



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt



(10) DE 601 12 330 T2 2006.04.13

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 377 573 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 12 330.1

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US01/44231

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 987 099.7

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 02/048148

(86) PCT-Anmeldetag: 26.11.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 20.06.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 07.01.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 27.07.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 13.04.2006

(51) Int Cl.⁸: C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

255763 P 15.12.2000 US
274284 P 08.03.2001 US

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(72) Erfinder:

BOYD, F, Leslie, Research Triangle Park, US;
CHAMBERLAIN, Stanley D., Research Triangle Park, US; CHEUNG, Mui, Research Triangle Park, US; GUDMUNDSSON, Kristjan, Research Triangle Park, US; HARRIS, Philip Anthony, Research Triangle Park, US; JOHNS, Brian A, Research Triangle Park, US; JUNG, David Kendall, Research Triangle Park, US; PEEL, Michael Robert, Research Triangle Park, US; STANFORD, G.,, Jennifer, Research Triangle Park, US; SEXTON, Jo, Connie, Durham, US

(54) Bezeichnung: PYRAZOLOPYRIDINDERIVATE

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 eingelebt, 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

Hintergrund der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, diese Verbindungen umfassende pharmazeutische Formulierungen und die Verwendung dieser Verbindungen in der Therapie. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen zur Prophylaxe und Behandlung von viralen Herpes-Infektionen.

[0002] Unter den DNA-Viren sind diejenigen der Herpes-Gruppe die Quellen der häufigsten viralen Erkrankungen des Menschen. Die Gruppe schließt die Herpes simplex-Virustypen 1 und 2 (HSV), das Varicella zoster-Virus (VZV), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), das humane Herpes-Virus Typ 6 (HHV-6), humane Herpes-Virus Typ 7 (HHV-7) und humane Herpes-Virus Typ 8 (HHV-8) ein. HSV-1 und HSV-2 sind einige der häufigsten Infektionserreger des Menschen. Die meisten dieser Viren können in den Nervenzellen des Wirtes überdauern; nach der Infektion unterliegen die Individuen einem Risiko eines wiederkehrenden klinischen Auftretens der Infektion, was sowohl physisch als auch psychologisch beschwerlich sein kann.

[0003] Herpes simplex-Viren (HSV-1 und -2) sind die Verursacher von Herpes labialis und Herpes genitalis. Eine HSV-Infektion ist häufig durch ausgedehnte und hinderliche Läsionen der Haut, des Mundes und/oder der Genitalien gekennzeichnet. Primäre Infektionen können subklinisch sein, obwohl sie schwerwiegender als Infektionen in denjenigen Individuen zu sein neigen, die zuvor mit dem Virus in Kontakt gekommen sind. Eine Augeninfektion durch HSV kann zu Keratitis oder Katarakten führen, wodurch die Sehkraft des Patienten gefährdet wird. Eine Infektion des Neugeborenen, bei immunbeeinträchtigten Patienten oder das Eindringen der Infektion in das zentrale Nervensystem kann sich als tödlich erweisen. Allein in den USA sind 40 Millionen Menschen mit HSV-2 infiziert, eine Anzahl, von der erwartet wird, daß sie bis 2007 auf 60 Millionen zunimmt. Mehr als 80% der mit HSV-2 infizierten Individuen sind sich unbewußt darüber, daß sie das Virus in sich tragen und verbreiten, und von den diagnostizierten erhalten weniger als 20% orale Therapien. Das Nettoergebnis besteht darin, daß weniger als 5% der infizierten Bevölkerung behandelt werden. In gleicher Weise bleiben von den 530 Millionen Menschen weltweit, die das HSV-1-Virus tragen, 81% der symptomatischen Bevölkerung unbehandelt. Für die HSV-Infektion gibt es keine Heilung, und nach einer Infektion trägt das Individuum das Virus lebenslang in einem ruhenden Zustand. Die Reaktivierung des Virus aus der Latenzphase tritt periodisch auf und kann durch Stress, Umweltfaktoren und/oder Unterdrückung des Wirt-Immunsystems ausgelöst werden. Derzeit ist die Verwendung von Nukleosidanalogen, wie Valaciclovir (VALTREX®) und Aciclovir (ZOVI-RAX®), die Standardbehandlung zur Bewältigung von genitalen Herpesvirusausbrüchen.

[0004] Das VZV ist ein Herpesvirus, das Windpocken und Gürtelrose verursacht. Windpocken sind die primäre Erkrankung, die in einem Wirt ohne Immunität erzeugt wird, und bei kleinen Kindern sind sie gewöhnlich eine milde Erkrankung, die durch einen bläschenartigen Ausschlag und Fieber gekennzeichnet ist. Gürtelrose oder Zoster ist die wiederauftretende Form der Krankheit, die bei Erwachsenen auftritt, die zuvor mit VZV infiziert wurden. Die klinische Manifestation von Gürtelrose ist durch Neuralgie und einen bläschenartigen Hautausschlag gekennzeichnet, der eine unilaterale und dermatomale Verteilung hat. Die Ausbreitung der Entzündung kann zu Lähmung oder Krämpfen führen. Koma kann auftreten, falls die Meningen betroffen werden. VZV ist ein ernsthaftes Besorgnis bei Patienten, die immunsuppressive Wirkstoffe für Transplantationszwecke oder zur Behandlung von bösartiger Neoplasie erhalten, und ist eine ernsthaft Komplikation von AIDS-Patienten aufgrund ihres beeinträchtigten Immunsystems.

[0005] Wie bei anderen Herpesviren führt eine Infektion mit CMV zu einer lebenslangen Verbindung von Virus und Wirt. Eine angeborene Infektion als Folge einer Infektion der Mutter während der Schwangerschaft kann zu klinischen Wirkungen, wie Tod und schwerwiegender Krankheit (Mikrozephalie, Hepatosplenomegalie, Gelbsucht, mentale Retardierung), Retinitis, die zu Blindheit oder in weniger schweren Formen zu Wachstumsstörung führt, und Anfälligkeit für Brust- und Augeninfektionen führen. Eine CMV-Infektion bei Patienten, die immunbeeinträchtigt sind, z.B. als Ergebnis von Malignität, Behandlung mit immunsuppressiven Wirkstoffen im Anschluß an eine Transplantation oder Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus, kann zu Retinitis, Pneumonitis, gastrointestinalen Störungen und neurologischen Krankheiten führen. Eine CMV-Infektion ist ebenfalls mit kardiovaskulären Krankheiten und Zuständen verbunden, einschließlich Restenose und Atherosklerose.

[0006] Die Haupterkrankung, die durch EBV verursacht wird, ist akute oder chronische infektiöse Mononukleose (Drüseneifeber). Beispiele für andere EBV- oder mit EBV verbundene Krankheiten schließen ein: lymphoproliferative Krankheit, die häufig bei Personen mit angeborener oder erworbener zellulärer Immundefizienz auftritt, X-chromosomal lymphoproliferative Krankheit, die insbesondere bei kleinen männlichen Kindern auf-

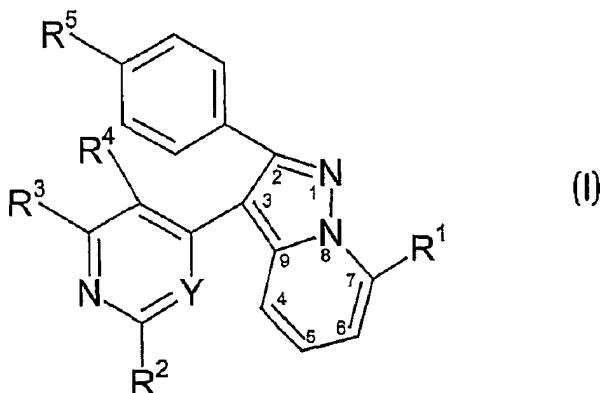
tritt, EBV-assoziierte B-Zell-Tumoren, Hodgkin-Krankheit, Nasopharyngialkarzinom, Burkitt-Lymphom, Nicht-Hodgkin-Lymphom, Thymome und orale Haarleukoplakie. EBV-Infektionen wurden ebenfalls in Verbindung mit einer Vielzahl von Epithelzell-abstammenden Tumoren der oberen und unteren Atemwege, einschließlich Lunge, gefunden. EBV-Infektion wurde ebenfalls mit anderen Krankheiten und Zuständen assoziiert, einschließlich chronischem Müdigkeitssyndrom, multipler Sklerose und Alzheimer-Krankheit.

[0007] Es wurde gezeigt, daß HHV-6 ein Verursacher von Dreitagefieber bei Kindern bzw. von Nierenabstoßung und interstitieller Pneumonie bei Nieren- und Knochenmarktransplantationspatienten ist und mit anderen Krankheiten wie multipler Sklerose verbunden sein kann. Es gibt ebenfalls Hinweise auf eine Unterdrückung der Stammzellzahlen bei Knochenmarktransplantationspatienten. HHV-7 ist von unbestimmter Krankheitsätiologie.

[0008] Das Hepatitis B-Virus (HBV) ist ein virales Pathogen von weltweiter großer Bedeutung. Das Virus ist ätiologisch mit dem primären Leberzellkarzinom assoziiert, und man nimmt an, daß es 80% der Leberkrebsfälle weltweit verursacht. Klinische Wirkungen einer Infektion mit HBV reichen von Kopfschmerz, Fieber, Unwohlsein, Übelkeit, Erbrechen und Anorexie bis hin zu Bauchschmerzen. Die Vermehrung des Virus wird gewöhnlich durch die Immunreaktion gesteuert, bei einem Erholungsverlauf, der bei Menschen Wochen oder Monate dauert, aber eine Infektion kann ernsthafter sein, was zu der oben umrissenen andauernden chronischen Lebererkrankung führt.

Kurze Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Gemäß einem ersten Aspekt der Erfindung wird die Verbindung der Formel (I) bereitgestellt:



worin:

R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -NH(CH₂)_nAy besteht;

R⁷ und R⁸ jeweils gleich oder verschieden sind und unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, Alkylhydroxy, Amin, Alkylamin, Alkylcarboxy, Alkylcarboxamid, Alkylalkoxycarbonyl, Alkylthioamid, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamid, Alkylether, -(CH₂)₁-Cycloalkyl, -(CH₂)_nNHCOR⁹ und -(CH₂)_mSO₂NHCOR⁹ besteht;

I 1–6 ist;

m 0–6 ist;

R⁹ H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkylhydroxy, Amin, Alkylamin, Alkylcarboxy oder Alkylether ist;

Ay Aryl ist;

Het eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische oder Heteroaryl-Gruppe ist;

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -OAy, -S(O)_nR⁷, -S(O)_nAy, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -O(CH₂)_mHet besteht;

n 0, 1 oder 2 ist;

R¹⁰ Alkyl oder Alkenyl ist;

Y N oder CH ist;

R³ und R⁴ jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkylhydroxy, Alkylamin, Alkylether, -OR⁷, -OAy, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, Carboxy, Carboxamid, -SO₂NHR⁹, Het und Ay besteht; und

R⁵ Halogen ist;

worin R³ nicht -NR⁷Ay ist, wenn Y CH ist;

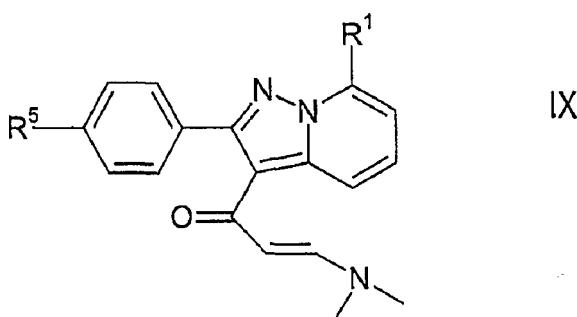
und pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon.

[0010] In einem anderen Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Formulierung bereitgestellt, die eine Verbindung der Formel (I) umfaßt. In einer Ausführungsform umfaßt die pharmazeutische Formulierung ferner einen pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Verdünnungsstoff. In einer Ausführungsform umfaßt die pharmazeutische Formulierung ferner ein antivirales Mittel, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Aciclovir und Valaciclovir besteht.

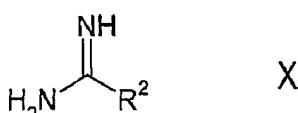
[0011] In einem dritten Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Prophylaxe oder Behandlung von viralen Herpes-Infektionen in einem Tier bereitgestellt. Das Verfahren umfaßt das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, Solvats oder physiologisch funktionellen Derivats davon an das Tier.

[0012] In einem vierten Aspekt wird ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe von Zuständen oder Krankheiten bereitgestellt, die mit viralen Herpesinfektionen in einem Tier verbunden sind. Das Verfahren umfaßt das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, Solvats oder physiologisch funktionellen Derivats davon an das Tier.

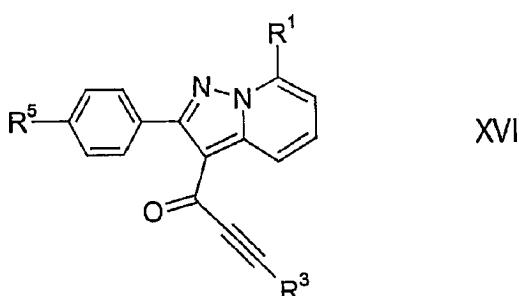
[0013] In einem anderen Aspekt wird ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) bereitgestellt, worin Y N ist, R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -OAy, S(O)_nR⁷, -S(O)_nAy, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -O(CH₂)_mHet besteht; und R³ und R⁴ beide H sind. Das Verfahren umfaßt das Umsetzen einer Verbindung der Formel (IX):



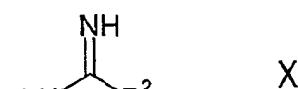
mit einem Amin der Formel (X):



[0014] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) bereit, worin Y N ist; R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -OAy, -S(O)_nR⁷, -S(O)_nAy, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -O(CH₂)_mHet besteht; R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Alkylhydroxy, Alkylamin, Alkylether, -NR⁷R⁸, worin R⁷ und R⁸ nicht H sind, -NR⁷Ay, worin R⁷ nicht H ist, Carboxy, Carboxamid, -SO₂NHR⁹, Het und Ay besteht; und R⁴ H ist. Das Verfahren umfaßt das Umsetzen einer Verbindung der Formel (XVI):



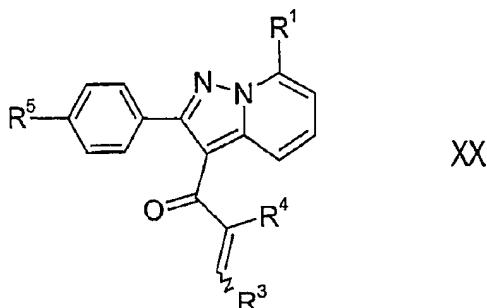
mit einem Amin der Formel (X):



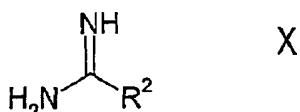
[0015] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung

der Formel (I) bereit, worin Y N ist und R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -OAy, -S(O)_nR⁷, -S(O)_nAy, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -O(CH₂)_mHet besteht. Das Verfahren umfaßt die Schritte aus:

a) Umsetzen einer Verbindung der Formel (XX):



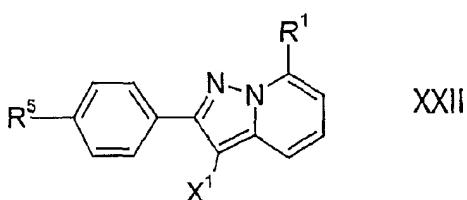
mit einem Amin der Formel (X):



zur Herstellung einer intermediären Verbindung; und

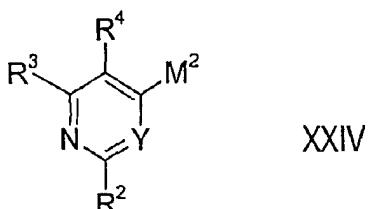
b) Oxidieren der intermediären Verbindung.

[0016] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) bereit. Das Verfahren umfaßt das Umsetzen einer Verbindung der Formel (XXII):



worin X¹ Chlor, Brom oder Iod ist;

mit einer Verbindung der Formel (XXIV):



worin M² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -B(OH)₂, -B(ORA)₂, -B(Ra)₂, -Sn(Ra)₃, Zn-Halogenid, ZnRa und Mg-Halogenid besteht, worin Ra Alkyl oder Cycloalkyl ist und Halogenid Halogen ist.

[0017] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine radiomarkierte Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Solvat oder physiologisch funktionelles Derivat davon bereit. In einer Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung eine tritierte Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Solvat oder physiologisch funktionelles Derivat davon bereit.

[0018] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel (I) zur Verwendung in der Therapie bereit.

[0019] Die vorliegende Erfindung stellt ebenfalls eine Verbindung der Formel (I) zur Verwendung in der Prophylaxe oder Behandlung von viralen Herpes-Infektionen in einem Tier bereit.

[0020] Die vorliegende Erfindung stellt ebenfalls eine Verbindung der Formel (I) zur Verwendung in der Prophylaxe oder Behandlung von Zuständen oder Krankheiten bereit, die mit viralen Herpes-Infektionen in einem

Tier verbunden sind.

[0021] In noch einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von viralen Herpes-Infektionen in einem Tier bereit.

[0022] Die vorliegende Erfindung stellt ebenfalls die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Zuständen oder Krankheiten bereit, die mit viralen Herpes-Infektionen in einem Tier verbunden sind.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0023] Wie hier verwendet, bezeichnet "eine Verbindung der Erfindung" eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Solvat oder physiologisch funktionelles Derivat davon. In ähnlicher Weise und unter Bezug auf isolierbare Zwischenstufen, wie Verbindungen der Formel (IX), (XVI), (XX) und (XXII), bezeichnet der Begriff "eine Verbindung der Formel (Zahl)" eine Verbindung mit dieser Formel und pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon.

[0024] Wie hier verwendet, bezeichnen die Begriffe "Alkyl" und Alkylen" lineare oder verzweigte Kohlenwasserstoffketten, die 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthalten. Beispiele für "Alkyl", wie hier verwendet, schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, Isobutyl, Isopropyl und tert-Butyl. Beispiele für "Alkylen", wie hier verwendet, schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen und Isobutylen. Die Alkyl-Gruppen können gegebenenfalls mit Alkylsulfenyl, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Oxo, Mercapto, Nitro, Cyano, Halogen und Perfluoralkyl substituiert sein. Trihalogenmethyl, wie Trifluormethyl, ist eine besonders bevorzugte Alkyl-Gruppe.

