Träger zur Verabreichung unter Verwendung einer geeigneten Verabreichungsvorrichtung, formuliert werden.

[0099] Eine vorgeschlagene Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen ist 1 bis etwa 1000 mg pro Tag. Es ist selbstverständlich, dass es notwendig sein kann, Routineabweichungen der Dosierung abhängig vom Alter und dem Zustand des Patienten zu machen, und die präzise Dosierung wird schließlich im Ermessen des anwesenden Arztes oder Veterinärs sein. Die Dosierung wird auch vom Verabreichungsweg und der ausgewählten besonderen Verbindung abhängen.

[0100] Somit wird eine tägliche Dosis zur parenteralen Verabreichung typischerweise im Bereich von 1 bis etwa 100 mg, vorzugsweise 1 bis 80 mg pro Tag sein. Eine tägliche Dosis zur oralen Verabreichung wird typischerweise innerhalb des Bereichs 1 bis 300 mg, z. B. 1 bis 100 mg, sein.

BEISPIELE

[0101] Bei den Zwischenprodukten und Beispielen, außer es ist anderweitig angegeben: Schmelzpunkte (Schmpkt.) wurden auf einem Gallenkamp Schmpkt.-Gerät bestimmt und sind nicht korrigiert. Alle Temperaturen bezeichnen °C. Infrarotspektren wurden auf einem FT-IR Instrument gemessen. Protonen-Magnetresonanz-¹H-NMR-spektren wurden bei 400 MHz aufgezeichnet, chemische Verschiebungen werden in ppm downfield (d) von Me₄Si, welches als interner Standard verwendet wird, angegeben und werden als Singulets (s), Dubletts (d), Dubletts der Dubletts (dd), Triplets (t), Quartetts (q) oder Multipletts (m) zugewiesen. Säulenchromatographie wurde über Silicagel (Merck AG Darmstadt, Deutschland) ausgeführt. Die folgenden Abkürzungen werden im Text verwendet: EtOAc = Ethylacetat, cHex = Cyclohexan, CH₂Cl₂ = Dichlormethan, Et₂O = Diethylether, DMF = N,N'-Dimethylformamid, NMP = N-Methylpyrrolidinon, DIPEA = N,N-Diisopropylethylamin, DME = Ethylenglycoldimethylether, MeOH Methanol, Et₃N = Triethylamin, TFA = Trifluoressigsäure, THF = Tetrahydrofuran, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, DMAP = Dimethylaminopyridin, LHMS = Lithiumhexamethyldisilazan, DMA = Dimethylacetamid, NMM = N-Methylmorpholin, DAST = (Diethylamino)schwefeltrifluorid, DC bezeichnet Dünnschichtchromatographie auf Silicaplatten, und getrocknet bezeichnet eine über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknete Lösung; r. t. (RT) bezeichnet Raumtemperatur.

Zwischenprodukt 1

Ethyl-2,4-dichlor-6-methyl-3 pyridincarboxylat

[0102] Die Titelverbindung wurde gemäß einem schon veröffentlichten Verfahren hergestellt: Mittelbach, Martin; Synthesis, 1988, 6, S. 479–80.

Zwischenprodukt 2

Ethyl-2-chlor-6-methyl-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3 pyridincarboxylat

[0103] Zu einer Lösung aus 2-(1H-Pyrazol-3-yl)-1,3-thiazol (7,71 g, 1,05 Äquiv.) in wasserfreiem DMF (61 ml) bei 0 °C unter N₂ wurde NaH, 60 % in Mineralöl, (2,03 g, 1,05 Äquiv.) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 10 min. lang bei 0 °C und dann 1 Std. lang bei Raumtemperatur gerührt. Zwischenprodukt 1 (11,34 g, 48,0 mmol) wurde dann als Lösung in wasserfreiem DMF (35 ml) bei 0 °C zugegeben, und die so erhaltene Lösung wurde 3 Std. lang bei 110 °C erwärmt. Die Reaktion wurde mit Wasser gequench, mit EtOAc extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das

Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Silicagel, cHex/EtOAc, 7 :3) gereinigt, um 7,02 g der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,91 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,50 (q, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,25 (t, 3H).

MS (m/z): 349 $[\text{MH}]^+$.

Zwischenprodukt 3

{2-Chlor-6-methyl-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-pyridinyl}methanol

[0104] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 2 (1,5 g, 4,3 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (30 ml) bei -78°C unter N_2 wurde DIBAL-H, 1,0 M in Cyclohexan (12,9 ml, 3,0 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Std. lang bei -78°C und dann 1 Std. lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde dann mit einer gesättigten Lösung Rochelle-Salz gequench, mit EtOAc extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Silicagel, cHex/EtOAc, 1:1) gereinigt, um 1,02 g der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,05 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,0 (bs, 1H), 2,60 (s, 3H).