[0025] Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff "Cycloalkyl" einen nichtaromatischen carbocyclischen Ring mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen und keinen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen. "Cycloalkyl" schließt als Beispiel Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl ein. "Cycloalkyl" schließt ebenfalls substituiertes Cycloalkyl ein. Das Cycloalkyl kann gegebenenfalls mit Substituenten substituiert sein, die aus einer Gruppe ausgewählt sind, die aus Mercapto, Nitro, Cyano, Halogen und Perfluoralkyl besteht.

[0026] Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff "Alkenyl" lineare oder verzweigte Kohlenwasserstoffketten, die 2 bis 8 Kohlenstoffatome und wenigstens eine und bis zu drei Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen enthalten. Beispiele für "Alkenyl", wie hier verwendet, schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Ethenyl und Propenyl. "Alkenyl" schließt ebenfalls substituiertes Alkenyl ein. Die Alkenyl-Gruppen können gegebenenfalls mit Mercapto, Nitro, Cyano, Halogen und Perfluoralkyl substituiert sein.

[0027] Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff "Cycloalkenyl" einen nicht-aromatischen carbocyclischen Ring mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen und einer bis zu 3 Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen. "Cycloalkenyl" schließt als Beispiel Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl ein. "Cycloalkenyl" schließt ebenfalls substituiertes Cycloalkenyl ein. Das Cycloalkenyl kann gegebenenfalls mit Substituenten substituiert sein, die aus einer Gruppe ausgewählt sind, die aus Mercapto, Nitro, Cyano, Halogen und Perfluoralkyl besteht.

[0028] Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff "Alkoxy" die Gruppe RaO-, worin Ra Alkyl oder Cycloalkyl wie oben definiert ist.

[0029] Der Begriff "Alkylhydroxy" bezeichnet die Gruppe -RaOH, worin Ra Alkyl oder Cycloalkyl wie oben definiert ist.

[0030] Der Begriff "Alkylamin" bezeichnet die Gruppe -RaNH₂, worin Ra Alkyl oder Cycloalkyl wie oben definiert ist.

[0031] Der Begriff "Alkylcarboxy" bezeichnet die Gruppe -RaC(O)OH, worin Ra Alkyl oder Cycloalkyl wie oben definiert ist.

[0032] Der Begriff "Alkylether" bezeichnet die Gruppe -RaORa, worin Ra Alkyl oder Cycloalkyl wie oben definiert ist.

[0033] Der Begriff "Alkylalkoxycarbonyl" bezeichnet eine Gruppe -Ra-C(O)-O-Ra, worin Ra Alkyl oder Cycloalkyl wie oben definiert ist.

[0034] Der Begriff "Alkylsulfonamid" bezeichnet eine Gruppe -Ra-SO₂-NH₂, worin Ra Alkyl oder Cycloalkyl wie oben definiert ist.

[0035] Der Begriff "Halo" oder "Halogen" bezeichnet die Elemente Fluor, Chlor, Brom und Iod.

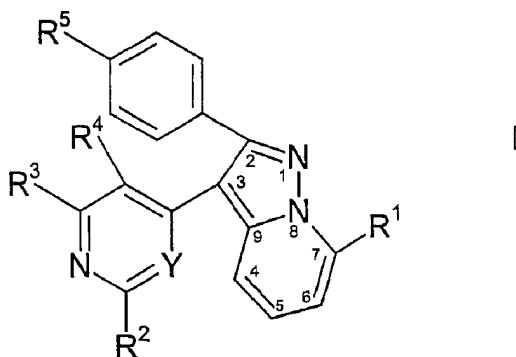
[0036] Der Begriff "Aryl" bezeichnet monocyclische carbocyclische Gruppen und kondensierte bicyclische carbocyclische Gruppen mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen und mit wenigstens einem aromatischen Ring. Beispiele für besondere Aryl-Gruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Phenyl und Naphthyl. "Aryl" schließt ebenfalls substituierte Aryl-Gruppen ein. Aryl-Gruppen können gegebenenfalls mit Substituenten substituiert sein, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Perfluoralkyl, Alkoxy, Amino, Hydroxy, Alkylhydroxy, Alkylamin, Alkylether, Carboxy, Carboxamid, Sulfonamid, Het, Amidin, Cyano, Nitro und Azido besteht. Phenyl und substituiertes Phenyl sind bevorzugte Aryl-Gruppen.

[0037] Der Begriff "heterocyclisch" bezeichnet monocyclische gesättigte oder ungesättigte nicht-aromatische Gruppen und kondensierte bicyclische nichtaromatische carbocyclische Gruppen mit der angegebenen Anzahl von Gliedern in einem einzelnen Ring, die 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome enthalten, die aus N, O und S ausgewählt sind. Beispiele für besondere heterocyclische Gruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Tetrahydropuran, Dihydropyran, Tetrahydropyran, Pyran, Oxetan, Thietan, 1,4-Dioxan, 1,3-Dioxan, 1,3-Dioxalan, Piperidin, Piperazin, Tetrahydropyrimidin, Pyrrolidin, Morpholin, Thiomorpholin, Thiazolidin, Oxazolidin, Tetrahydrothiopyran, Tetrahydrothiophen und dgl. "Heterocyclus" schließt auch einen substituierten Heterocyclus ein. Die heterocyclische Gruppe kann gegebenenfalls mit Substituenten substituiert sein, die aus einer Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Perfluoralkyl, Alkoxy, Amino, Hydroxy, Alkylhydroxy, Alkylamin, Alkylether, Carboxy, Carboxamid, Sulfonamid, Het, Amidin, Cyano, Nitro und Azido besteht. Bevorzugte heterocyclische Gruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin und Piperazin.

[0038] Der Begriff "Heteroaryl" bezeichnet aromatische monocyclische heterocyclische Gruppen und aromatische kondensierte bicyclische Gruppen mit der angegebenen Anzahl von Gliedern, die 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome enthalten, die aus N, O und S ausgewählt sind. Beispiele für besondere Heteroaryl-Gruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Furan, Thiophen, Pyrrol, Imidazol, Pyrazol, Triazol, Tetrazol, Thiazol, Oxazol, Isoxazol, Oxadiazol, Thiadiazol, Isothiazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrazin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin, Benzofuran, Benzothiophen, Indol und Indazol. "Heteroaryl" schließt ebenfalls substituierte Heteroaryl-Gruppen ein. Die Heteroaryl-Gruppe kann gegebenenfalls mit Substituenten substituiert sein, die aus einer Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Perfluoralkyl, Alkoxy, Amino, Hydroxy, Alkylhydroxy, Alkylamin, Alkylether, Carboxy, Carboxamid, Sulfonamid, Het, Amidin, Cyano, Nitro und Azido besteht. Bevorzugte Heteroaryl-Gruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Pyridin, Furan, Thiophen, Pyrrol, Imidazol, Pyrazol und Pyrimidin.

[0039] Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff "gegebenenfalls", daß das nachfolgend beschriebene Ereignis (Ereignisse) auftreten kann oder nicht, und schließt sowohl ein Ereignis (Ereignisse) ein, das auftritt, als auch Ereignisse, die nicht auftreten.

[0040] Die vorliegende Erfindung stellt Verbindungen der Formel (I) bereit:



worin:

R^1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, $-NR^7R^8$, Ay, $-NR^7Ay$, Het, $-NH(CH_2)_mHet$ und $-NH(CH_2)Ay$ besteht;

R^7 und R^8 jeweils gleich oder verschieden sind und unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, Alkylhydroxy, Amin, Alkylamin, Alkylcarboxy, Alkylcarboxamid, Alkylalkoxycarbonyl, Alkylthioamid, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamid, Alkylether, $-(CH_2)_l-Cycloalkyl$, $-(CH_2)_nNHCOR^9$ und $-(CH_2)_mSO_2NHCOR^9$ besteht;

l 1–6 ist;

m 0–6 ist;

R⁹ H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkylhydroxy, Amin, Alkylamin, Alkylcarboxy oder Alkylether ist;

Ay Aryl ist;

Het eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische oder Heteroaryl-Gruppe ist;

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-OAy$, $-S(O)_nR^7$, $-S(O)_nAy$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ay$, Ay, Het, $-NH(CH_2)_mHet$ und $-O(CH_2)_mHet$ besteht;

n 0, 1 oder 2 ist;

R¹⁰ Alkyl oder Alkenyl ist;

Y N oder CH ist;

R³ und R⁴ jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkylhydroxy, Alkylamin, Alkylether, $-OR^7$, $-OAy$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, Carboxy, Carboxamid, $-SO_2NHR^9$, Het und Ay besteht; und

R⁵ Halogen ist;

worin R³ nicht $-NR^7Ay$ ist, wenn Y CH ist;

und pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate und physiologisch akzeptable Derivate davon.

[0041] Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) schließen diejenigen definierten Verbindungen ein, worin wenigstens eines aus R^1 und R^2 eine Aryl-, heterocyclische oder Heteroaryl-Einheit enthält. Die Gruppen Ay, $-OAy$, $-NR^7Ay$, $R^{10}NR^7Ay$, $-S(O)_nAy$, Het, $-NH(CH_2)_mHet$, $-NH(CH_2)Ay$ und $-O(CH_2)_mHet$ sind einige Beispiele für Gruppen, die eine Aryl-, heterocyclische oder Heteroaryl-Einheit enthalten. Zur Veranschaulichung in solchen Ausführungsformen: falls R^2 als H, Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-S(O)_nR^7$ oder $-R^{10}NR^7R^8$ definiert ist, dann wird R^1 aus der Gruppe ausgewählt, die aus Ay, $-NR^7Ay$, Het, $-NH(CH_2)_mHet$ und $-NH(CH_2)Ay$ besteht; und falls R^1 Halogen oder $-NR^7R^8$ ist, dann wird R^2 aus der Gruppe ausgewählt, die aus Ay, $-OAy$, $-R^{10}NR^7Ay$, $-S(O)_nAy$, Het, $-NH(CH_2)_mHet$ und $-O(CH_2)_mHet$ besteht. In einer Ausführungsform schließen bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung diejenigen definierten Verbindungen ein, worin wenigstens eines aus R^1 und R^2 eine heterocyclische oder Heteroaryl-Einheit enthält, wie Het, $-NH(CH_2)_mHet$ und $-O(CH_2)_mHet$.

[0042] Eine andere Klasse von Verbindungen der Formel (I) schließt diejenigen definierten Verbindungen ein, worin weder R^1 noch R^2 eine Aryl-, heterocyclische oder Heteroaryl-Einheit enthält. In solchen Ausführungsformen ist R^1 bevorzugt Halogen oder $-NR^7R^8$ und R^2 ist bevorzugt aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-S(O)_nR^7$ und $-R^{10}NR^7R^8$ besteht. Besonders bevorzugt enthalten weder R^1 noch R^2 eine heterocyclische oder Heteroaryl-Einheit, aber können eine Aryl-Einheit enthalten.

[0043] In einer bevorzugten Klasse von Verbindungen der Formel (I) ist Y CH. In einer anderen bevorzugten Klasse von Verbindungen der Formel (I) ist Y N. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist R³ nicht $-NR^7Ay$, wenn Y CH ist.

[0044] Bevorzugt wird R^1 aus der Gruppe, die aus $-NR^7R^8$, Ay, $-NR^7Ay$, Het, $-NH(CH_2)_mHet$ und $-NH(CH_2)Ay$ besteht, oder aus jeder Untergruppe daraus ausgewählt. Besonders bevorzugt wird R^1 aus der Gruppe, die aus $-NR^7R^8$, Het, und $-NH(CH_2)_mHet$ besteht, oder aus jeder Untergruppe daraus ausgewählt. Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) werden definiert, worin R^1 $-NR^7R^8$ ist.

[0045] Insbesondere wird R^1 aus der Gruppe ausgewählt, die aus Cl, $-NH_2$, $-NH$ -Alkyl, $-NH$ -Cycloalkyl, $-N(Alkyl)(alkyl)$, Het, $-N$ -Alkyl-O-alkyl und $-NHAy$ besteht, oder aus jeder Untergruppe daraus. Spezifische Beispiele für einige bevorzugte R^1 -Gruppen werden aus der Gruppe ausgewählt, die aus Cl, $-NH_2$, $-NH$ -Methyl, $-N(CH_3)_2$, $-NH$ -cyclopentyl, $-NH$ -Cyclopropyl, $-NH$ -Propyl, $-NH$ -Isopropyl, $-NH$ -n-Butyl, $-NH$ -Phenyl, $-NH(CH_2)_2OCH_3$ und Pyrrolidin besteht, oder aus jeder Untergruppe daraus. In einer Ausführungsform ist R^1 $-NH$ -Cyclopentyl. In einer Ausführungsform ist R^1 $-NH$ -n-Butyl. In einer Ausführungsform ist R^1 $-NH$ -Cyclopropyl. In einer Ausführungsform ist R^1 Pyrrolidin.

[0046] R^2 wird bevorzugt aus der Gruppe, die aus $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-OAy$, $-S(O)_nR^7$, $-S(O)_nAy$, $-R^{10}NR^7R^8$,

$-R^{10}NR^7Ay$, Ay, Het, $-NH(CH_2)_mHet$ und $-O(CH_2)_mHet$ besteht, oder aus jeder Untergruppe daraus ausgewählt. Besonders bevorzugt wird R^2 aus der Gruppe, die aus $-NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, Ay und Het besteht, oder aus jeder Untergruppe daraus ausgewählt. Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) werden definiert, worin R^2 aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus $-NR^7R^8$ und Het besteht, oder aus jeder Untergruppe daraus.

[0047] Insbesondere schließen bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel (I) ein, worin R^2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-NH_2$, $-NH$ -Alkyl, $-NH$ -Cycloalkyl, Het und $-NH$ -Alkyl-Het besteht. Besonders bevorzugte Ausführungsformen schließen diejenigen Verbindungen der Formel (I) ein, worin R^2 $-NH_2$, $-NH$ -Propyl, $-NH$ -Isopropyl, $-NH$ -Cyclopropyl, $-NH$ -Butyl, $-NH$ -Isobutyl, $-NH$ -Cyclobutyl, $-NH$ -Cyclopentyl, $-NH$ -Cyclohexyl, $-NH(CH_2)_2OCH_3$ und Pyrrolidin (z.B. durch N gebundenes Pyrrolidin) ist.

[0048] Bevorzugt sind R^7 und R^8 jeweils gleich oder verschieden und werden unabhängig aus der Gruppe, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkylhydroxy, Amin, Alkylamin und Alkylcarboxy besteht, oder aus jeder Untergruppe daraus ausgewählt. Besonders bevorzugt sind R^7 und R^8 jeweils gleich oder verschieden und werden unabhängig aus der Gruppe, die aus H, Alkyl und Cycloalkyl besteht, oder aus jeder Untergruppe daraus ausgewählt.

[0049] Bevorzugt sind R^3 und R^4 jeweils gleich oder verschieden und werden jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, Hydroxy, Alkyl, Alkylhydroxy, Alkylamin, Alkylether, $-NR^7R^8$, Carboxy und Ay besteht, oder aus jeder Untergruppe daraus. Besonders bevorzugt sind R^3 und R^4 jeweils gleich oder verschieden und werden jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, Alkyl, Alkylhydroxy, Alkylamin, Alkylether oder Ay besteht, oder aus jeder Untergruppe daraus.

[0050] Insbesondere sind R^3 und R^4 jeweils gleich oder verschieden und werden jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, F, Cl, Br, Methyl, Ethyl, Propyl, O-Methyl, O-Ethyl, O-Isopropyl, $-CH_2-O$ -Methyl, $-NH_2$, $-NH$ (Alkyl), $-N$ (Alkyl)(alkyl), $-CH_2-NH_2$, CH_2-NH (Alkyl), $-CH_2-N$ (Alkyl)(alkyl), $-CO_2H$, $-CO_2$ -Methyl und Phenyl besteht, oder aus jeder Untergruppe daraus. Besonders bevorzugt sind R^3 und R^4 jeweils gleich oder verschieden und werden jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, F, Cl, Br, Methyl, Ethyl, Propyl, O-Methyl, O-Ethyl, O-Isopropyl, $-NH_2$, $-NH$ (Alkyl) und $-N$ (Alkyl)(alkyl) besteht, oder aus jeder Untergruppe daraus.

[0051] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^3 H oder Alkyl; besonders bevorzugt H.

[0052] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^4 H oder Alkyl; besonders bevorzugt H.

[0053] Bevorzugt ist R^5 Fluor.

[0054] Es versteht sich, daß die vorliegende Erfindung alle Kombinationen der hier oben definierten besonderen und bevorzugten Gruppen einschließt.

[0055] Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf:
 N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 2-(4-Bromphenyl)-N-butyl-3-[2-(butylamino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-3-[2-(butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-3-[2-(cyclopropylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-methyl-2-pyrimidinamin;
 N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-6-methyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 2-(4-Bromphenyl)-N-butyl-3-[2-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 2-(4-Bromphenyl)-N-butyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-3-[2-(dimethylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-(2-Amino-4-pyrimidinyl)-N-cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-{[3-(4-morpholinyl)propyl]amino}-4-pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-hydrazinopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-6-methyl-2-pyrimidinamin;
 N-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-6-methyl-2-pyrimidinamin;

N-Cyclopentyl-3-{2-(cyclopentylamino)-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]-4-pyrimidinyl}-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 [6-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]methanol;
 {[4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-(methyl)amino]essigsäure;
 N-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-6-phenyl-2-pyrimidin amin-hydrochlorid;
 N¹-[3-[2-(Cyclopentylamino)-6-phenyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]-1,2-ethandiamin;
 3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 {2-(Cyclopentylamino)-6-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-4-pyrimidinyl}methanol;
 3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N-(4-methoxyphenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 Methyl-{[3-[2-(cyclopentylamino)-6-methyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]amino}acetat;
 {[3-[2-(Cyclopentylamino)-6-methyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]amino}essigsäure;
 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-2-pyrimidinamin;
 6-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidincarbonsäure;
 N-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyridinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-hydrazino-4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(1-pyrrolidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin;
 4-[2-(4-Fluorophenyl)-7-(1-pyrrolidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dimethyl-2-pyrimidinamin;
 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-N-cyclopropyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N,N-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin;
 N-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(4-morpholinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin;
 N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(methylsulfinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-({4-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}amino)-1-propanol;
 3-[2-(Allylamino)-4-pyrimidinyl]-N-butyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(4-morpholinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 2-(4-{4-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-1-piperazinyl)ethanol;
 N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-{2-(4-(2-methoxyethyl)-1-piperazinyl)-4-pyrimidinyl}pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-{2-[(2-pyridinylmethyl)amino]-4-pyrimidinyl}pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-{[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino}-4-pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-{[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino}-4-pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-{2-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]-4-pyrimidinyl}pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N-(2-methoxyethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-[(dimethylamino)methyl]-2-pyrimidinamin;
 N-Cyclopentyl-3-{2-(cyclopentylamino)-6-[(dimethylamino)methyl]-4-pyrimidinyl}-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-5-methyl-2-pyrimidinamin;
 N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-5-methyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Allyl-3-[2-(butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N-propylpyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)-3-pyridin-4-ylpyrazolo[1,5-a]pyridin;
 N-[2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]-N-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]amin;
 2-(4-Fluorophenyl)-N-methyl-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N,N-Diethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 2-(4-Fluorophenyl)-7-iod-3-pyridin-4-ylpyrazolo[1,5-a]pyridin;
 7-Brom-2-(4-fluorophenyl)-2-pyridin-4-ylpyrazolo[1,5-a]pyridin;
 N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-pyridin-4-ylpyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 2-(4-Fluorophenyl)-7-(1H-imidazol-1-yl)-3-pyridin-4-ylpyrazolo[1,5-a]pyridin;
 2-(4-Fluorophenyl)-3,7-bis(2-fluoropyridin-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin;

N-{4-[3-{2-[(3-Aminopropyl)amino]pyridin-4-yl}-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]pyridin-2-yl}propan-1,3-diamin;
 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propylpyridin-2-amin;
 N-Butyl-4-[7-chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyridin-2-amin;
 N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)pyrimidin-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 2-(4-Fluorophenyl)-7-pyrrolidin-1-yl-3-(2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin;
 3-[(4-{2-(4-Fluorophenyl)-7-[(3-hydroxypropyl)amino]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-1-ol;
 N-Cyclohexyl-3-[2-(cyclopentylamino)pyrimidin-4-yl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-[2-(Cyclopentylamino)-6-methylpyrimidin-4-yl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-phenylpyrimidin-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin;
 6-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-2-(cyclopentylamino)pyrimidin-4-carboxamid;
 N-Cyclopentyl-2-(cyclopentylamino)-6-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-carboxamid;
 7-Chlor-3-(2-cyclopropylpyrimidin-4-yl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin;
 7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-isopropylpyrimidin-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin;
 N-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(2-furyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-amin;
 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopropylpyrimidin-2-amin;
 2-(4-Chlorophenyl)-N-cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-3-[2-(dimethylamino)-6-methylpyrimidin-4-yl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-6-phenylpyrimidin-4-yl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-6-[2-(4-fluorophenyl)-7-(methylthio)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin; und
 N-Cyclopentyl-3-[6-(cyclopentylamino)pyrimidin-4-yl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin,
 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon.

[0056] Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf:
 N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 2-(4-Bromphenyl)-N-butyl-3-(2-(butylamino)-4-pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-3-[2-(butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-3-[2-(cyclopropylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-6-methyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-3-[2-(dimethylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-(2-Amino-4-pyrimidinyl)-N-cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyridinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(1-pyrrolidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin;
 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-N-cyclopropyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N,N-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin;
 N-Butyl-4-(2-(4-fluorophenyl)-7-(4-morpholinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin;
 3-[2-(Allylamino)-4-pyrimidinyl]-N-butyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N-(2-methoxyethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-5-methyl-5-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Allyl-3-[2-(butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-[2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]-N-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]amin;
 N-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(2-furyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-amin; und
 2-(4-Chlorophenyl)-N-cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin
 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon.

[0057] Die Fachleute werden einsehen, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung ebenfalls in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder Solvats davon verwendet werden können. Die pharmazeutisch akzeptablen Salze der Verbindungen der Formel (I) schließen herkömmliche Salze, die aus pharmazeutisch akzeptablen anorganischen oder organischen Säuren oder Basen gebildet werden, sowie quaternäre Ammo-

niumsalze ein. Besonders spezifische Beispiele für geeignete Säuresalze schließen solche mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Perchlorsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glykolsäure, Ameisensäure, Milchsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Pamoasäure, Malonsäure, Hydroxymaleinsäure, Phenylessigsäure, Glutaminsäure, Benzoësäure, Salicylsäure, Fumarsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Hydroxynaphthoësäure, Iodwasserstoffsäure, Äpfelsäure, Stearinsäure, Tanninsäure und dgl. ein. Andere Säuren wie Oxalsäure, obwohl sie selbst nicht pharmazeutisch akzeptabel sind, können nützlich in der Herstellung von Salzen sein, die nützlich als Zwischenstufen zum Erhalt der Verbindungen der Erfahrung und ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze sind. Besonders spezifische Beispiele für geeignete Basensalze schließen Natrium-, Lithium-, Kalium-, Magnesium-, Aluminium-, Calcium-, Zink-, N,N'-Dibenzylethyldiamin-, Chlorprocain-, Cholin-, Diethanolamin-, Ethylendiamin-, N-Methylglucamin- und Procainsalze ein.

[0058] Der Begriff "Solvat", wie hier verwendet, bezeichnet einen Komplex variabler Stöchiometrie, der aus einem gelösten Stoff (einer Verbindung der Formel (I)) und einem Lösungsmittel gebildet wird. Lösungsmittel schließen beispielsweise Wasser, Methanol, Ethanol oder Essigsäure ein. Nachfolgend bezieht sich ein Verweis auf eine Verbindung der Formel (I) auf die amorphe Form der Verbindung, wenn nicht eine andere Form oder ein anderes Solvat angegeben ist.

[0059] Der Begriff "physiologisch funktionelles Derivat", wie hier verwendet, bezeichnet jedes pharmazeutisch akzeptable Derivat einer Verbindung der vorliegenden Erfahrung, z.B. einen Ester oder ein Amid, das bei Verabreichung an ein Säugetier, wie den Menschen, eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten davon (direkt oder indirekt) bereitstellen kann. Solche Derivate sind den Fachleuten ohne übermäßiges Experimentieren und unter Bezugnahme auf die Lehre von "Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery", 5. Auflage, Band 1: "Principles And Practice" ersichtlich.

[0060] Verfahren zur Herstellung pharmazeutisch akzeptabler Salze, Solvate und physiologisch funktioneller Derivate der Verbindungen der Formel (I) sind fachüblich. Siehe z.B. "Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery", 5. Auflage, Band 1: "Principles And Practice".

[0061] Wie die Fachleute einsehen werden, können in den nachfolgend zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) beschriebenen Verfahren bestimmte Zwischenstufen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Verbindungen der Formel (IX), (XVI), (XX), (XXII), (XXII-A) und (XXII-B)) in Form von pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Solvaten oder physiologisch funktionellen Derivaten der Verbindung sein. Bei Anwendung auf jede Zwischenstufe, die im Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) eingesetzt wird, haben diese Begriffe die gleichen Bedeutungen, wie sie oben in bezug auf Verbindungen der Formel (I) festgestellt wurden. Verfahren zur Herstellung pharmazeutisch akzeptabler Salze, Solvate und physiologisch funktioneller Derivate solcher Zwischenstufen sind fachbekannt und sind analog zum Verfahren zur Herstellung pharmazeutisch akzeptabler Salze, Solvate und physiologisch funktioneller Derivate der Verbindungen der Formel (I).

[0062] Bestimmte Verbindungen der Formel (I) können in stereoisomeren Formen existieren (z.B. können sie ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten oder können eine cis-trans-Isomerie aufweisen). Die individuellen Stereoisomere (Enantiomere und Diasteromere) und Mischungen davon sind im Umfang der vorliegenden Erfahrung eingeschlossen. Die vorliegende Erfahrung umfaßt ebenfalls die individuellen Isomere der durch Formel (I) dargestellten Verbindungen als Mischungen mit Isomeren davon, worin ein oder mehrere chirale Zentren invertiert sind. Gleichsam versteht es sich, daß Verbindungen der Formel (I) in anderen als den in der Formel gezeigten tautomeren Formen existieren können, und diese sind ebenfalls im Umfang der vorliegenden Erfahrung eingeschlossen.

[0063] Die vorliegende Erfahrung stellt ferner Verbindungen der Formel (I) zur Verwendung in der medizinischen Therapie bereit, z.B. in der Behandlung oder Prophylaxe, einschließlich der Unterdrückung der Wiederkehr von Symptomen, einer viralen Erkrankung in einem Tier, z.B. einem Säugetier, wie dem Menschen. Die Verbindungen der Formel (I) sind besonders nützlich zur Behandlung oder Prophylaxe viraler Krankheiten, wie viraler Herpes-Infektionen. Virale Herpes-Infektionen schließen z.B. Herpes simplex-Virus 1 (HSV-1), Herpes simplex-Virus 2 (HSV-2), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Herpes zoster-Virus (VZV), humanes Herpesvirus 6 (HHV-6), humanes Herpesvirus 7 (HHV-7) und humanes Herpesvirus 8 (HHV-8) ein. Verbindungen der Erfahrung sind ebenfalls nützlich in der Behandlung oder Prophylaxe der Symptome oder Wirkungen von Herpesvirus-Infektionen.

[0064] Die Verbindungen der Erfahrung sind nützlich in der Behandlung oder Prophylaxe von Zuständen oder Krankheiten, die mit Herpesvirus-Infektionen verbunden sind, insbesondere Zuständen oder Krankheiten, die

mit latenten Herpesvirus-Infektionen in einem Tier verbunden sind, z.B. in einem Säugetier, wie dem Menschen. Mit Zuständen oder Krankheiten, die mit viralen Herpes-Infektionen verbunden sind, ist ein Zustand oder eine Krankheit gemeint, ausschließlich der viralen Infektion als solche, der/die aus der Gegenwart der viralen Infektion resultiert, wie chronisches Müdigkeitssyndrom, das mit einer EBV-Infektion assoziiert ist; und multiple Sklerose, die mit viralen Herpes-Infektionen, wie EBV und HHV-6, assoziiert wurde. Weitere Beispiele für solche Zustände oder Krankheiten werden im obigen Abschnitt zum Hintergrund beschrieben.

[0065] Zusätzlich zu diesen Zuständen und Krankheiten können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung ebenfalls zur Behandlung oder Prophylaxe von kardiovaskulären Krankheiten und Zuständen verwendet werden, die mit Herpesvirus-Infektionen verbunden sind, insbesondere Atherosklerose, koronare Herzkrankheit und Restenose und spezifisch Restenose nach Angioplastie (RFA). Restenose ist die Verengung der Blutgefäße, die nach einer Verletzung der Gefäßwand auftreten kann, z.B. nach Verletzung, die durch Ballon-Angioplastie oder andere chirurgische und/oder diagnostische Techniken verursacht wird, und ist durch eine exzessive Proliferation von glatten Muskelzellen in den Wänden des behandelten Blutgefäßes gekennzeichnet. Es wird angenommen, daß bei vielen Patienten, die an RFA leiden, eine virale Infektion, insbesondere mit CMV und/oder HHV-6, des Patienten eine zentrale Rolle in der Proliferation der glatten Muskelzellen im behandelten Koronargefäß spielt. Restenose kann im Anschluß an eine Anzahl chirurgischer und/oder diagnostischer Techniken auftreten, z.B. nach Transplantationschirurgie, Venentransplantation, koronarer By-Pass-Transplantation und am häufigsten nach Angioplastie.

[0066] Es gibt Hinweise aus Arbeiten sowohl in vitro als auch in vivo, die anzeigen, daß Restenose ein multifaktorieller Prozeß ist. Mehrere Cytokine und Wachstumsfaktoren, die zusammenarbeiten, stimulieren die Migration und Proliferation von vaskulären glatten Muskelzellen (SMC) und die Erzeugung von extrazellulärem Matrixmaterial, die sich unter Verschließung des Blutgefäßes anreichern. Zusätzlich wirken Wachstumssuppressoren zur Hemmung der Proliferation von SMCs und zur Erzeugung des extrazellulären Matrixmaterials.

[0067] Zusätzlich können Verbindungen der Formel (I) nützlich in der Behandlung oder Prophylaxe von Hepatitis B- und Hepatitis C-Viren, humanem Papillomavirus (HPV) und HIV sein.

[0068] Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe einer viralen Infektion in einem Tier, wie einem Säugetier (z.B. einem Menschen), bereit, insbesondere einer viralen Herpes-Infektion, welches das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) an das Tier umfaßt.

[0069] Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff "Prophylaxe" die vollständige Prävention der Infektion, die Prävention des Auftretens von Symptomen in einem infizierten Individuum oder eine Abnahme der Schwere oder Häufigkeit von Symptomen einer viralen Infektion, eines viralen Zustandes oder einer viralen Krankheit im Individuum.

[0070] Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff "Behandlung" die teilweise oder vollständige Eliminierung der Symptome oder eine Abnahme der Schwere der Symptome einer viralen Infektion, eines viralen Zustandes oder einer viralen Krankheit im Individuum oder die Eliminierung oder Abnahme der viralen Gegenwart im Individuum.

[0071] Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge einer Verbindung der Formel (I), die im Individuum, an das sie verabreicht wird, ausreichend ist, um die angegebene Erkrankung, den angegebenen Zustand oder die angegebene Infektion zu behandeln oder ihr/ihm vorzubeugen. Zum Beispiel ist eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) zur Behandlung einer Herpesvirus-Infektion eine Menge, die zur Behandlung der Herpesvirus-Infektion im Individuum ausreichend ist.

[0072] Die vorliegende Erfindung stellt ebenfalls ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe von Zuständen oder Krankheiten bereit, die mit viralen Herpes-Infektionen in einem Tier, wie einem Säugetier (z.B. einem Menschen), verbunden sind, welches das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) an das Tier umfaßt. In einer Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe von chronischem Müdigkeitssyndrom und multipler Sklerose in einem Tier, wie einem Säugetier (z.B. einem Menschen), bereit, welches das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) an das Tier umfaßt. Das genannte Verfahren ist besonders nützlich zur Behandlung oder Prophylaxe von chronischem Müdigkeitssyndrom und multipler Sklerose, die mit einer latenten Infektion mit einem Herpesvirus verbunden sind.

[0073] In einer anderen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe eines kardiovaskulären Zustands bereit, wie Atherosklerose, koronare Herzkrankheit oder Restenose (insbesondere Restenose im Anschluß an eine Operation, wie Angioplastie), welches das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen antiviralen Menge der Verbindung der Formel (I) an das Tier umfaßt.

[0074] Die vorliegende Erfindung stellt ferner ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe von Hepatitis B- oder Hepatitis C-Viren in einem Tier, wie einem Säugetier (z.B. einem Menschen), bereit, welches das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) an das Tier umfaßt.

[0075] Die vorliegende Erfindung stellt ferner ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe von humanem Papillomavirus in einem Tier, wie einem Säugetier (z.B. einem Menschen), bereit, welches das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) an das Tier umfaßt.

[0076] Die vorliegende Erfindung stellt ferner ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe von HIV in einem Tier, wie einem Säugetier (z.B. einem Menschen), bereit, welches das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) an das Tier umfaßt.

[0077] Die vorliegende Erfindung stellt ebenfalls die Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe einer viralen Infektion in einem Tier, wie einem Säugetier (z.B. einem Menschen), bereit, insbesondere einer viralen Herpes-Infektion; die Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Zuständen oder von Krankheit, die mit einer viralen Herpes-Infektion verbunden sind; und die Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Hepatitis B- oder Hepatitis C-Viren, humanem Papillomavirus und HIV. Insbesondere stellt die vorliegende Erfindung ebenfalls die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von chronischem Müdigkeitssyndrom oder multipler Sklerose bereit. In einer Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von kardiovaskulärer Krankheit, wie Restenose und Atherosklerose, bereit.

[0078] Die Verbindungen der Formel (I) werden zweckmäßig in Form pharmazeutischer Zusammensetzungen verabreicht. Solche Zusammensetzungen können zweckmäßig zur Verwendung in jeder herkömmlichen Weise im Gemisch mit einem oder mehreren physiologisch akzeptablen Trägern oder Verdünnungsmitteln angeboten werden.

[0079] Obwohl es möglich ist, daß Verbindungen der vorliegenden Erfindung therapeutisch als Rohchemikalie verabreicht werden, ist es bevorzugt, den aktiven Bestandteil als pharmazeutische Formulierung anzubieten. Der Träger (die Träger) muß "akzeptabel" in dem Sinne sein, daß er mit den anderen Bestandteilen der Formulierung kompatibel und nicht nachteilig für den Empfänger ist.

[0080] Entsprechend sieht die vorliegende Erfindung ferner eine pharmazeutische Zusammensetzung oder Formulierung vor, die eine Verbindung der Formel (I) mit einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Trägern und gegebenenfalls anderen therapeutischen und/oder prophylaktischen Bestandteilen umfaßt.

[0081] Die Formulierungen schließen diejenigen ein, die zur oralen, parenteralen (einschließlich subkutanen, z.B. durch Injektion oder durch Depottablette, intradermalen, intrathekalen, intramuskulären, z.B. durch Depot, und intravenösen), rektalen und topischen (einschließlich dermalen, bukkalen und sublingualen) Verabreichung geeignet sind, obwohl der am meisten geeignete Weg z.B. vom Zustand, Alter und der Störung des Empfängers sowie der behandelten viralen Infektion oder Krankheit abhängen kann. Die Formulierungen können zweckmäßig in Einheitsarzneiform angeboten werden und können durch jedes der allgemein auf dem Gebiet der Pharmazie bekannten Verfahren hergestellt werden. Alle Verfahren schließen den Schritt des Inverbindungsbringens der Verbindung(en) ("aktiver Bestandteil") mit dem Träger ein, der einen oder mehrere Nebenbestandteile darstellt. Allgemein werden die Formulierungen durch gleichförmiges und inniges Inverbindungsbringen des aktiven Bestandteils mit flüssigen Trägern oder feinverteilten festen Trägern oder beiden und, falls erforderlich, anschließendes Formen des Produkts zur gewünschten Formulierung hergestellt.