MS (m/z): 307 $[\text{M}]^+$.

Zwischenprodukt 4

2-Chlor-6-methyl-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-pyridincarbaldehyd

[0105] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 3 (150 mg, 0,5 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (5 ml) bei Raumtemperatur unter N_2 wurde das Dess-Martin-Periodinan (237 mg, 1,12 Äquiv.) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 1 Std. lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde dann mit einer Lösung aus 0,5 g Natriumthiosulfat, gelöst in einer gesättigten Lösung aus Natriumbicarbonat, gequench, mit EtOAc extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Silicagel, cHex/EtOAc, 1:1) gereinigt, um 124 mg der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 10,4 (s, 1H), 8,0–7,9 (2d, 2H), 7,40 (2d, 2H), 7,10 (s, 1H), 2,70 (s, 3H).

MS (m/z): 305 $[\text{MH}]^+$.

Zwischenprodukt 5

2-Chlor-6-methyl-3-[(E)-2-(methoxyloxy)ethenyl]-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin

[0106] Zu einer Lösung aus (Methoxymethyl)-triphenylphosphoniumchlorid (4,24 g, 3 Äquiv.) in wasserfreiem THF (20 ml) bei 0°C unter N_2 wurde n-BuLi, 1,6 M in Cyclohexan (7,73 ml, 12,37 mmol) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gebracht und dann 15 min. lang gerührt. Eine Lösung aus Zwischenprodukt 4 (1,25 g, 4,1 mmol) in wasserfreiem THF (15 ml) wurde dann zugegeben, und die Reaktion wurde 1,5 Std. lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde dann mit Wasser gequench, mit EtOAc extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Silicagel, cHex/EtOAc, 4:1) gereinigt, um 961 mg der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (E: Z = 3:2 Gemisch, das als solches im nächsten Schritt verwendet wurde).

NMR (^1H , CDCl_3) Haupt-E-Produkt: δ 7,90 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

MS (m/z): 333 $[\text{MH}]^+$.

Zwischenprodukt 6

{2-Chlor-6-methyl-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-pyridinyl}acetaldehyd

[0107] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 5 (936 mg, 2,8 mmol) in wasserfreiem THF (15 ml) wurde 6 N HCl (21 ml, 45 Äquiv.) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 15 Std. lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch ges. wässriges NaHCO_3 bis pH = 7 gequench, mit EtOAc extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, um 893 mg der Titel-

verbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben, der im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 9,80 (s, 1H), 7,90–7,80 (2d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,70 (s, 3H).

MS (m/z): 319 $[\text{MH}]^+$.

Zwischenprodukt 7

2-{2-Chlor-6-methyl-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-pyridinyl}ethanol

[0108] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 6 (903 mg, 2,84 mmol) in wasserfreiem MeOH (10 ml) wurden CeCl_3 (700 mg, 1 Äquiv.) und NaBH_4 (107 mg, 1 Äquiv.) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 5 min. lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde dann mit Wasser gequencht, mit Ethylacetat extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, um 848 mg der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben, der im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,00 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,70 (s, 3H).

MS (m/z): 321 $[\text{MH}]^+$.

Zwischenprodukt 8

2-Chlor-3-(2-[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyloxy]ethyl)-6-methyl-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin

[0109] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 7 (840 mg, 2,6 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (10 ml) wurden 2,6-Lutidin (0,67 ml, 2,2 Äquiv.) und tert-Butyldimethylsilyltriflat (0,89 ml, 1,5 Äquiv.) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 15 Std. lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde dann mit einer wässrigen Lösung aus gesättigtem NH_4Cl gequencht, mit EtOAc extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde durch Flash-Chromatographie (Silicagel, cHex/EtOAc, 3:2) gereinigt, um 950 mg der Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,20 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), -0,10 (s, 6H).

MS (m/z): 435 $[\text{MH}]^+$.

Zwischenprodukt 9

3-(2-[(1,1-Dimethylethyl)(dimethyl)silyloxy]ethyl)-6-methyl-N-[6-(methyloxy)-2-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-pyridinamin

[0110] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 8 (68 mg, 0,16 mmol) in wasserfreiem DME (2 ml) wurden $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15 mg, 0,1 Äquiv.), 2-(Dicyclohexylphosphino)-2'-methylbiphenyl (17 mg, 0,3 Äquiv.), K_3PO_4 (90 mg, 3 Äquiv.) und Zwischenprodukt 14 (37 mg, 1,2 Äquiv.) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde einer Mikrowellenbestrahlung (150 W, 100 °C, 60 psi) für zwei 20 Minuten-Cyclen unterzogen. Die Reaktion wurde dann mit einer wässrigen Lösung aus gesättigtem NH_4Cl gequencht, mit EtOAc extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde durch Flash-Chromatographie (Silicagel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1) gereinigt, um 22 mg der Titelverbindung als einen gelben Schaum zu ergeben.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,40 (d, 1H), 7,85 (bs, 1H), 7,75 (bs, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,76 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Zwischenprodukt 10