[0082] Zur oralen Verabreichung geeignete Formulierungen können als diskrete Einheiten angeboten werden, wie Kapseln, Kachets oder Tabletten (z.B. kaubare Tabletten, insbesondere zur pädiatrischen Verabreichung), die jeweils eine vorher festgelegte Menge des aktiven Bestandteils enthalten; als Pulver oder Granalien; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen Flüssigkeit oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als flüssige Öl-in-Wasser-Emulsion oder flüssige Wasser-in-Öl-Emulsion. Der aktive Bestandteil kann ebenfalls als

Bolus, Elektuarium oder Paste angeboten werden.

[0083] Eine Tablette kann durch Verpressen oder Formen hergestellt werden, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Nebenbestandteilen. Verpreßte Tabletten können durch Verpressen, in einer geeigneten Maschine, des aktiven Bestandteils in freifließender Form, wie als Pulver oder Granalien, gegebenenfalls vermischt mit anderen herkömmlichen Exzipienten, wie Bindemitteln (z.B. Sirup, Gummi arabicum, Gelatine, Sorbit, Tragantgummi, Schleim von Stärke oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffen (z.B. Lactose, Zucker, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Calciumphosphat oder Sorbit), Schmiermitteln (z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talcum, Polyethylenglykol oder Kieselerde), Sprengmitteln (z.B. Kartoffelstärke oder Natriumstärkeglykolat) oder Benetzungsmitteln, wie Natriumlaurylsulfat, hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen, in einer geeigneten Maschine, einer Mischung der mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel angefeuchteten gepulverten Verbindung hergestellt werden. Die Tabletten können gegebenenfalls überzogen oder gekerbt werden und können so formuliert werden, um eine langsame oder kontrollierte Freisetzung des aktiven Bestandteils darin bereitzustellen. Die Tabletten können gemäß allgemein fachbekannten Verfahren überzogen werden.

[0084] Alternativ können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in orale flüssige Zubereitungen eingefügt werden, wie z.B. wäßrige oder ölige Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupe oder Elixiere. Außerdem können Formulierungen, die diese Verbindungen enthalten, als trockenes Produkt zur Herrichtung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger vor der Verwendung angeboten werden. Solche flüssigen Zubereitungen können herkömmliche Additive enthalten, wie Suspendermittel, wie Sorbitsirup, Methylcellulose, Glucose/Zuckersirup, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel oder hydrierte eßbare Fette; Emulgatoren, wie Lecithin, Sorbitanmonooleat oder Gummi arabicum; nicht-wäßrige Träger (die eßbare Öle einschließen können), wie Mandelöl, fraktioniertes Kokosöl, ölige Ester, Propylenglykol oder Ethylalkohol; und Konservierungsmittel, wie Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoate oder Sorbinsäure. Solche Zubereitungen können ebenfalls als Suppositorien formuliert werden, die z.B. herkömmliche Suppositorienbasen, wie Kakaobutter oder andere Glyceride, enthalten.

[0085] Formulierungen zur parenteralen Verabreichung schließen wäßrige und nicht-wäßrige sterile Injektionslösungen ein, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und gelöste Stoffe enthalten können, die die Formulierung isotonisch zum Blut des beabsichtigten Empfängers machen; und wäßrige und nicht-wäßrige sterile Suspensionen, die Suspendermittel und Verdickungsmittel einschließen können.

[0086] Die Formulierungen können in Einheitsdosis- oder Mehrfachdosisbehältern angeboten werden, z.B. in versiegelten Ampullen und Fläschchen, und können in einem gefriergetrockneten (lyophilisierten) Zustand gelagert werden, der nur die Zugabe eines sterilen flüssigen Trägers, z.B. Wasser zur Injektion, unmittelbar vor der Verwendung erfordert. Unvorbereitete Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granalien und Tabletten der zuvor beschriebenen Art hergestellt werden.

[0087] Formulierungen zur rektalen Verabreichung können als Suppositorium mit den gewöhnlichen Trägern, wie Kakaobutter, Hartfett oder Polyethylenglykol, angeboten werden.

[0088] Formulierungen zur topischen Verabreichung in den Mund, z.B. bukkal oder sublingual, schließen Lutschtabletten ein, die den aktiven Bestandteil in einer aromatisierten Basis umfassen, wie Saccharose und Gummi arabicum oder Tragantgummi, und Pastillen, die den aktiven Bestandteil in einer Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

[0089] Die Verbindungen können ebenfalls als Depotzubereitungen formuliert werden. Solche langwirkenden Formulierungen können durch Implantation (z.B. subkutan oder intramuskulär) oder durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden. So können die Verbindungen z.B. mit geeigneten polymeren oder hydrophoben Stoffen (z.B. als Emulsion in einem akzeptablen Öl) oder Ionenaustauscherharzen oder als schwachlösliche Derivate, z.B. als schwachlösliches Salz, formuliert werden.

[0090] Zusätzlich zu den oben besonders genannten Bestandteilen können die Formulierungen andere Mittel einschließen, die auf diesem Gebiet in bezug auf den fraglichen Formulierungstyp herkömmlich sind, z.B. können diejenigen, die zur oralen Verabreichung geeignet sind, Geschmacksmittel einschließen.

[0091] Man wird einsehen, daß die Menge einer Verbindung der Erfindung, die zur Verwendung in der Behandlung erforderlich ist, mit der Natur des behandelten Zustandes und dem Alter und Zustand des Patienten variieren wird und letztlich in der Verantwortung des behandelnden Arztes oder Tierarztes liegen wird. Allge-

mein jedoch werden Dosen, die für die Behandlung eines erwachsenen Menschen eingesetzt werden, typischerweise im Bereich von 0,02–5000 mg pro Tag sein, bevorzugt 100–1500 mg pro Tag. Die gewünschte Dosis kann in einer Einzeldosis oder als verteilte Dosen angeboten werden, die in geeigneten Intervallen verabreicht werden, z.B. als zwei, drei, vier oder mehr Unterdosen pro Tag. Die erfindungsgemäßen Formulierungen können zwischen 0,1 und 99% des aktiven Bestandteils enthalten, zweckmäßig von 30 bis 95% für Tabletten und Kapseln und 3 bis 50% für flüssige Zubereitungen.

[0092] Die Verbindung der Formel (I) zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung kann in Kombination mit anderen Therapeutika verwendet werden, z.B. nicht-nukleotidischen reversen Transkriptaseinhibitoren, nukleosidischen reversen Transkriptaseinhibitoren, Proteaseinhibitoren und/oder anderen antiviralen Mitteln. Die Erfindung stellt somit in einem weiteren Aspekt die Verwendung einer Kombination, die eine Verbindung der Formel (I) mit einem weiteren Therapeutikum umfaßt, in der Behandlung von viralen Infektionen bereit. Besondere antivirale Mittel, die mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung kombiniert werden können, schließen Aciclovir, Valaciclovir, Famcyclovir, Gancyclovir, Docosanol, Miribavir, Amprenavir, Lamivudin, Zidovudin und Abacavir ein. Bevorzugte antivirale Mittel zur Kombination mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen Aciclovir und Valaciclovir ein. Somit stellt die vorliegende Erfindung in einem weiteren Aspekt eine Kombination bereit, die eine Verbindung der Formel (I) und ein antiviraless Mittel umfaßt, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Aciclovir und Valaciclovir besteht; die Verwendung einer solchen Kombination in der Behandlung von viralen Infektionen und in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung viraler Infektionen und ein Verfahren zur Behandlung viraler Infektionen, welches das Verabreichen einer Verbindung der Formel (I) und eines antiviralen Mittels umfaßt, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Aciclovir und Valaciclovir besteht.

[0093] Wenn die Verbindungen der Formel (I) in Kombination mit anderen Therapeutika verwendet werden, können die Verbindungen entweder sequentiell oder simultan auf jedem zweckmäßigen Weg verabreicht werden.

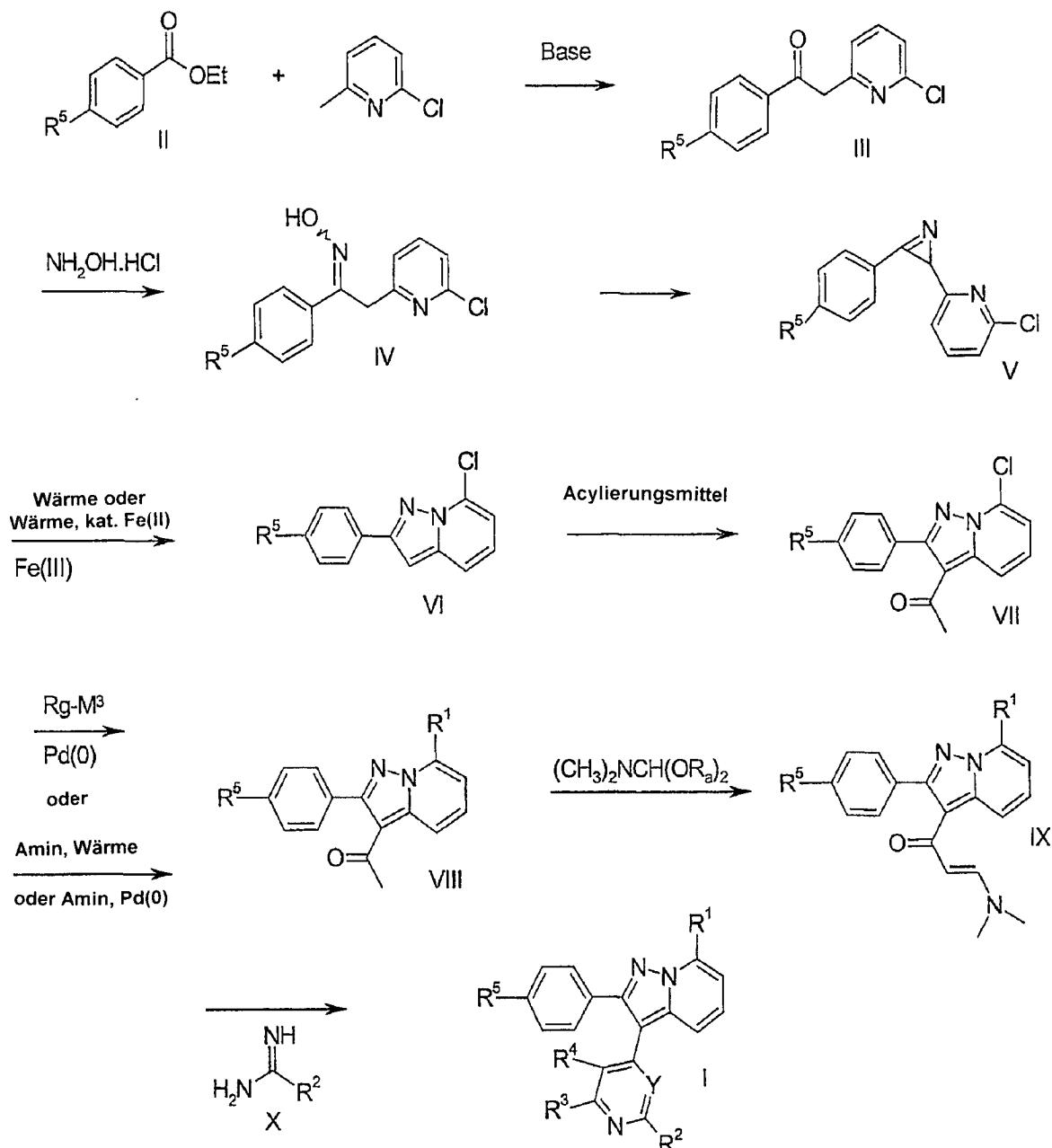
[0094] Die oben bezeichneten Kombinationen können zweckmäßig zur Verwendung in Form einer pharmazeutischen Formulierung angeboten werden, und somit umfassen pharmazeutische Formulierungen, die eine Kombination wie oben definiert umfassen, gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Verdünnungsstoff, einen weiteren Aspekt der Erfindung. Die individuellen Komponenten solcher Kombinationen können entweder sequentiell oder simultan in separaten oder kombinierten pharmazeutischen Formulierungen verabreicht werden.

[0095] Bei Kombination der gleichen Formulierung wird man einsehen, daß die zwei Verbindungen stabil und kompatibel miteinander und mit den anderen Komponenten der Formulierung sein müssen und zur Verabreichung formuliert werden können. Bei getrennter Formulierung können sie in jeder zweckmäßigen Formulierung bereitgestellt werden, in einer solchen Weise, wie sie für solche Verbindungen fachbekannt ist.

[0096] Wenn eine Verbindung der Formel (I) in Kombination mit einem zweiten Therapeutikum verwendet wird, das gegen die virale Infektion aktiv ist, kann sich die Dosis jeder Verbindung von derjenigen unterscheiden, wenn die Verbindung allein verwendet wird. Angemessene Dosen werden für die Fachleute leicht ersichtlich sein.

[0097] Verbindungen der Formel (I), worin Y N ist, R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -OAy, -S(O)_nR⁷, -S(O)_nAy, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -O(CH₂)_mHet besteht; und R³ und R⁴ H sind, können zweckmäßig durch das allgemeine, nachfolgend in Schema 1 umrissene Verfahren hergestellt werden.

Schema 1



worin: R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, -NR⁷R⁸, Ay, -NR⁷Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -NH(CH₂)_nAy besteht;

R⁷ und R⁸ jeweils gleich oder verschieden sind und unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, Alkylhydroxy, Amin, Alkylamin, Alkylcarboxy, Alkylcarboxamid, Alkylalkoxycarbonyl, Alkylthioamid, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamid, Alkylether, -(CH₂)_n-Cycloalkyl, -(CH₂)_nNHCOR⁹ und -(CH₂)_mSO₂NHCOR⁹ besteht;

I 1–6 ist;

m 0–6 ist;

R⁹ H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkylhydroxy, Amin, Alkylamin, Alkoxy carboxy oder Alkylether ist;

Ay Aryl ist;

Het eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische oder Heteroaryl-Gruppe ist;

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -OAy, -S(O)_nR⁷, -S(O)_nAy, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -O(CH₂)_mHet besteht;

n 0, 1 oder 2 ist;

R¹⁰ Alkyl oder Alkenyl ist;

Y N ist;

R³ und R⁴ beide H sind;

R^5 Halogen ist;

Rg Ay oder Het wie oben definiert ist;

M^3 $B(OH)_2$, $B(ORa)_2$, $B(Ra)_2$, $Sn(Ra)_3$, Zn-Halogenid, Zn-Ra oder Mg-Halogenid ist;

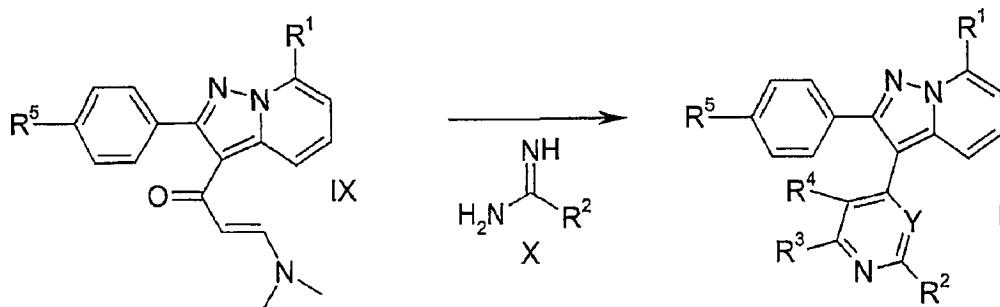
Ra Alkyl oder Cycloalkyl ist; und

Halogenid Halogen ist.

[0098] Allgemein umfaßt das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), worin Y N ist, R^2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-OAy$, $-S(O)_nR^7$, $-S(O)_nAy$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, Ay, Het, $-NH(CH_2)_m$ Het und $-O(CH_2)_m$ Het besteht; und R^3 und R^4 H sind (wobei alle Formeln und alle anderen Variablen oben im Zusammenhang mit Schema 1 definiert wurden), die folgenden Schritte:

- (a) Umsetzen von 2-Chlor-6-picolin mit einem Benzoylierungsmittel der Formel (II) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (III);
- (b) Umsetzen der Verbindung der Formel (III) mit einer Hydroxylamin-Quelle zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IV);
- (c) Umsetzen der Verbindung der Formel (IV) mit einem Acylierungs- oder Sulfonylierungsmittel zur Herstellung einer Verbindung der Formel (V);
- (d) Umlagern der Verbindung der Formel (V) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (VI);
- (e) Acylieren der Verbindung der Formel (VI) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (VII);
- (f) entweder:
 - (1) Austauschen des C-7-Halogens der Verbindung der Formel (VII) gegen ein Amin; oder
 - (2) Kuppeln der Verbindung der Formel (VII) mit einer Metallverbindung der Formel Rg-M³ zur Herstellung einer Verbindung der Formel (VIII);
- (g) Umsetzen der Verbindung der (VIII) mit einem Dimethylformamiddialkylacetal der Formel $(CH_3)_2NCH(ORa)_2$ zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IX); und
- (h) Umsetzen der Verbindung der Formel (IX) mit einer Verbindung der Formel (X) zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I).

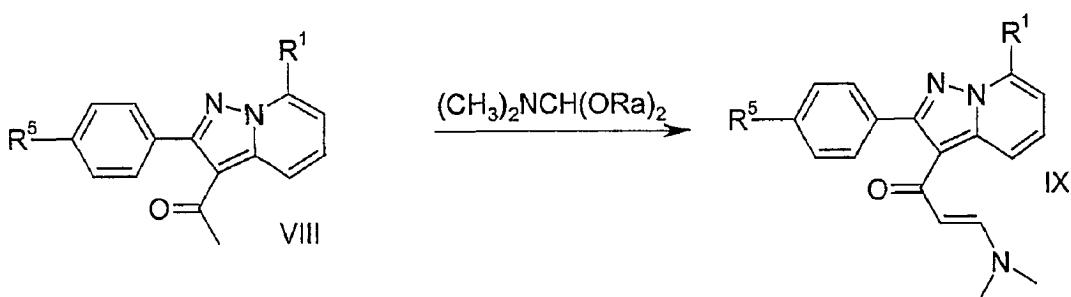
[0099] Insbesondere können Verbindungen der Formel (I), worin Y N ist, R^2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-OAy$, $-S(O)_nR^7$, $-S(O)_nAy$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, Ay, Het, $-NH(CH_2)_m$ Het und $-O(CH_2)_m$ Het besteht; und R^3 und R^4 H sind, durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (IX) mit einer Verbindung der Formel (X) hergestellt werden.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 1 definiert sind.

[0100] Dieses allgemeine Verfahren kann leicht durch Vermischen einer Verbindung der Formel (IX) mit einer Verbindung der Formel (X) in einem geeigneten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base (bevorzugt wenn das Amidin in einer Salzform ist), und Erwärmen der Reaktion auf 50–150°C durchgeführt werden. Typische Lösungsmittel schließen niedere Alkohole ein, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Dimethylformamid oder dgl. Die Base ist typischerweise ein Natriumalkoxid, Kaliumcarbonat oder eine Aminbase wie Triethylamin. In einer Ausführungsform ist das Lösungsmittel Dimethylformamid und die Base ist Kaliumcarbonat oder eine Aminbase wie Triethylamin.

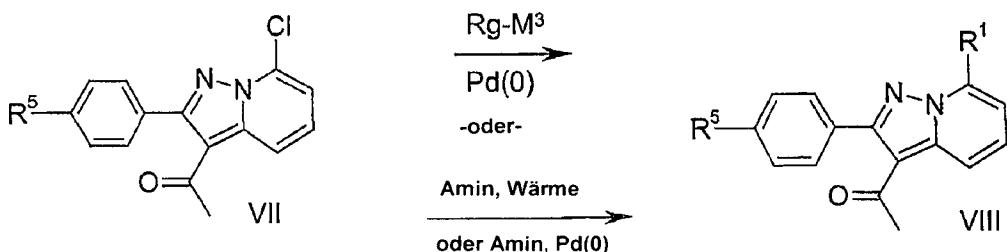
[0101] Verbindungen der Formel (IX) können zweckmäßig durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (VI-II) mit einem Dimethylformamiddialkylacetal hergestellt werden.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 1 definiert sind.

[0102] Typische Dimethylformamiddialkylacetal-Verbindungen zur Verwendung in diesem Verfahren schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Dimethylformamiddimethylacetal und Dimethylformamiddi-tert-butylacetal. Die Reaktion wird durch Vermischen einer Verbindung der Formel (VIII) mit dem Dimethylformamiddialkylacetal durchgeführt, gegebenenfalls unter Erwärmen.

[0103] Verbindungen der Formel (VIII) können durch zwei allgemeine Verfahren hergestellt werden. Gemäß einem Verfahren werden Verbindungen der Formel (VIII) aus Verbindungen der Formel (VII) durch Austausch des C-7-Halogens (Chlor ist in Formel (VII) dargestellt, aber andere Halogene sind ähnlich nützlich) gegen ein Amin-Nukleophil hergestellt.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 1 definiert sind.

[0104] Typischerweise wird der Austausch durch Vermischen der Verbindung der Formel (VII) mit einem Amin-Nukleophil der Formel R^{1a} durchgeführt, worin R^{1a} aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -N(CH₂)_nAy besteht; und gegebenenfalls Erwärmen der Reaktion.

[0105] Die Reaktion kann ebenfalls über eine Anpassung von Verfahren durchgeführt werden, die in der Literatur gefunden werden (Wolfe, J. P., Buchwald, S. L., J. Org. Chem. 2000, 65, 1144), worin eine Verbindung der Formel (VII) mit einem Amin, einer Palladium(0)- oder Nickel(0)-Quelle und einer Base in einem geeigneten Lösung behandelt wird. Geeignete Quellen für Palladium(0) schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Palladium(II)acetat und Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0). Typische Basen zur Verwendung in der Reaktion schließen z.B. Natrium-tert-butoxid und Cäsiumcarbonat ein. Toluol ist ein Beispiel für ein geeignetes Lösungsmittel.

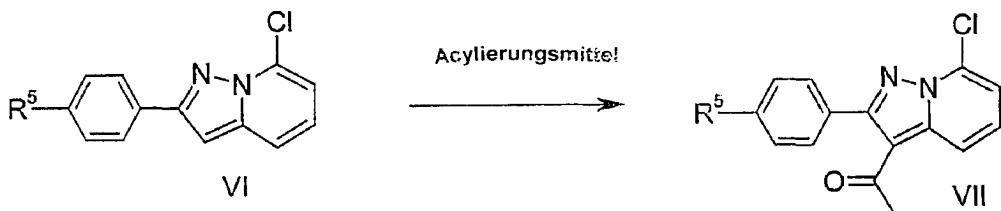
[0106] Gemäß dem zweiten Verfahren werden Verbindungen der Formel (VIII) aus Verbindungen der Formel (VII) durch Kupplung mit Metallverbindungen der Formel $Rg-M^3$ hergestellt, worin Rg Ay oder Het wie oben definiert ist und M^3 $B(OH)_2$, $B(ORa)_2$, $B(Ra)_2$, $Sn(Ra)_3$, Zn-Halogenid, Zn-Ra oder Mg-Halogenid ist, worin Ra Alkyl oder Cycloalkyl ist und Halogenid Halogen ist. Dieses allgemeine Verfahren kann zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Palladium(0)-Katalysators durchgeführt werden, gegebenenfalls unter Erwärmen. Bevorzugt wird die Reaktion durch Umsetzen äquimolarer Mengen einer Verbindung der Formel (VII) mit der Metallverbindung der Formel $Rg-M^3$ oder gegebenenfalls unter Zugabe eines Überschusses der Metallverbindung durchgeführt. Der Palladiumkatalysator ist vorzugsweise mit 1–10 mol-% im Vergleich zur Verbindung der Formel (VII) vorhanden. Palladiumkatalysatoren, die verwendet werden können, können einschließen, aber sind nicht beschränkt auf Tetrakistriphenylphosphin palladium(0), Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) und Bis(diphenylphosphinoferrocen)palladium(II)-dichlorid. Inerte Lösungsmittel zur Verwendung in der Reaktion schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf N,N-Dimethylformamid, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan und 1-Methyl-2-pyrrolidinon.

[0107] Wenn die Metallverbindung der Formel $Rg \cdot M^3$ eine Arylboronsäure oder ein Ester davon oder ein Arylborinat ist, wird die Reaktion zweckmäßiger durch Zugabe einer Base in einem Anteil durchgeführt, der äqui-

valent zu demjenigen oder größer als derjenige der Metallverbindung ist.

[0108] Metallverbindungen der Formel $Rg\text{-}M^3$ können von kommerziellen Quellen erworben oder entweder als diskrete isolierte Verbindungen hergestellt oder in situ durch den Fachleuten bekannte Verfahren erzeugt werden (Suzuki, A., J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147; Stille, J., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508; Snieckus, V., J. Org. Chem. 1995, 60, 292).

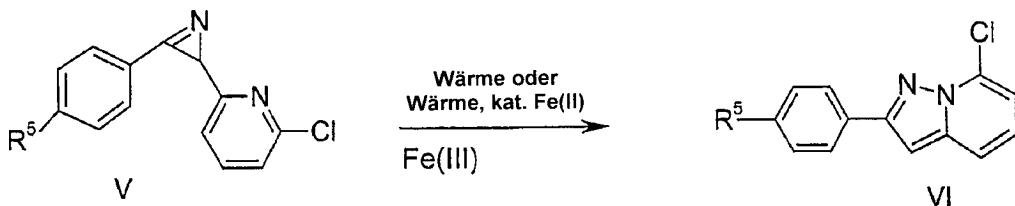
[0109] Verbindungen der Formel (VII) können zweckmäßig aus Verbindungen der Formel (VI) unter Verwendung eines Acylierungsverfahrens hergestellt werden.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 1 definiert sind.

[0110] Typischerweise wird die Acylierung durch Behandeln der Verbindungen der Formel (VI) mit einem Acylierungsmittel durchgeführt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure oder eines Lewis-Säure-Katalysators in einem inerten Lösungsmittel unter optionalem Erwärmen. Typische Acylierungsmittel werden leicht durch die Fachleute bestimmt werden. Ein bevorzugtes Acylierungsmittel ist Essigsäureanhydrid. Lewis-Säure-Katalysatoren sind ebenfalls den Fachleuten bekannt. Ein bevorzugter Lewis-Säure-Katalysator zur Verwendung in dieser Reaktion ist Bortrifluoriddiethyletherat. Ein geeignetes Lösungsmittel ist Toluol.

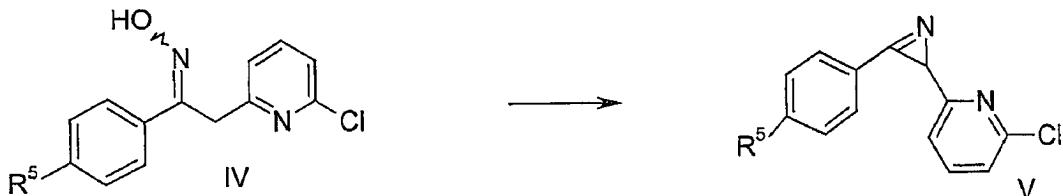
[0111] Verbindungen der Formel (VI) werden zweckmäßig durch Umlagerung einer Azirin-Verbindung der Formel (V) hergestellt.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 1 definiert sind.

[0112] Die Umlagerung der Azirine der Formel (V) kann durch Erwärmen einer Lösung des Azirins der Formel (V) in einem geeigneten Lösungsmittel auf eine Temperatur von ca. 160–200°C erreicht werden. Geeignete inerte Lösungsmittel schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf 1-Methyl-2-pyrrolidinon und 1,2,4-Trichlorbenzol. Ein besonders bevorzugtes Verfahren zur Umlagerung des Azirins der Formel (V) zu Verbindungen der Formel (VI) beinhaltet das Umsetzen der Verbindung der Formel (V) mit Eisen(II)-chlorid ($FeCl_2$) oder Eisen(III)-chlorid ($FeCl_3$). Diese Reaktion erfolgt typischerweise in einem inerten Lösungsmittel unter Erwärmen. Ein bevorzugtes Lösungsmittel für diese Reaktion ist 1,2-Dimethoxyethan und dgl.

[0113] Typischerweise werden die Azirine der Formel (V) aus Oxim-Verbindungen der Formel (IV) durch Behandlung mit Acylierungs- oder Sulfonylierungsmitteln in Gegenwart einer Base hergestellt.

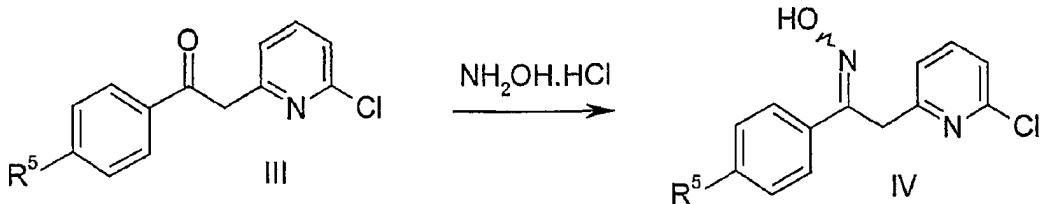


worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 1 definiert sind.

[0114] Typische Acylierungs- oder Sulfonylierungsmittel schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Essigsäureanhydrid, Trifluoressigsäureanhydrid, Methansulfonylchlorid, Toluolsulfonylchlorid und dgl. Typische Basen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Triethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin oder dgl. Die Re-

aktion kann in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt werden, wie z.B. Chloroform, Dichlormethan, Toluol oder dgl.

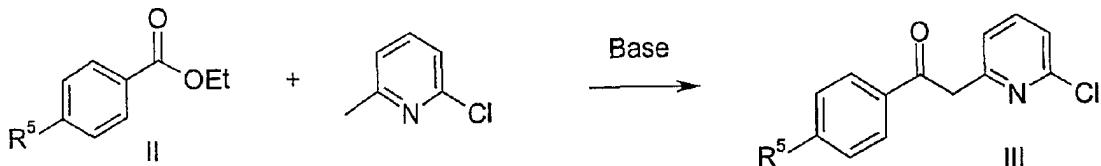
[0115] Die Oxim-Verbindungen der Formel (IV) werden leicht durch Behandeln von Keton-Verbindungen der Formel (III) mit einer Hydroxylamin-Quelle in einem geeigneten Lösungsmittel und gegebenenfalls mit einer Base hergestellt.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 1 definiert sind.

[0116] Bevorzugt ist das Hydroxylamin Hydroxylaminhydrochlorid und die Base ist eine wäßrige Lösung von Natriumhydroxid. Geeignete Lösungsmittel schließen niedere Alkohole ein, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol.

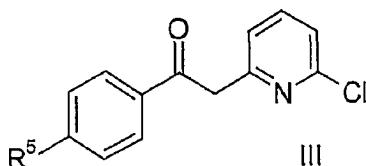
[0117] Die Keton-Verbindungen der Formel (III) können durch Behandlung von 2-Chlor-6-picolin mit einem Benzoylierungsmittel der Formel (II) in Gegenwart einer Base hergestellt werden.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 1 definiert sind.

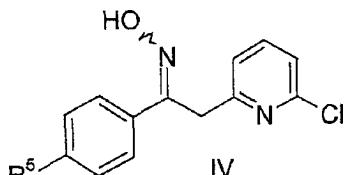
[0118] Bevorzugte Benzoylierungsmittel der Formel (II) schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Benzylester. Ein Beispiel für eine geeignete Base ist Lithiumbis(trimethylsilyl)amid in einem inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran. Ketone wie diejenigen der Formel (III) können leicht unter Verwendung von Verfahren hergestellt werden, die einem Fachmann bekannt sind und/oder in der Literatur beschrieben werden (Cassity, R. P.; Taylor, L. T.; Wolfe, J. F., J. Org. Chem. 1978, 2286).

[0119] Zusätzlich zum vorhergehenden Verfahren zur Herstellung bestimmter Verbindungen der Formel (I) stellt die vorliegende Erfindung ebenfalls bestimmte intermediare Verbindungen zur Verwendung in der Herstellung solcher Verbindungen der Formel (I) gemäß dem vorhergehenden Verfahren bereit. Als einen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (III) bereit:



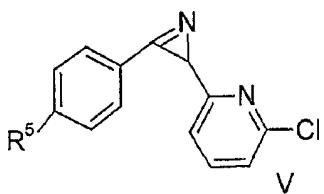
worin R^5 Halogen ist.

[0120] Als einen weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (IV) bereit:



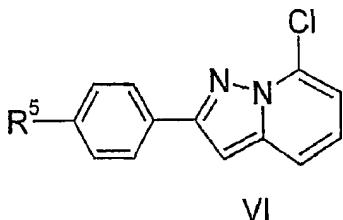
worin R^5 Halogen ist.

[0121] Als einen weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (V) bereit:



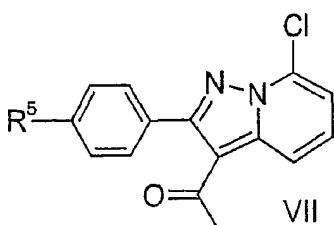
worin R⁵ Halogen ist.

[0122] Als einen weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (VI) bereit:



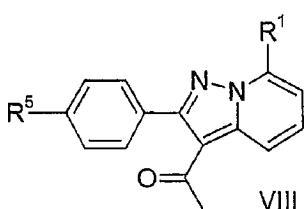
worin R⁵ Halogen ist.

[0123] Als einen weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (VII) bereit:



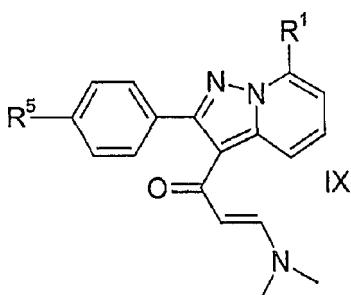
worin R⁵ Halogen ist.

[0124] Als einen weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (VIII) bereit:



worin R¹ und R⁵ wie oben definiert sind.

[0125] Als einen weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (IX) bereit:

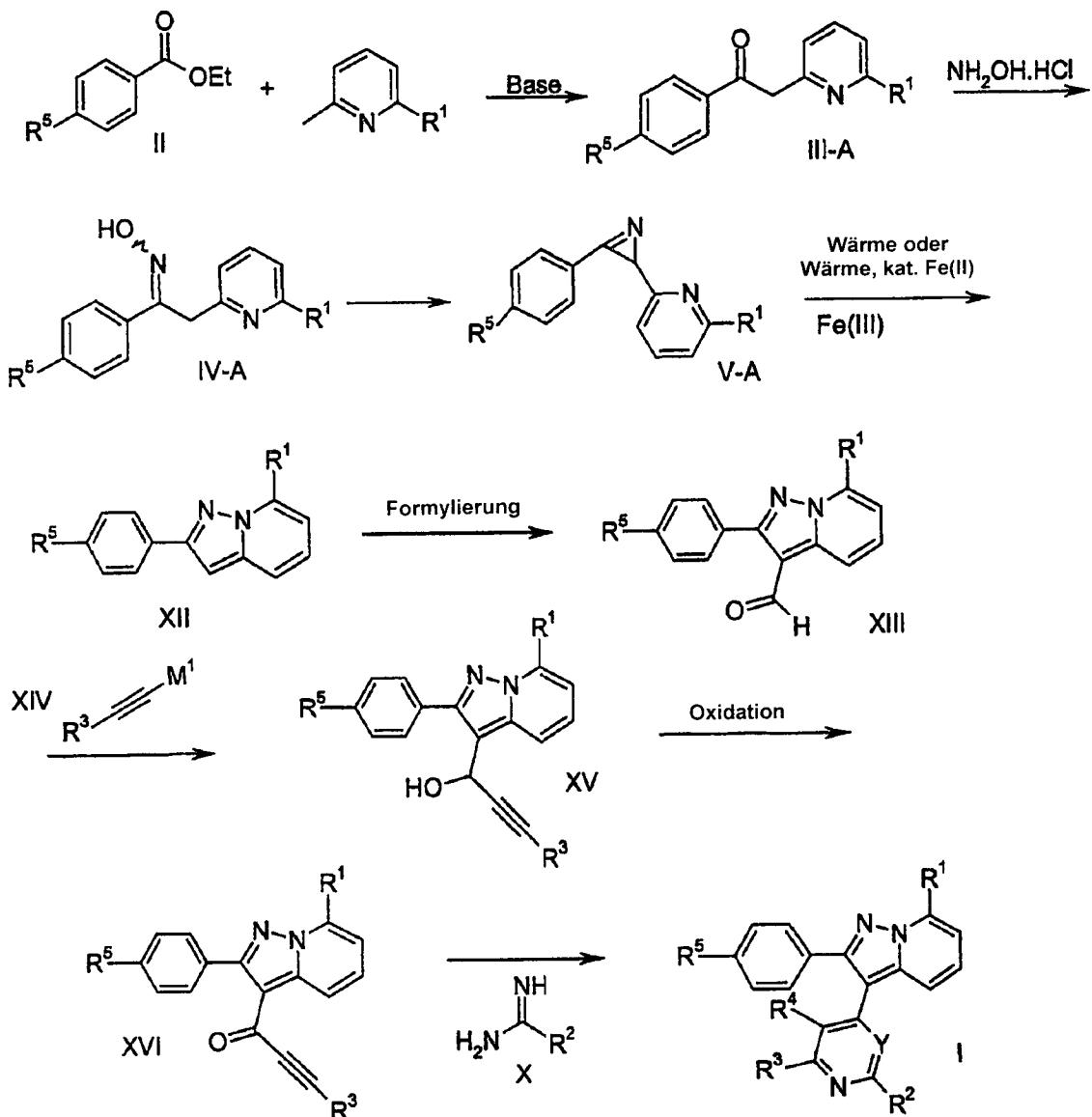


worin R¹ und R⁵ wie oben definiert sind.