3-(2-[(1,1-Dimethylethyl)dimethyl)silyloxy]ethyl)-6-methyl-N-[2-methyl-6-(methyloxy)-3-pyridinyl]-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-pyridinamin

[0111] Wie bei Zwischenprodukt 9, mit Ausnahme dass Zwischenprodukt 19 (2-Methyl-6-(methyloxy)-3-pyridinamin) anstelle von Zwischenprodukt 14 (6-(Methyloxy)-2-(trifluormethyl)-3-pyridinamin) verwendet wurde.

MS (m/z): 537 $[\text{MH}]^+$.

Zwischenprodukt 11

N-[2,6-Bis(methyloxy)-3-pyridinyl]-3-(2-[[[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]-6-methyl-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-pyridinamin

[0112] Wie bei Zwischenprodukt 9, mit Ausnahme dass 2,6-Bis(methyloxy)-3-pyridinamin anstelle von Zwischenprodukt 14 (6-(Methyloxy)-2-(trifluormethyl)-3-pyridinamin) verwendet wurde.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,70 (d, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,32 (d, 1H); 4,15 (t, 2H); 3,99 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 2,47 (bs, 1H); 2,77 (t, 2H); 2,46 (s, 3H); 0,82 (s, 12H).

MS (m/z): 553 $[\text{MH}]^+$.

Zwischenprodukt 12

N^5 -{3-(2-[[[(1,1-Dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]-6-methyl-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-pyridinyl)- $\text{N}^2, \text{N}^2, 4$ -trimethyl-2,5-pyridindiamin

[0113] Wie bei Zwischenprodukt 9, mit Ausnahme dass Zwischenprodukt 16 ($\text{N}^2, \text{N}^2, 4$ -Trimethyl-2, 5-pyridindiamin) anstelle von Zwischenprodukt 14 (6-(Methyloxy)-2-(trifluormethyl)-3-pyridinamin) verwendet wurde.

NMR (^1H , $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,35 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,98 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

MS (m/z): 550 $[\text{MH}]^+$.

Zwischenprodukt 13

6-(Methyloxy)-3-nitro-2-(trifluormethyl)pyridin

[0114] Zu einer Lösung aus 2-Chlor-3-nitro-5-methoxypyridin (500 mg, 2,6 mmol) in DMA (5 ml) bei r. t. unter N_2 wurden Cu (1 g, 6 Äquiv.) und CF_2Br_2 (500 μl , großer Überschuss) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 8 Std. lang bei 100 °C gerührt. Die erhaltene braune Aufschlämmung wurde mit Et_2O (3 \times 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden unter Vakuum getrocknet, und das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Silicagel, CH_2Cl_2 , 100 %) gereinigt, um die Titelverbindung (312 mg, 53 %) als ein braunes Öl zu ergeben.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,35 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 4,3 (s, 3H).

Zwischenprodukt 14

6-(Methyloxy)-2-(trifluormethyl)-3-pyridinamin

[0115] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 13 (98 mg, 0,44 mmol) in MeOH (10 ml) bei r. t. wurde Pd/C 10 % (30 mg, 30 % Gew./Gew.) gegeben, und die so erhaltene Suspension 2 Std. lang einer Hydrierung (1 atm) unterzogen. Das Palladium wurde abfiltriert und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Silicagel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) gereinigt, um die Titelverbindung (37 mg, 44 %) als ein rotes Öl zu ergeben.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,10 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,82 – 3,55 (bs, 2H).

Zwischenprodukt 15

$\text{N}, \text{N}, 4$ -Trimethyl-5-nitro-2-pyridinamin

[0116] Zu 2-Chlor-4-methyl-5-nitropyridin (2,78 g, 16,1 mmol) bei r. t. unter N_2 wurde Me_2NH 2N/THF (55,4 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Std. lang bei 80 °C erhitzt. Es wurde auf r. t. abgekühlt, und zwischen CH_2Cl_2 und Wasser aufgeteilt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht wurde mit CH_2Cl_2 (3 \times 30 ml) weiter extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, die Feststoffe wurden abfiltriert und das Lösungsmittel eingedampft. Die rohe Titelverbindung wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet (2,97 g, quantitative Ausbeute).

NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,99 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,2 (s, 6H), 2,62 (s, 3H).

MS (m/z): 182 $[\text{MH}]^+$.