[0126] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können Verbindungen der Formel (I), worin Y N ist; R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -OAy, -S(O)_nR⁷, -S(O)_nAy, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -O(CH₂)_mHet besteht; R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Alkylhydroxy, Alkylamin, -NR⁷R⁸, worin R⁷ und R⁸ nicht H sind,

-NR⁷Ay, worin R⁷ nicht H ist, Carboxy, Carboxamid, -SO₂NHR⁹, Het und Ay besteht; und R⁴ H ist, zweckmäßig durch ein allgemeines Verfahren hergestellt werden, das nachfolgend in Schema 2 umrissen wird.

Schema 2



worin:

R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -NH(CH₂)_nAy besteht;

R⁷ und R⁸ jeweils gleich oder verschieden sind und unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, Alkylhydroxy, Amin, Alkylamin, Alkylcarboxy, Alkylcarboxamid, Alkylalkoxycarbonyl, Alkylthioamid, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamid, Alkylether, -(CH₂)_nCycloalkyl, -(CH₂)_nNHCOR⁹ und -(CH₂)_mSO₂NHCOR⁹ besteht;

I 1–6 ist;

m 0–6 ist;

R⁹ H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkylhydroxy, Amin, Alkylamin, Alkoxy carboxy oder Alkylether ist;

Ay Aryl ist;

Het eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe ist;

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -OAy, -S(O)_nR⁷, -S(O)_nAy, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -O(CH₂)_mHet besteht;

R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Alkylhydroxy, Alkylamin, Alkylether, -NR⁷R⁸, worin R⁷ und R⁸ nicht H sind, -NR⁷Ay, worin R⁷ nicht H ist, Carboxy, Carboxamid, -SO₂NHR⁹, Het und Ay besteht;

R⁴ H ist;

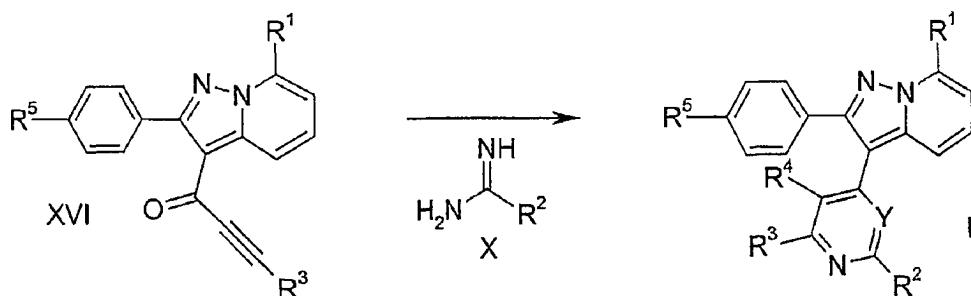
R⁵ Halogen ist; und

M¹ Li, Mg-Halogenid oder Cer-Halogenid ist, worin Halogenid Halogen ist.

[0127] Allgemein umfaßt das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin Y N ist; R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -OAy, -S(O)_nR⁷, -S(O)_nAy, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, Ay, Het und -NH(CH₂)_mHet und -O(CH₂)_mHet besteht; R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Alkylhydroxy, Alkylamin, Alkylether, -NR⁷R⁸, worin R⁷ und R⁸ nicht H sind, -NR⁷Ay, worin R⁷ nicht H ist, Carboxy, Carboxamid, -SO₂NHR⁹, Het und Ay besteht; und R⁴ H ist (wobei alle Formeln und anderen Variablen oben im Zusammenhang mit Schema 2 definiert wurden), die folgenden Schritte:

- (a) Umsetzen eines Picolins mit einem Benzoylierungsmittel der Formel (II) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (III-A);
 - (b) Umsetzen der Verbindung der Formel (III-A) mit einer Hydroxylamin-Quelle zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IV-A);
 - (c) Umsetzen der Verbindung der Formel (IV-A) mit einem Acylierungs- oder Sulfonylierungsmittel zur Herstellung einer Verbindung der Formel (V-A);
 - (d) Umlagern der Verbindung der Formel (V-A) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (XII);
 - (e) Formylieren der Verbindung der Formel (XII) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (XIII);
 - (f) Umsetzen der Verbindung der Formel (XIII) mit einer Verbindung der Formel (XIV) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (XV);
 - (g) Oxidieren der Verbindung der Formel (XV) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (XVI); und
 - (h) Umsetzen einer Verbindung der Formel (XVI) mit einer Verbindung der Formel (X) zu Herstellung der Verbindungen der Formel (I).

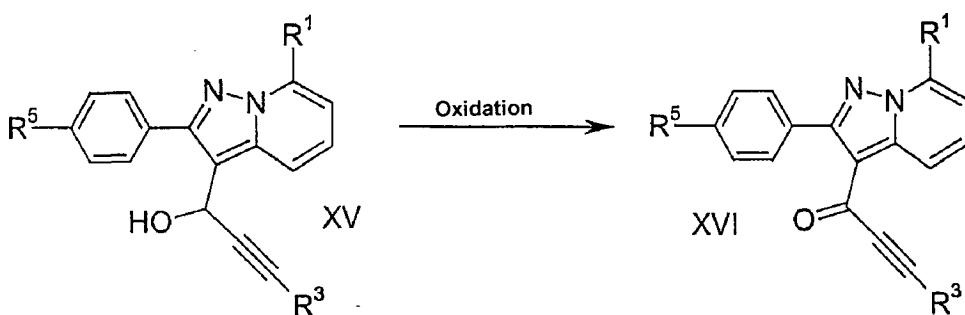
[0128] Insbesondere können Verbindungen der Formel (I), worin Y N ist; R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -OAy, -S(O)_nR⁷, -S(O)_nAy, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -O(CH₂)_mHet besteht; R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Alkylhydroxy, Alkylamin, Alkylether, -NR⁷R⁸, worin R⁷ und R⁸ nicht H sind, -NR⁷Ay, worin R⁷ nicht H ist, Carboxy, Carboxamid, -SO₂NHR⁹, Het und Ay besteht; und R⁴ H ist, durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (XVI) mit einer Verbindung der Formel (X) hergestellt werden.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 2 definiert sind.

[0129] Dieses Verfahren kann leicht durch Vermischen einer Verbindung der Formel (XVI) mit einer Verbindung der Formel (X) in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt werden, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base. Die Reaktion kann auf 50–150°C erwärmt oder bei Umgebungstemperatur durchgeführt werden. Typische Lösungsmittel schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf niedere Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol und dgl. Typische Basen schließen z.B. Natriumalkoxid, Kaliumcarbonat oder eine Aminbase wie Triethylamin ein. In einer anderen Ausführungsform ist das Lösungsmittel N,N-Dimethylformamid und die Base ist Kaliumcarbonat oder eine Aminbase wie Triethylamin.

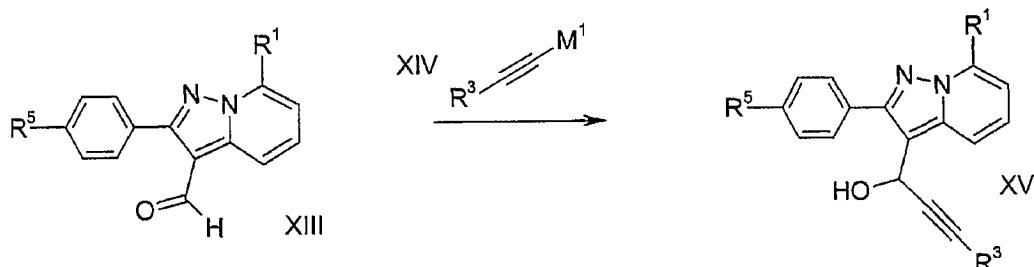
[0130] Verbindungen der Formel (XVI) können zweckmäßig durch Oxidation einer Verbindung der Formel (XV) hergestellt werden.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 2 definiert sind.

[0131] Bevorzugte Oxidationsmittel schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Mangandioxid und dgl. in einem inerten Lösungsmittel. Geeignete inerte Lösungsmittel schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Dichlormethan, Chloroform, N,N-Dimethylformamid, Ether und dgl.

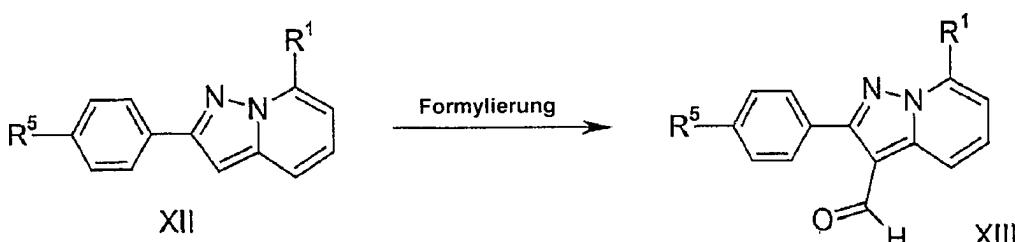
[0132] Verbindungen der Formel (XV) können zweckmäßig durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (XII) mit einer Verbindung der Formel (XIV) hergestellt werden.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 2 definiert sind.

[0133] Bevorzugte Metalle (M^1) in den Verbindungen der Formel (XIV) schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Lithium, Magnesium(II)-halogenide, Cer(III)-halogenide und dgl. Verbindungen der Formel (XIV) können von kommerziellen Quellen erworben oder durch einem Fachmann bekannte Verfahren hergestellt werden.

[0134] Verbindungen der Formel (XIII) können zweckmäßig aus Verbindungen der Formel (XII) durch ein Formylierungsverfahren hergestellt werden.



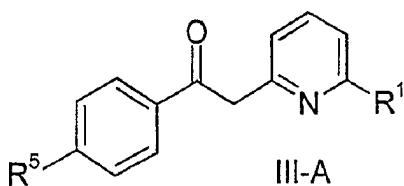
worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 2 definiert sind.

[0135] Typischerweise wird die Formylierung über die Vilsmeier-Haack-Reaktion durchgeführt. Die Vilsmeier-Haack-Reagenzien können von kommerziellen Quellen erworben oder in situ hergestellt werden. Bevorzugte Bedingungen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf das Behandeln von Verbindungen der Formel (XII) mit einer vorgemischten Lösung aus Phosphoroxychlorid in N,N-Dimethylformamid, gegebenenfalls unter Erwärmen der Reaktion auf 50–150°C.

[0136] Die Verbindungen der Formel (XII) werden durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem Verfahren ist, das zur Herstellung von Verbindungen der Formel (VI) im obigen Schema 1 eingesetzt wird.

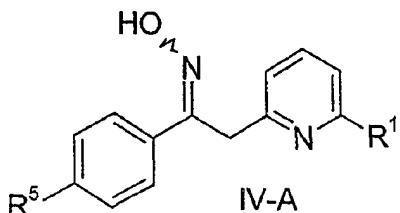
[0137] Zusätzlich zum vorhergehenden Verfahren zur Herstellung bestimmter Verbindungen der Formel (I) stellt die vorliegende Erfindung ebenfalls bestimmte intermediare Verbindungen zur Verwendung in der Herstellung solcher Verbindungen der Formel (I) gemäß dem vorhergehenden Verfahren bereit. Somit stellt die

vorliegende Erfindung als einen Aspekt Verbindungen der Formel (III-A) bereit:



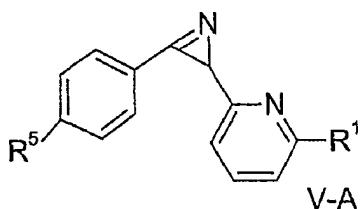
worin R¹ und R⁵ wie oben definiert sind.

[0138] Als einen weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (IV-A) bereit:



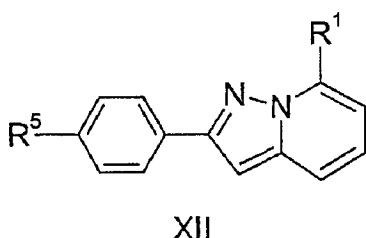
worin R¹ und R⁵ wie oben definiert sind.

[0139] Als einen weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (V-A) bereit:



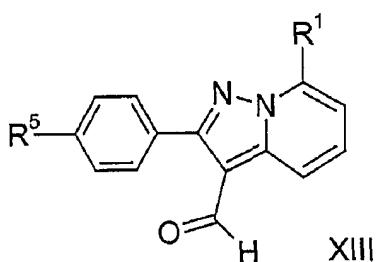
worin R¹ und R⁵ wie oben definiert sind.

[0140] Als einen weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (XII) bereit:



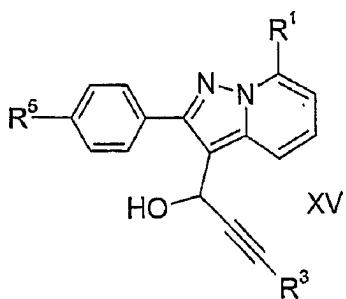
worin R¹ und R⁵ wie oben definiert sind.

[0141] In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (XIII) bereit:



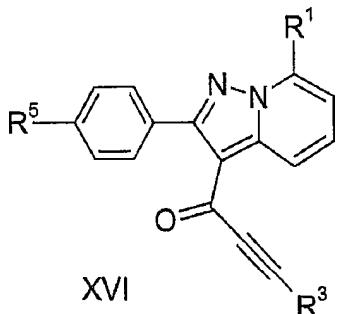
worin R¹ und R⁵ wie oben definiert sind.

[0142] In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (XV) bereit:



worin R¹, R³ und R⁵ wie oben definiert sind.

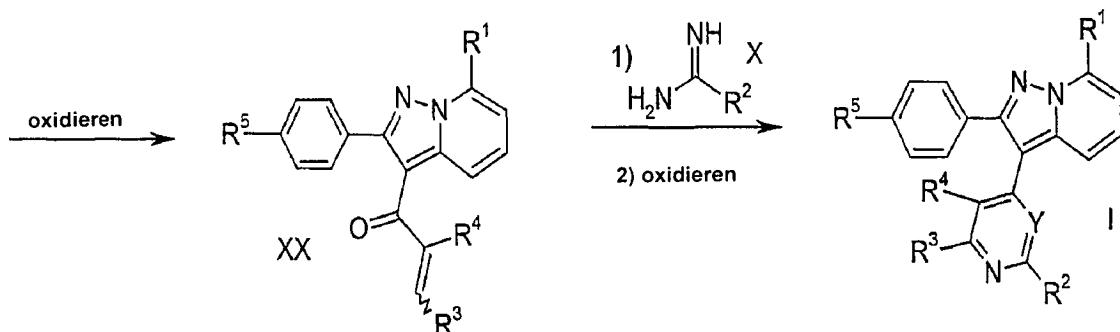
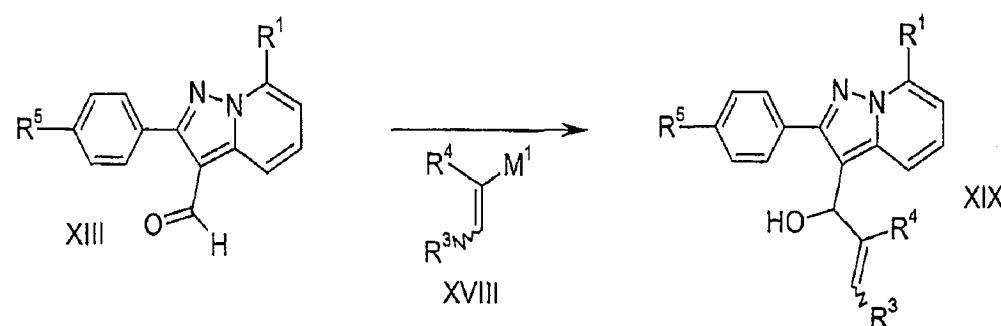
[0143] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (XVI) bereit:



worin R¹, R³ und R⁵ wie oben definiert sind.

[0144] Verbindungen der Formel (I), worin Y N ist und R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -OAy, -S(O)_nR⁷, -S(O)_nAy, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -O(CH₂)_mHet besteht, können zweckmäßig durch das im nachfolgenden Schema 3 umrissene allgemeine Verfahren hergestellt werden.

Schema 3



worin:

R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, -NR⁷R⁸, Ay, -NR⁷Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -NH(CH₂)Ay

besteht;

R^7 und R^8 jeweils gleich oder verschieden sind und unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, Alkylhydroxy, Amin, Alkylamin, Alkylcarboxy, Alkylcarboxamid, Alkylalkoxycarbonyl, Alkylthioamid, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamid, Alkylether, $-(CH_2)_m$ -Cycloalkyl, $-(CH_2)_m$ NHCOR⁹ und $-(CH_2)_mSO_2NHCOR^9$ besteht;

I 1–6 ist;

m 0–6 ist;

R^9 H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkylhydroxy, Amin, Alkylamin, AlkoxyCarboxy oder Alkylether ist;

Ay Aryl ist;

Het eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische oder Heteroaryl-Gruppe ist;

R^2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -OAy, -S(O)_nR⁷, -S(O)_nAy, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -O(CH₂)_mHet besteht;

n 0, 1 oder 2 ist; R¹⁰ Alkyl oder Alkenyl ist; Y N oder CH ist; R³ und R⁴ jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkylhydroxy, Alkylamin, Alkylether, -OR⁷, -OAy, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, Carboxy, Carboxamid, -SO₂NHR⁹, Het und Ay besteht;

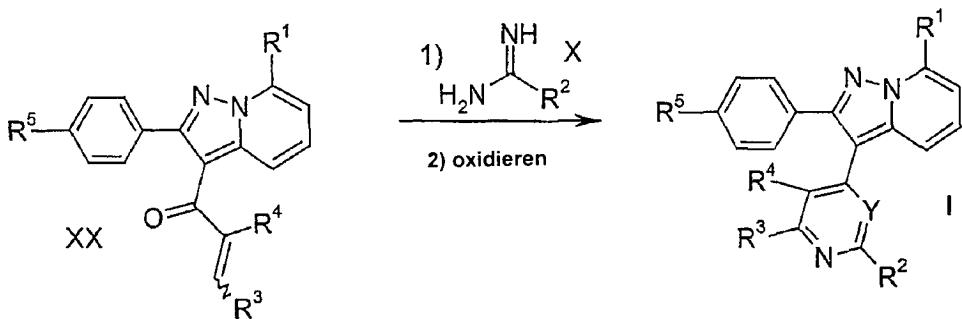
R⁵ Halogen ist; und

M¹ Li, Mg-Halogenid oder Cer-Halogenid ist, worin Halogenid Halogen ist.

[0145] Allgemein umfaßt das Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der Formel (I), worin Y N ist und R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -OAy, -S(O)_nR⁷, -S(O)_nAy, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -O(CH₂)_mHet besteht (wobei alle Formeln und alle anderen Variablen oben im Zusammenhang mit Schema 3 definiert wurden), die folgenden Schritte:

- Umsetzen einer Verbindung der Formel (XIII) mit einer Verbindung der Formel (XVIII) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (XIX);
- Oxidieren der Verbindung der Formel (XIX) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (XX); und
- Umsetzen einer Verbindung der Formel (XX) mit einer Verbindung der Formel (X), gefolgt von oxidativer Aromatisierung zur Herstellung der Verbindung der Formel (I).

[0146] Insbesondere können Verbindungen der Formel (I), worin Y N ist und R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -OAy, -S(O)_nR⁷, -S(O)_nAy, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -O(CH₂)_mHet besteht, durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (XX) mit einer Verbindung der Formel (X) gefolgt von oxidativer Aromatisierung hergestellt werden.

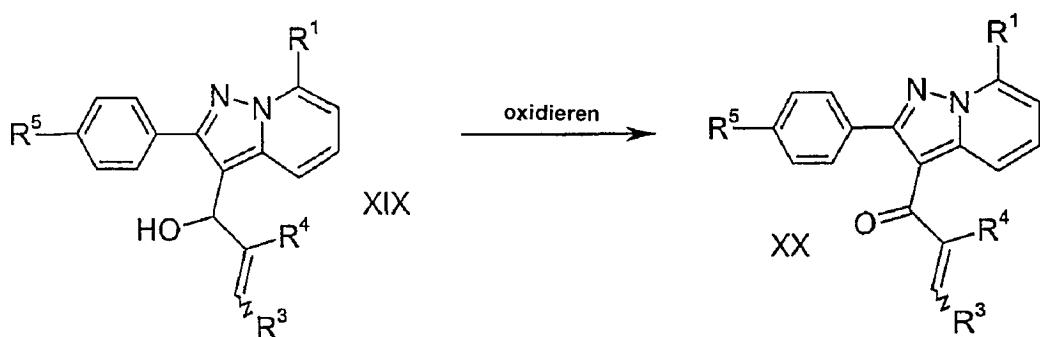


worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 3 definiert sind. Die Kondensation wird zweckmäßig durch Behandeln der Verbindung der Formel (XX) mit einer Verbindung der Formel (X) in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base. Die Reaktion kann auf 50–150°C erwärmt oder bei Umgebungstemperatur durchgeführt werden.

[0147] Geeignete inerte Lösungsmittel schließen niedere Alkohole ein, wie z.B. Methanol, Ethanol, Isopropanol und dgl. Die Base ist typischerweise Natriumalkoxid, Kaliumcarbonat oder eine Aminbase wie Triethylamin. In einer anderen Ausführungsform ist das Lösungsmittel N,N-Dimethylformamid und die Base ist Kaliumcarbonat oder eine Aminbase wie Triethylamin. Die Reaktion erzeugt eine Dihydropyrimidin-Zwischenstufe.

[0148] Bevorzugt kann die Dihydropyrimidin-Zwischenstufe im gleichen Reaktionsgefäß zu einer Verbindung der Formel (I) durch Zugabe eines Oxidationsmittels oxidiert werden. Bevorzugt ist das Oxidationsmittel Sauerstoff (O_2), Palladium auf Kohlenstoff, 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon oder dgl.

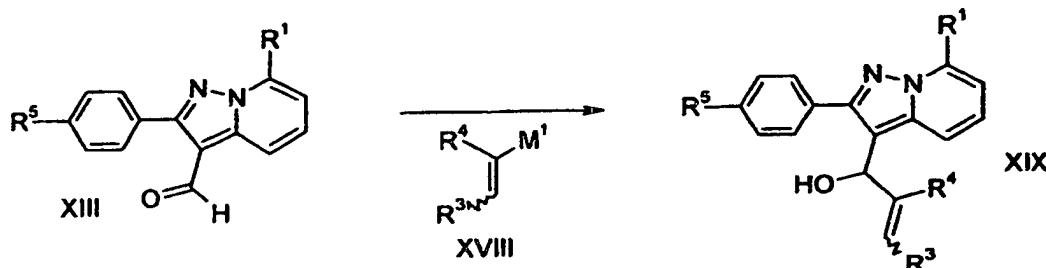
[0149] Verbindungen der Formel (XX) können zweckmäßig durch Oxidation von Verbindungen der Formel (XIX) hergestellt werden.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 2 definiert sind.

[0150] Bevorzugte Oxidationsmittel zur Oxidation von Verbindungen der Formel (XIX) schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Mangandioxid und dgl. Die Oxidation wird typischerweise in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt, wie z.B. Dichlormethan, Chloroform, N,N-Dimethylformamid, Ether oder dgl.

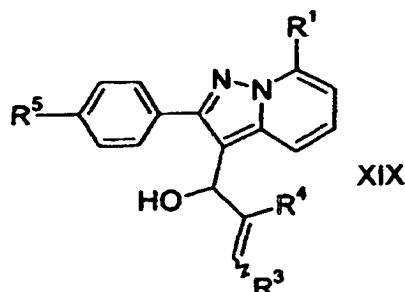
[0151] Verbindungen der Formel (XIX) können zweckmäßig durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (XIII) mit einer Verbindung der Formel (XVIII) hergestellt werden.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 2 definiert sind.

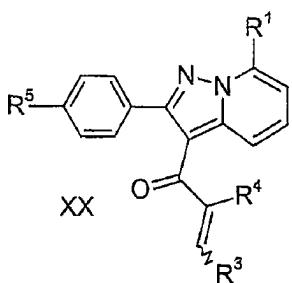
[0152] Verbindungen der Formel (XVIII) können von kommerziellen Quellen erworben oder durch einem Fachmann bekannte Verfahren hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel (XIII) können unter Verwendung der im Zusammenhang mit dem obigen Schema 2 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

[0153] Zusätzlich zum vorhergehenden Verfahren zur Herstellung bestimmter Verbindungen der Formel (I) stellt die vorliegende Erfindung ebenfalls bestimmte intermediäre Verbindungen zur Verwendung in der Herstellung solcher Verbindungen der Formel (I) gemäß dem vorhergehenden Verfahren bereit. Somit stellt die vorliegende Erfindung als einen Aspekt Verbindungen der Formel (XIX) bereit:



worin alle Variablen wie oben definiert sind.

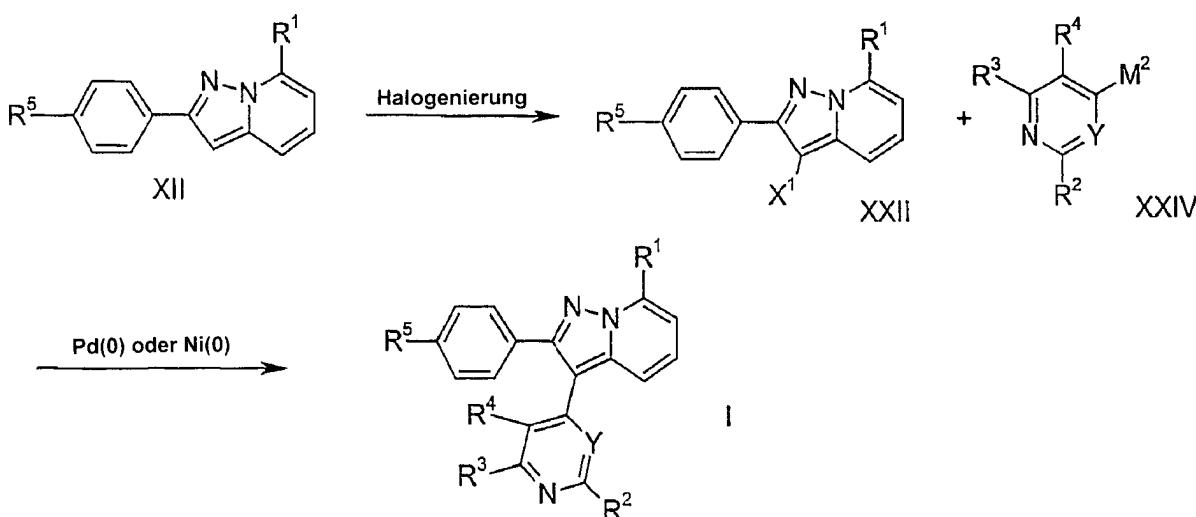
[0154] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (XX) bereit:



worin alle Variablen wie oben definiert sind.

[0155] Verbindungen der Formel (I), worin Y CH oder N ist, können zweckmäßig durch das nachfolgend in Schema 4 umrissene allgemeine Verfahren hergestellt werden.

Schema 4



worin:

R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, -NR⁷R⁸, Ay, -NR⁷Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -NH(CH₂)_nAy besteht;

R⁷ und R⁸ jeweils gleich oder verschieden sind und unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, Alkylhydroxy, Amin, Alkylamin, Alkylcarboxy, Alkylcarboxamid, Alkyl-alkoxycarbonyl, Alkylthioamid, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamid, Alkylether, -(CH₂)₁-Cycloalkyl, -(CH₂)_nNHCOR⁹ und -(CH₂)_mSO₂NHCOR⁹ besteht;

| 1-6 ist:

m 0-6 ist:

R⁹ H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkylhydroxy, Amin, Alkylamin, Alkoxycarboxy oder Alkylether ist;

Av Arvl ist:

Het eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische oder Heteroaryl-Gruppe ist:

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -OAv, -S(O)R⁷, -S(O)Av, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Av, Av, Het, -NH(CH₂)_nHet und -O(CH₂)_nHet besteht:

n 0, 1 oder 2 ist:

R¹⁰ Alkyl oder Alkenyl ist:

Y N oder CH ist:

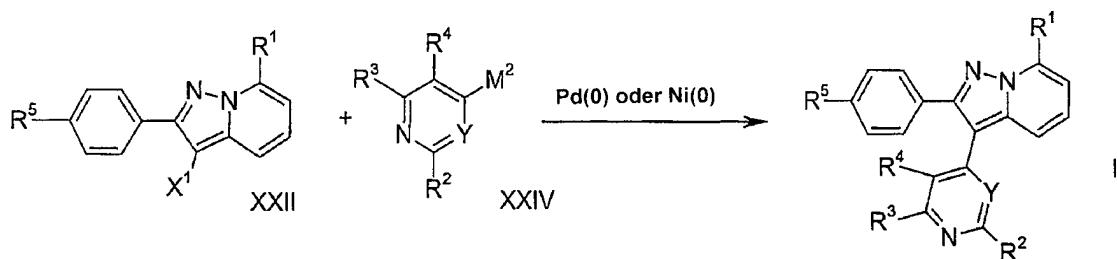
R^3 und R^4 jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkylhydroxy, Alkylamin, Alkylether, -OR⁷, -OAy, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, Carboxy, Carboxamid, -SO₂NHR⁹, Het und Ay besteht; R⁵ Halogen ist:

X^1 Chlor, Brom oder Iod ist; und M^2 - $B(OH)_2$, - $B(ORa)_2$, - $B(Ra)_2$, - $Sn(Ra)_3$, Zn-Halogenid, ZnRa oder Mg-Halogenid ist, worin Ra Alkyl oder Cycloalkyl ist und Halogenid Halogen ist.

- 156]** Allgemein umfaßt das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) (wobei alle Formeln und Variablen oben im Zusammenhang mit Schema 4 definiert wurden) die folgenden Schritte:
a) Halogenieren einer Verbindung der Formel (XII) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (XXII); und

Verbindung der Formel (I).

[0157] Insbesondere können Verbindungen der Formel (I) durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (XXII) mit einer Verbindung der Formel (XXIV) hergestellt werden.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 4 definiert sind.

[0158] Die Reaktion kann in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Palladium(0)- oder Nickel(0)-Katalysators durchgeführt werden. Die Reaktion kann gegebenenfalls auf ca. 50–150°C erwärmt werden. Bevorzugt wird die Reaktion durch Umsetzen äquimolarer Mengen einer Verbindung der Formel (XXII) mit einer Het-Metall-Verbindung der Formel (XXIV) durchgeführt, aber die Reaktion kann ebenfalls in Gegenwart eines Überschusses der Verbindung der Formel (XXIV) durchgeführt werden. Der Palladium- oder Nickel-Katalysator ist bevorzugt mit 1–10 mol-% im Vergleich zur Verbindung der Formel (XXII) vorhanden. Beispiele für geeignete Palladium-Katalysatoren schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) und Bis(diphenylphosphinoferrocen)palladium(II)-dichlorid. Geeignete Lösungsmittel schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf N,N-Dimethylformamid, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan und 1-Methyl-2-pyrrolidinon. Wenn die Het-Metall-Verbindung der Formel (XXIV) eine Arylboronsäure oder ein Ester davon oder ein Arylborinat ist, wird die Reaktion besonders zweckmäßig durch Zugeben einer Base in einem Anteil durchgeführt, der äquivalent zu demjenigen oder größer als derjenige der Verbindung der Formel (XXIV) ist. Het-Metall-Verbindungen der Formel (XXIV) können von kommerziellen Quellen erhalten oder entweder als diskrete isolierte Verbindungen hergestellt oder *in situ* unter Verwendung von einem Fachmann bekannten Verfahren erzeugt werden (Suzuki, A., J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147; Stille, J., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508; Snieckus, V., J. Org. Chem. 1995, 60, 292).

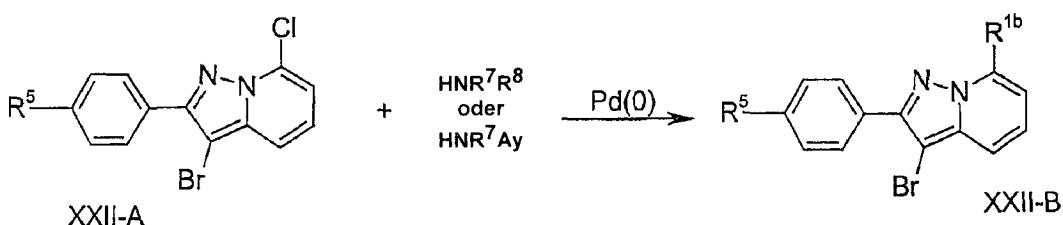
[0159] Verbindungen der Formel (XXII) können aus Verbindungen der Formel (XII) durch ein Halogenierungsverfahren hergestellt werden.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 4 definiert sind.

[0160] Typischerweise wird die Halogenierungsreaktion durchgeführt, indem die Verbindungen der Formel (XII) einem Halogenierungsmittel in einem geeigneten Lösungsmittel unterworfen werden. Geeignete Halogenierungsmittel schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf N-Bromsuccinimid, Trialkylammoniumtribromide, Brom, N-Chlorsuccinimid, N-Iodsuccinimid, Iodmonochlorid und dgl. Geeignete Lösungsmittel schließen z.B. N,N-Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dioxan, 1-Methyl-2-pyrrolidinon, Kohlenstofftetrachlorid, Toluol, Dichlormethan, Diethylether oder dgl. ein.

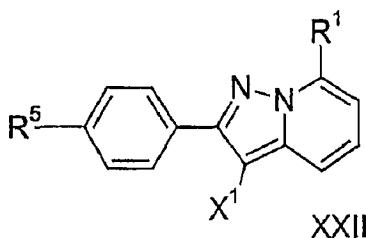
[0161] In den Ausführungsformen, in denen die Verbindung der Formel (XXII) definiert ist, worin R¹ Chlor ist (d.h. Verbindungen der Formel (XXII-A)), und Verbindungen der Formel (I), worin R¹ von Chlor verschieden ist, gewünscht sind, kann es wünschenswert sein, die Verbindungen der Formel (XXII-A) zu Verbindungen der Formel (XXII-B) vor dem Umsetzen mit dem Het-Metall der Formel (XXIV) umzuwandeln. Verbindungen der Formel (XXII-B) können zweckmäßig und überraschend aus Verbindungen der Formel (XXII-A) durch ein Aminierungsverfahren hergestellt werden.



worin R^{1b} - NR^7R^8 oder - NR^7Ay ist und alle anderen Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 4 definiert sind.