Zwischenprodukt 16

N²,N²,4-Trimethyl-2,5-pyridindiamin

[0117] Zu einer Suspension aus Zwischenprodukt 15 (2,97 g, 16,31 mmol) in einem 1:1 Gemisch aus MeOH/H₂O (100 ml) bei r. t. unter N₂ wurden Fe (3,19 g, 3,5 Äquiv.) und NH₄Cl (3,04 g, 3,5 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1,5 Std. lang bei 80 °C erwärmt. Das Gemisch wurde filtriert, und der Feststoff wurde mit MeOH gewaschen. Das Rohprodukt wurde zur Trockene eingedampft und zwischen CH₂Cl₂ und Wasser aufgeteilt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht wurde weiter mit CH₂Cl₂ (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, die Feststoffe wurden abfiltriert und das Lösungsmittel eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Silicagel, EtOAc/MeOH, 9:1–7:3) gereinigt, um die Titelverbindung (37 g, 44 %) als einen gelben Feststoff (340 mg, 14 %) zu ergeben.

NMR (¹H, DMSO-d₆): δ 7,52 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,17 (bs, 2 H), 2,83 (s, 6H), 2,03 (s, 3H),

MS (m/z): 152 [MH]⁺.

Zwischenprodukt 17

2-Methyl-6-(methyloxy)pyridin

[0118] Zu einer Lösung aus 6-Methylpyridin-2-ol (2,5 g, 0,023 mol) in CH₂Cl₂ (10 ml) bei r. t. unter N₂ wurden Ag₂CO₃ (6 g, 1,5 Äquiv.) und MeI (5,6 ml, 4 Äquiv.) gegeben. Die Lösung wurde 4 Tage lang bei r. t. gerührt, dann wurde Ag₂CO₃ abfiltriert und mit CH₂Cl₂ gewaschen, und die organische Schicht wurde zur Trockene eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Silicagel, EtOAc/cHex, 2:8) gereinigt, um die Titelverbindung (1,9 mg, 67 %) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,4 (t, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,5 (d, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,4 (s, 3H).

Zwischenprodukt 18

2-Methyl-6-(methyloxy)-3-nitropyridin

[0119] Zu Zwischenprodukt 17 (1,95 g, 0,015 mol) wurde bei r. t. HNO₃ 60 % (7 ml) gegeben. Das Gemisch wurde unter Wärmeentwicklung rotbraun und dann wurde NO₂-konz. H₂SO₄ (7 ml) zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei 80 °C gerührt. In das gekühlte Reaktionsgemisch wurde Eiswasser (70 ml) gegossen, und die Lösung wurde mit CaCO₃ neutralisiert. Die wässrige Lösung wurde mit EtOAc (3 × 50 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Die Feststoffe wurden filtriert, und das Lösungsmittel wurde zur Trockene eingedampft, um die Titelverbindung (2,25 g, 86 %) als einen gelben Feststoff zu ergeben.

NMR (¹H, DMSO): δ 8,3 (s, 1H), 6,8 (d, 1H), 4 (s, 3H), 2,7 (s, 3H).

Zwischenprodukt 19

2-Methyl-6-(methyloxy)-3-pyridinamin

[0120] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 18 (2 g, 0,012 mol) in H₂O/MeOH, 1:1 (40 ml), wurden NH₄Cl (2,2 g, 3,5 Äquiv.) und Fe-Pulver (2,3 g, 3,5 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Std. lang bei 80 °C gerührt. Fe wurde dann abfiltriert und mit MeOH gewaschen. Das MeOH wurde eingedampft, H₂O zugegeben, und die wässrige Lösung wurde mit EtOAc (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, die Feststoffe wurden abfiltriert und das Lösungsmittel zur Trockene eingedampft, um die Titelverbindung (1,35 g, 81 %) als ein braunes Öl zu ergeben.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 6,9 (d, 1H), 6,4 (d, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

BEISPIEL 1

Synthese von repräsentativen Verbindungen der Struktur (I)

Beispiel 1-1

6-Methyl-1-[6-(methyloxy)-2-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

[0121] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 21 (10 mg, 0,021 mmol) in wasserfreiem DMF (1,5 ml) bei r. t. wurden Et₃N (12 µl, 4 Äquiv.) und MsCl (4 µl, 2 Äquiv.) gegeben. Die Lösung wurde 4 Std. lang bei 56 °C gerührt. CH₂Cl₂ (5 ml) wurde zugegeben und die Reaktion mit H₂O (3 ml) gequencht. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 2 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Die Feststoffe wurden abfiltriert und das Lösungsmittel zur Trockene eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Silicagel, CH₂Cl₂/MeOH, 99:1) gereinigt, um die Titelverbindung (2 mg, 21 %) als einen weißen Schaum zu ergeben.

Beispiel 1-2

6-Methyl-1-[2-methyl-6-(methyloxy)-3-pyridinyl]-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

[0122] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 22 (126 mg, 0,030 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (10 ml) wurden bei r. t. unter N₂ Et₃N (0,0167 ml, 4 Äquiv.), PPh₃ (310 mg, 4 Äquiv.) und I₂ (305 mg, 4 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Std. lang bei r. t. gerührt. Wasser (10 ml) wurde dann zugegeben und die Lösung mit EtOAc (15 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, die Feststoffe wurden abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Die so erhaltene Rohverbindung wurde durch Flash-Chromatographie (Silicagel, cHex/EtOAc, 6:4) gereinigt, um 5,9 mg der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 1-3

1-[2,6-Bis(methyloxy)-3-pyridinyl]-6-methyl-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

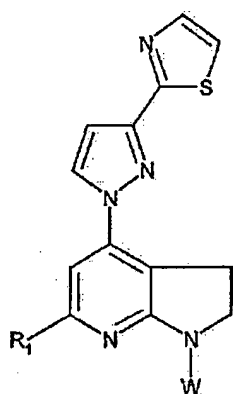
[0123] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 23 (46 mg, 0,105 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (2 ml) bei r. t. unter N₂ wurden Et₃N (73 µl, 5 Äquiv.), Polymer-gebundenes PPh₃ (174 mg, 5 Äquiv.) und CBr₄ (174 mg, 5 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Std. lang bei r. t. gerührt. Wasser (10 ml) wurde dann zugegeben und die Lösung mit EtOAc (15 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, die Feststoffe wurden abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Die so erhaltene Rohverbindung wurde durch Flash-Chromatographie (Silicagel, cHex/EtOAc 7:3) gereinigt, um 14 mg der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 1-4

N,N,4-Trimethyl-5-{6-methyl-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-2-pyridinamin

[0124] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 24 (45 mg, 0,1 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (2 ml), bei r. t. unter N₂ wurden I₂ (50,8 mg, 2 Äquiv.), PPh₃ (52,4 mg, 2 Äquiv.) und Et₃N (27 µl, 2 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2,5 Std. lang bei r. t. gerührt und zur Trockene eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Silicagel, EtOAc/MeOH, 95:5 → 7:3 EtOAc/NH₃ (0,5 M in MeOH)) gereinigt, um die Titelverbindung als einen gelben Feststoff (3 mg, 10 %) zu ergeben.

[0125] Alle analytischen Messwerte werden in der folgenden Tabelle 1-1 dargelegt.



(IVa)

Verb.Nr.	W	R ₁	Analytische Messwerte
1-1	2-Trifluormethyl-4-methoxypyridin-3-yl	CH ₃	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,9 (d, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,0 (d, 1H); 6,9 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 3,9 (s, 3H); 3,8 (t, 2H); 3,5 (t, 2H); 2,33 (s, 3H). MS (m/z): 459 [MH] ⁺ .
1-2	2 Methyl-4-methoxypyridin-3-yl	CH ₃	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,98 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (d, 2H), 3,56 (d, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). MS (m/z): 405 [MH] ⁺ .
1-3	2,4-Dimethoxypyrindin-3-yl	CH ₃	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,98 (d, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,08 (d, 1H); 9,67 (s, 1H); 6,36 (d, 1H); 3,96 (t, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 3,51 (t, 2H); 2,37 (s, 3H)δ. MS (m/z): 421 [MH] ⁺ .
1-4	6-Methyl-4 dimethylamino-pyridin-3-yl	CH ₃	NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 8,57 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,88 (t, 2H), 3,49 (t, 2H), 3,16 (s, 3H). 3,14 (s, 3H), 3,01 (s, 6H). IR (cm ⁻¹): MS (m/z): 418 [MH] ⁺ .

BEISPIEL 2

CRF-Bindungsaktivität

[0126] Die Bindungsaffinität für CRF ist in vitro durch die Fähigkeit der Verbindung bestimmt worden, ¹²⁵I-oCRF und ¹²⁵I-Sauvagin für CRF 1- bzw. CRF 2-SPA von rekombinanten in Chinesischen Hamsterovalienzell-(CHO)-Membranen exprimierten menschlichen CRF-Rezeptoren zu verdrängen. Zur Membranherstellung

wurden CHO-Zellen aus konfluenten T-Kolben in SPA-Puffer (HEPES/KOH 50 mM, EDTA 2 mM; MgCl_2 10 mM, pH 7,4) in 50 ml Zentrifugenröhrchen gesammelt, mit einem Polytron homogenisiert und zentrifugiert (50.000 g, 5 min. lang bei 4 °C; Beckman Zentrifuge mit einem JA 20-Rotor). Das Pellet wurde resuspendiert, homogenisiert und wie zuvor zentrifugiert.