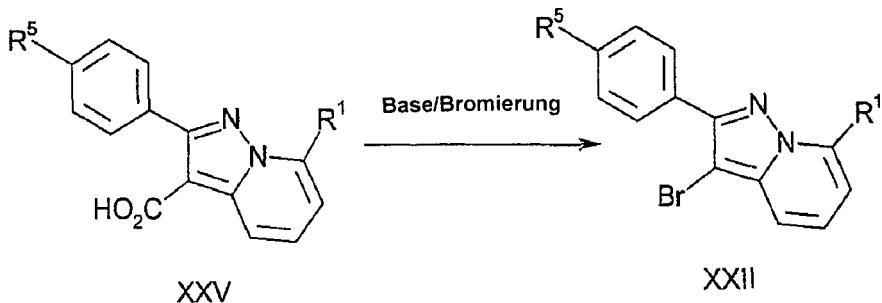
[0162] Die Fähigkeit zum Austausch des Chlors bevorzugt gegenüber Brom im heterocyclischen Ringsystem ist unerwartet. Bevorzugt wird eine Verbindung der Formel (XXII-A) mit einem primären oder sekundären Amin mit Substitutionen, die denjenigen von R^1 entsprechen, in Gegenwart eines Palladium-Katalysators und einer Base umgesetzt. Das Verfahren stellt eine Modifikation der in der Literatur gefundenen Verfahren dar (Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L., J. Org. Chem. 2000, 65, 1144), worin Amine zu Arylhalogeniden kreuzgekuppelt werden. Geeignete Palladium(0)-Katalysatoren schließen Palladium(II)-acetat und Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) ein. Geeignete Basen schließen Natrium-tert-butoxid und Cäsiumcarbonat ein. Lösungsmittel wie Toluol können eingesetzt werden.

[0163] Zusätzlich zum vorhergehenden Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) stellt die vorliegende Erfindung ebenfalls bestimmte intermediaire Verbindungen zur Verwendung in der Herstellung von Verbindungen der Formel (I) gemäß dem vorhergehenden Verfahren bereit. Somit stellt die vorliegende Erfindung als einen Aspekt Verbindungen der Formel (XXII) bereit:



worin alle Variablen wie oben definiert sind.

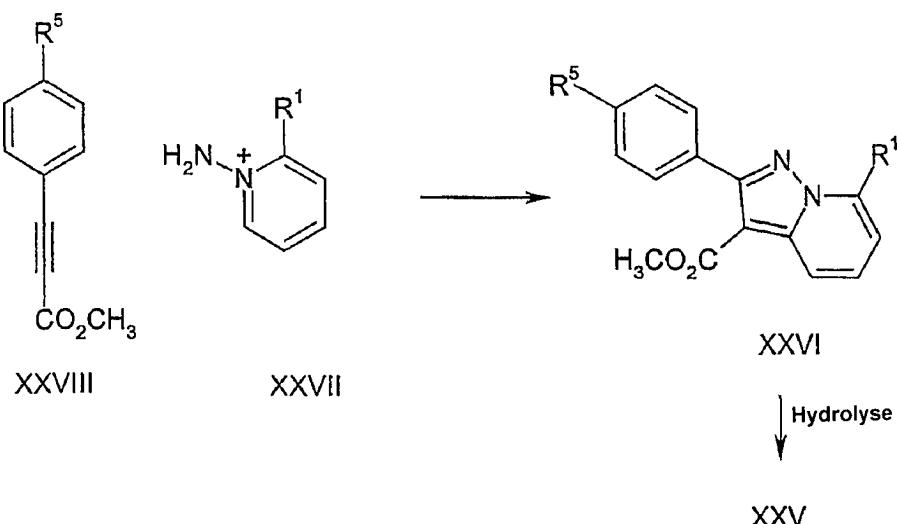
[0164] Ein anderes Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (XXII) in dieser Erfindung ist die Decarboxylierungs/Bromierungssequenz wie nachfolgend gezeigt.



worin R^1 und R^5 wie oben im Zusammenhang mit Schema 4 definiert sind.

[0165] Diese Reaktion kann durch Behandlung einer Verbindung der Formel (XXV), die in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst ist, mit einer Base gefolgt von einem Bromierungsmittel und Röhren der Mischung bei oder um 25°C erreicht werden, bis die Reaktion durch Verschwinden von (XXV) als vollständig bewertet wird. Geeignete Lösungsmittel schließen Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dioxan und dgl. ein, aber sind nicht darauf beschränkt. Zweckmäßig ist die Base Natriumhydrogencarbonat, und das Bromierungsmittel kann zum Beispiel N-Bromsuccinimid sein.

[0166] Verbindungen der Formel (XXV) können am einfachsten durch einfache Hydrolyse von Niederalkylestern der Formel (XXVI) hergestellt werden. Ester wie (XXVI) können durch eine Cycloadditionsreaktion zwischen Verbindungen der Formel (XXVII) und Acetylenen der Formel (XXVIII) wie nachfolgend zusammengefaßt hergestellt werden.

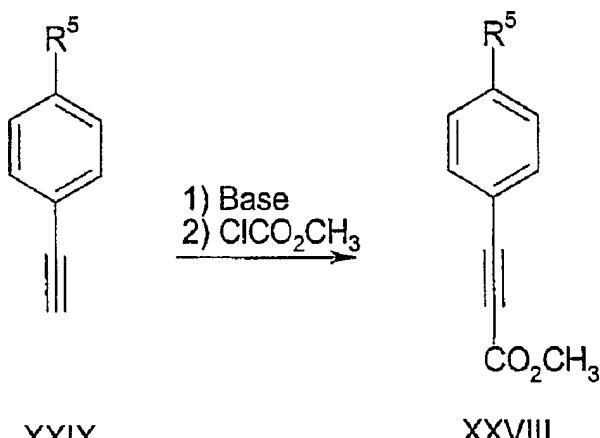


worin R¹ und R⁵ wie oben im Zusammenhang mit Schema 4 definiert sind.

[0167] Cycloadditionsreaktionen wie diese sind gemeinhin als [3 + 2]-dipolare Cycloadditionsreaktionen bekannt. Zweckmäßig kann die Reaktion durch Vermischen der Reaktanden (XXVII) und (XXVIII) in äquimolaren Mengen in einem inerten Lösungsmittel und Zugeben einer geeigneten Base durchgeführt werden. Die Mischung wird dann bei 20–100°C gerührt, bis die Reaktion durch Verschwinden eines der Reaktanden als vollständig bewertet wird. Bevorzugte Lösungsmittel schließen Acetonitril, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid und dgl. ein, aber sind nicht darauf beschränkt. Bevorzugte Basen schließen nicht-nukleophile Amine ein, wie 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan und dgl.

[0168] Ester wie diejenigen der Formel (XXVI) können zweckmäßig zu ihren entsprechenden Carbonsäuren durch standardmäßige Hydrolysebedingungen hydrolysiert werden, die zur Bewirkung ähnlicher Hydrolysereaktionen eingesetzt werden (Larock, Comprehensive Organic Transformations, 1989, 981). Zum Beispiel ergibt die Behandlung einer Lösung einer Verbindung der Formel (XXVI) in einem niederen Alkohol, zum Beispiel Methanol, mit Natriumhydroxid gefolgt von Erwärmen der Mischung für einen angemessenen Zeitraum die Verbindung der Formel (XXV). Verbindungen der Formel (XXVII) sind aminierte Pyridin-Derivate und sind entweder kommerziell erhältlich oder können zweckmäßig durch Umsetzen eines geeigneten Pyridins mit einem Aminierungsmittel, wie O-(Mesylsulfonyl)hydroxylamin, O-(Diphenylphosphinyl)hydroxylamin, Hydroxylamin-O-sulfonsäure und dgl., hergestellt werden.

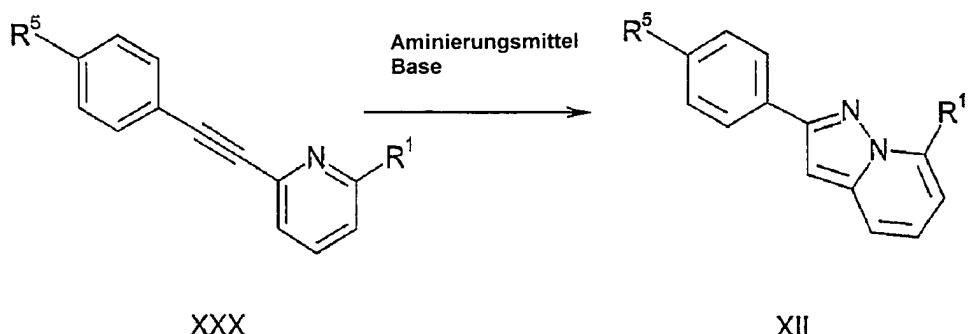
[0169] Acetylenische Ester wie diejenigen der allgemeinen Formel (XXVIII) sind entweder bekannte Verbindungen oder können durch in der Literatur beschriebene Verfahren hergestellt werden. Bevorzugte Verfahren schließen die Reaktion von Acetylenen wie diejenigen der Formel (XXIX) mit einer geeigneten Base zur Erzeugung eines acetylenischen Anions und die anschließende Reaktion des Anions mit einem Alkoxy carbonylierungsmittel wie nachfolgend zusammengefaßt ein.



worin R⁵ wie oben im Zusammenhang mit Schema 4 definiert ist.

[0170] Bevorzugt wird das Acetylen (XXIX) in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran gelöst, und die Lösung wird auf ca. -75°C abgekühlt. Eine nicht-nukleophile Base wird in ausreichender Menge hinzugegeben, um die Deprotonierung des Acetylyens (XXIX) zu bewirken. Die bevorzugten Basen schließen n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Natriumbis(trimethylsilyl)amid und dgl. ein, aber sind nicht darauf beschränkt. Zur Reaktionsmischung wird dann ein Reagens gegeben, das mit einem Anion reagieren kann, um eine Alkoxy carbonyl-Gruppe einzuführen. Bevorzugte Reagenzien schließen Methylchlorformiat, Ethylchlorformiat, Benzylchlorformiat und dgl. ein, aber sind nicht darauf beschränkt. Arylalkine wie (XIX) sind entweder bekannte Verbindungen oder können durch Literaturverfahren wie diejenigen hergestellt werden, die zum Beispiel beschrieben werden in E. Negishi, J. Org. Chem., 1997, 62, 8957.

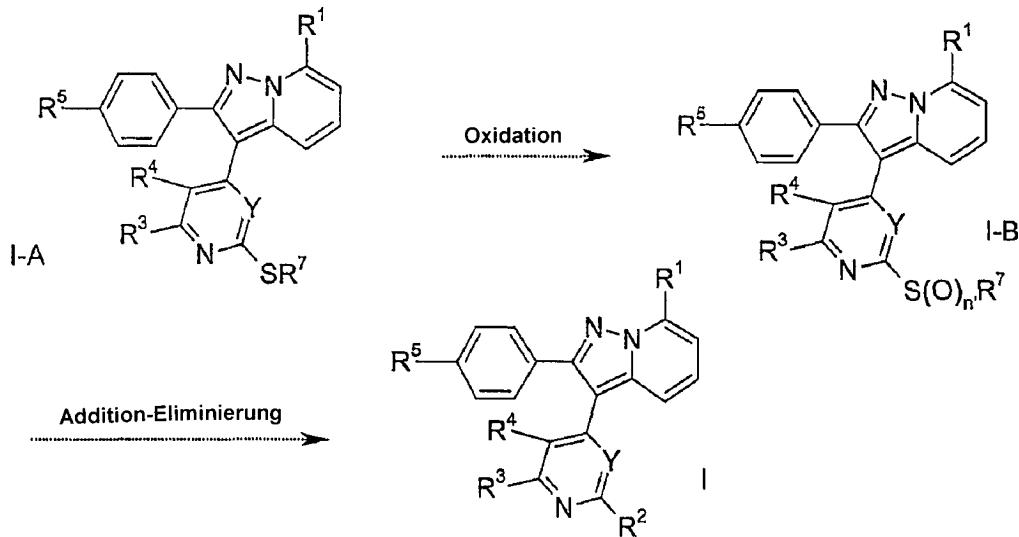
[0171] Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII) können ebenfalls über eine Anzahl anderer zweckmäßiger Wege hergestellt werden. Disubstituierte Acetylene, wie sie durch Formel (XXX) dargestellt werden, können mit einem Aminierungsmittel behandelt werden, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, um Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) zu ergeben. Das Aminierungsmittel ist bevorzugt O-(Mesylsulfonyl)hydroxylamin, und die Base ist Kaliumcarbonat.



worin R^1 und R^5 wie oben im Zusammenhang mit Schema 4 definiert sind.

[0172] Disubstituierte Acetylene wie (XXX) werden leicht durch eine Palladium-katalysierte Kupplungsreaktion zwischen Arylacetylenen und 2-Halogenpyridinen unter Verwendung von in der Literatur beschriebenen Verfahren hergestellt (Yamanake et al., Chem. Pharm. Bull. 1988, 1890). Eine Verbindung der Formel (XII) bromiert werden, um eine Verbindung der Formel (XXII) wie zuvor umrissen zu ergeben.

[0173] Wie den Fachleuten ersichtlich sein wird, können die Verbindungen der Formel (I) zu anderen Verbindungen der Formel (I) unter Verwendung von allgemein fachbekannten Techniken umgewandelt werden. Zum Beispiel umfaßt ein Verfahren zur Umwandlung von Verbindungen der Formel (I) zu anderen Verbindungen der Formel (I) a) das Oxidieren der Verbindung der Formel (I-A) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I-B) und anschließend b) das optionale Umsetzen einer Verbindung der Formel (I-B) mit einem Sauerstoff- oder Amin-Nukleophil der Formel R^2 , worin R^2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-OAy$, durch N gebundenem Het, $-NH(CH_2)_mHet$ und $-O(CH_2)_mHet$ besteht, um eine Verbindung der Formel (I) zu erzeugen, worin R^2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-OAy$, durch N gebundenem Het, $-NH(CH_2)_mHet$ und $-O(CH_2)_mHet$ besteht.



worin n 1 oder 2 ist und alle anderen Variablen wie gemäß jedem der oben beschriebenen Verfahren definiert sind.

[0174] Insbesondere können Verbindungen der Formel (I), worin Y N oder CH ist, durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (I-B) (d.h. Verbindungen der Formel (I), worin R² S(O)_nR⁷ ist, worin n' 1 oder 2 ist) mit einem Sauerstoff- oder Amin-Nukleophil der Formel R² hergestellt werden, worin R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -NR⁷R⁸, -OR⁷, -OAy, durch N gebundenem Het, -NH(CH₂)_mHet und -O(CH₂)_mHet besteht. Die Reaktion kann zweckmäßig unverdünnt oder in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt werden und kann auf 50–150°C erwärmt werden. Typischerweise ist das Lösungsmittel ein niederer Alkohol, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol oder dgl., oder ein Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran oder dgl. Gegebenenfalls kann eine Base verwendet werden, um die Reaktion zu erleichtern. Typischerweise kann die Base Kaliumcarbonat oder eine Aminbase wie Triethylamin sein.

[0175] Verbindungen der Formel (I-B) können zweckmäßig durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (I-A) (d.h. Verbindungen der Formel (I), worin $R^2 S(O)_n R^7$ ist, worin $n \geq 0$ ist) mit einem Oxidationsmittel in einem inerten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, hergestellt werden.

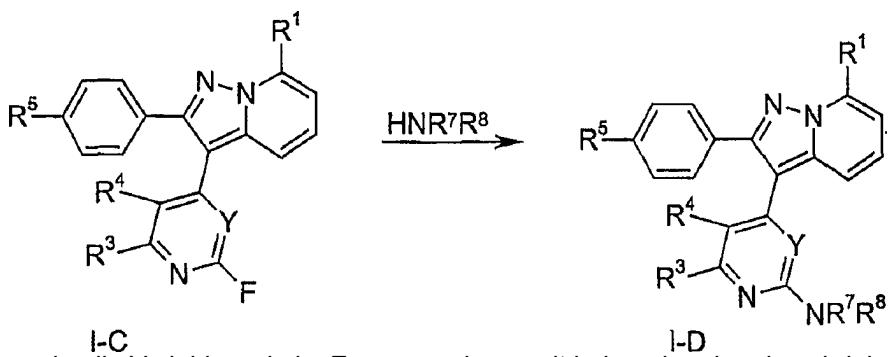


worin alle Variablen wie oben definiert sind.

[0176] Typischerweise ist das Oxidationsmittel eine Persäure wie m-Chlorperbenzoësäure oder dgl., gegebenenfalls mit einer Base wie Natriumbicarbonat. Eine sorgfältige Überwachung der Stöchiometrie zwischen dem Oxidationsmittel und dem Substrat erlaubt die Steuerung der Produktverteilung zwischen Sulfoxid ($n' = 1$) und Sulfon ($n' = 2$). Geeignete Lösungsmittel schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Dichlormethan, Chloroform oder dgl.

[0177] Verbindungen der Formel (I-A) werden durch oben beschriebene Verfahren, worin $R^2 = SR^7$ ist, aus der Reaktion von Verbindungen, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Verbindungen der Formel (XVI), Verbindungen der Formel (IX) und Verbindungen der Formel (XX) besteht, mit einer Verbindung der Formel (X-A) hergestellt (d.h. die Verbindung der Formel (X), worin $R^2 = SR^7$ ist). Die erforderliche Verbindung der Formel (X-A) kann aus kommerziellen Quellen erhalten oder durch einem Fachmann bekannte Verfahren hergestellt werden.

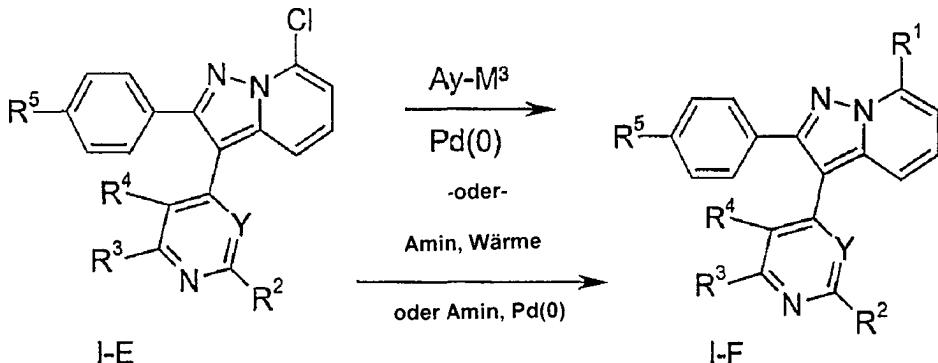
[0178] Ein anderes besonders nützliches Verfahren zur Umwandlung von Verbindungen der Formel (I) zu anderen Verbindungen der Formel (I) umfaßt das Umsetzen einer