[0127] Das SPA-Experiment ist in einer Optiplatte durch Zugabe von 100 μl des Reagenzgemisches zu 1 μl der Verbindungsverdünnung (100 % DMSO-Lösung) pro Vertiefung ausgeführt worden. Das Assaygemisch wurde durch Mischen von SPA-Puffer, WGA-SPA-Kügelchen (2,5 mg/ml), BSA (1 mg/ml) und Membranen (50 und 5 μg Protein/ml für CRF 1 bzw. CRF 2) und 50 pM Radioligand ausgeführt.

[0128] Die Platte wurde über Nacht (> 18 Std.) bei Raumtemperatur inkubiert und mit dem Packard Topcount mit einem WGA-SPA ^{125}I -Zählprotokoll gelesen.

BEISPIEL 3

Funktioneller CRF-Assay

[0129] Erfindungsgemäße Verbindungen wurden in einem funktionellen Assay zur Bestimmung ihrer hemmenden Wirkung gekennzeichnet. Human-CRF-CHO-Zellen wurden mit CRF stimuliert und die Rezeptoraktivierung wurde durch Messen der cAMP-Akkumulation beurteilt.

[0130] CHO-Zellen aus einer konfluenten T-Flasche wurden mit Kulturmedium ohne G418 suspendiert und in einer Platte mit 96 Vertiefungen, 25.000 Z/Vertiefung, 100 μl /Vertiefung, verteilt und über Nacht inkubiert. Nach der Inkubation wurde das Medium durch 100 μl bei 37 °C gewärmten cAMP IBMX Puffer (5 mM KCl, 5 mM NaHCO_3 , 154 mM NaCl, 5 mM HEPES, 2,3 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 ; 1 g/l Glucose, pH 7,4 versetzt mit 1 mg/ml BSA und 1 mM IBMX) und 1 μl der Antagonistenverdünnung in purem DMSO, ersetzt. Nach weiterer 10 Minuten langer Inkubation bei 37 °C in einem Platteninkubator ohne CO_2 , wurde 1 μl der Agonistenverdünnung in purem DMSO zugegeben. Wie zuvor wurde die Platte 10 Minuten lang inkubiert und dann der zelluläre cAMP-Gehalt unter Verwendung des Amersham RPA 538 Kits gemessen.

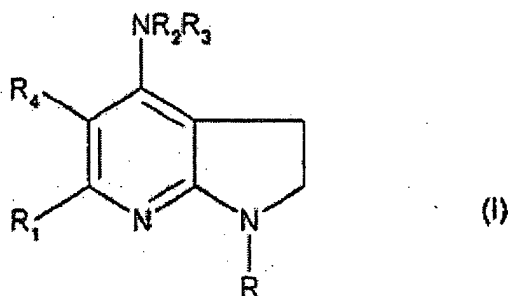
[0131] Alle in dieser Beschreibung zitierten Veröffentlichungen, einschließlich der Patente und Patentanmeldungen, aber nicht beschränkt darauf, sind durch Bezugnahme hierin aufgenommen, so als ob für jede einzelne Veröffentlichung angegeben wäre, dass sie hierin besonders und einzeln durch Bezugnahme aufgenommen wäre, so als ob vollständig dargelegt.

[0132] Es ist selbstverständlich, dass die vorliegende Erfindung alle Kombinationen von hier vorstehend beschriebenen besonderen und bevorzugten Gruppen umfasst.

[0133] Die Anmeldung, von der diese Beschreibung und Patentansprüche einen Teil bilden, kann als eine Prioritäts-Grundlage in Bezug auf jede spätere Anmeldung verwendet werden. Die Patentansprüche einer derartigen späteren Anmeldung können auf jedes hier beschriebene Merkmal oder Kombination von Merkmalen gerichtet sein. Sie können die Form von Produkt-, Zusammensetzungs-, Verfahrens- oder Verwendungsansprüchen haben und können als Beispiel und ohne Beschränkung die folgenden Patentansprüche einschließen:

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I), einschließlich Stereoisomere, Prodrugs und pharmazeutisch verträgliche Salze oder Solvate davon

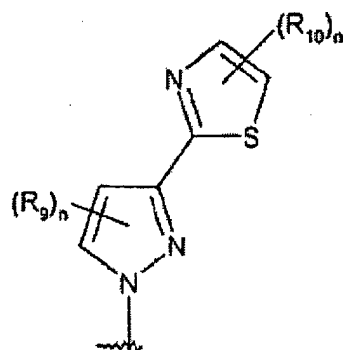


in welchen

R Pyridin, welches mit 1 bis 4 Resten Z substituiert sein kann, ist;

R_1 Wasserstoff, C1-C6-Alkyl, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, Halogen-C1-C6-alkyl, Halogen-C1-C6-alkoxy, Halogen, NR_6R_7 oder Cyano ist;

R_2 und R_3 zusammen mit N



bilden;

R_4 Wasserstoff ist;

R_5 ein C1-C4-Alkyl, $-OR_6$ oder $-NR_6R_7$ ist;

R_6 Wasserstoff oder C1-C6-Alkyl ist;

R_7 Wasserstoff oder C1-C6-Alkyl ist;

R_8 Thiazolyl, substituiert mit 1 bis 3 Resten R_9 , ist;

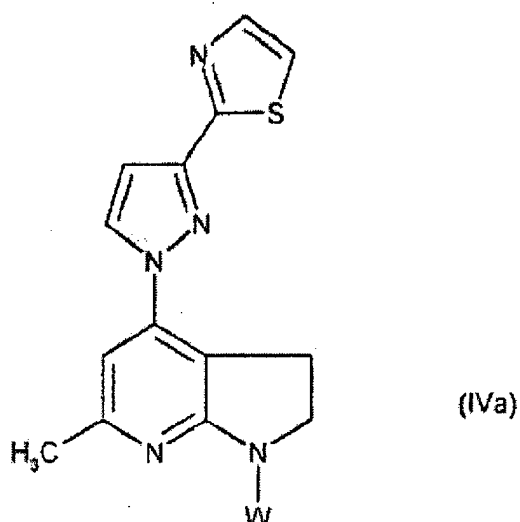
R_9 Wasserstoff, C3-C7-Cycloalkyl, C3-C7-Cycloalkenyl, C1-C6-Alkyl, C1-C6-Alkoxy, Halogen-C1-C6-alkyl, Halogen-C1-C6-alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, $-C(O)R_5$, $C(O)NR_6R_7$, Phenyl, welches mit 1 bis 4 Resten R_{10} substituiert sein kann, ist;

R_{10} C1-C6-Alkyl, Halogen-C1-C2-alkyl, Halogen, Nitro, Hydroxy, Halogen-C1-C6-alkoxy, C1-C6-Alkoxy oder Cyano ist;

Z ausgewählt ist aus Halogen, C1-C6-Alkyl, C1-C6-Alkoxy, Halogen-C1-C6-alkyl, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, Halogen-C1-C6-alkoxy, $-C(O)R_5$, NR_6R_7 , Cyano und einem Rest R_8 ;

n eine ganze Zahl von 1 bis 2 ist.

2. Verbindungen der Formel (IVa) gemäß Anspruch 1,



in welchen W wie R in Anspruch 1 definiert ist.

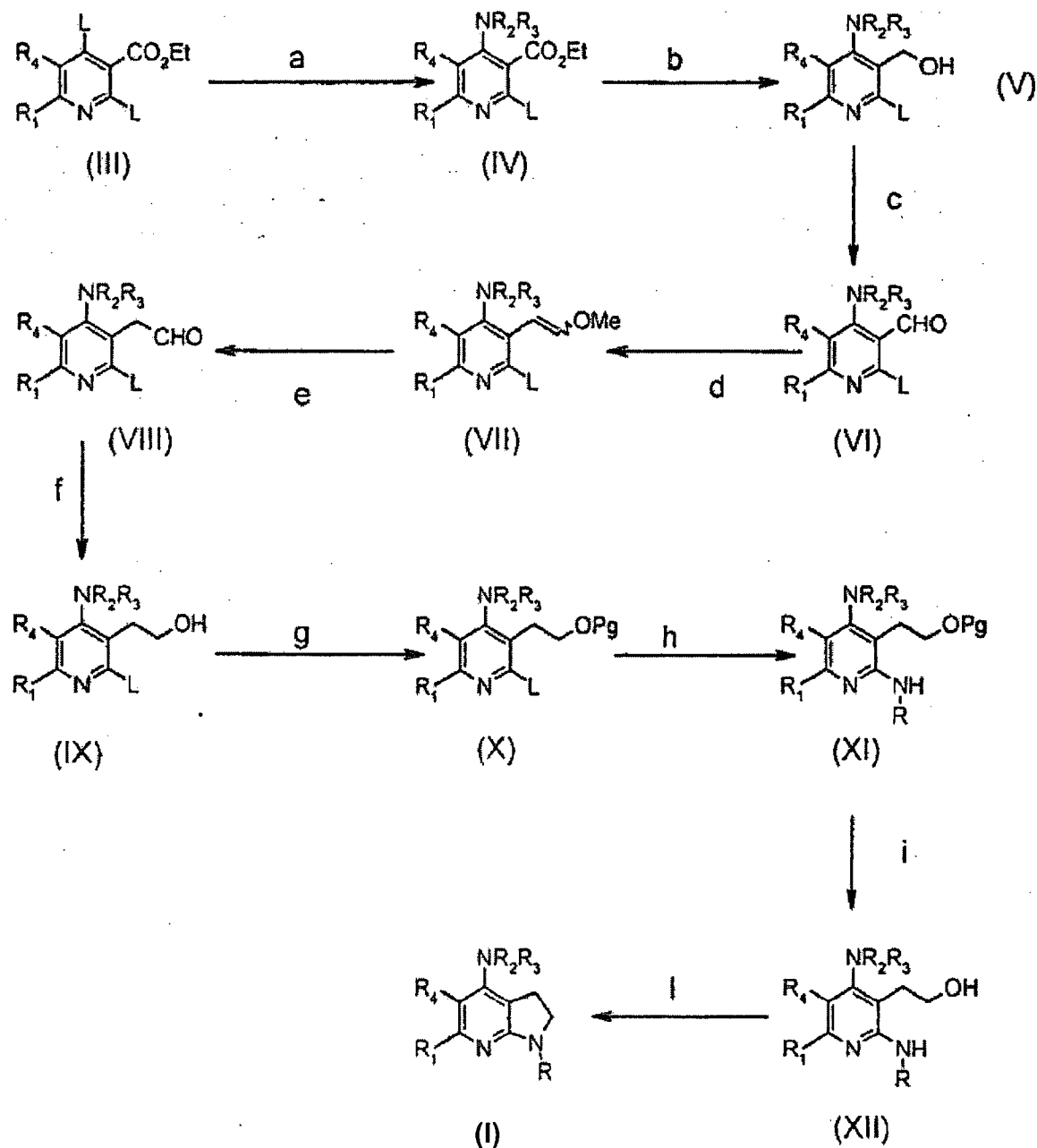
3. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 2, ausgewählt aus:

6-Methyl-1-[6-(methoxy)-2-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;

6-Methyl-1-[2-methyl-6-(methoxy)-3-pyridinyl]-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;

1-[2,6-Bis(methoxy)-3-pyridinyl]-6-methyl-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;
 N,N-4-Trimethyl-5-{6-methyl-4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-2-pyridinamin.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (1) gemäß Anspruch 1, welches die folgenden Schritte umfasst:



in welchem

Schritt a für die Umwandlung der Abgangsgruppe L , ausgewählt aus Halogen oder einem reaktiven Rest der Sulfonsäure (z.B. Mesylat, Tosylat), vorzugsweise Chlorid, in die Aminogruppe der Verbindungen (IV) durch Reaktion mit dem geeigneten Amin NR_2R_3 in basischen Bedingungen steht;

Schritt b für die Reduktion des Esterrests mit einem geeigneten Reduktionsmittel (wie DIBAL-H) in eine Hydroxygruppe der Verbindungen (V) steht;

Schritt c für die Oxidation der Hydroxygruppe mit einem geeigneten Oxidationsmittel (wie Dess-Martin-Periodinan) in eine Aldehydgruppe der Verbindung (VI) steht;

Schritt d für die Bildung der Aldehydgruppe der Verbindungen (VIII) durch eine Wittig-Reaktion unter den üblichen Bedingungen durch Bildung eines Enoethers, gefolgt von Säurehydrolyse (Schritt e), steht;

Schritt f für die Reduktion der Aldehydgruppe mit einem geeigneten Reduktionsmittel (wie $NaBH_4$) in eine Hydroxygruppe der Verbindungen (IX) steht;

Schritt g für die Umwandlung der Hydroxygruppe in die geeignete Schutzgruppe der Verbindungen (X) (wie TBS: tert.-Butyldimethylsilyl) steht;
 Schritt h für die Buchwaldreaktion durch Kuppeln mit dem geeigneten Amin RNH_2 steht;
 Schritt i für eine Entschützungsreaktion steht, um die Hydroxygruppe der Verbindungen (XII) zu ergeben;
 Schritt 1 für eine intramolekulare Cyclisation durch Erwärmung nach Umwandlung der Hydroxygruppe der Verbindungen (XII) in eine geeignete Abgangsgruppe (wie Bromid, durch Reaktion mit CBr_4 und PPh_3) steht, um die Endverbindungen (I) zu ergeben.

5. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung von durch CRF (corticotropinreleasing factor) vermittelten Zuständen.

6. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung von Depression und Angst.

7. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung von IBS (irritable bowel disease) und IBD (inflammatory bowel disease).

8. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung in der Behandlung von durch CRF (corticotropin-releasing factor) vermittelten Zuständen.

9. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in Beimischung mit einem oder mehreren physiologisch verträglichen Trägern oder Exzipienten.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen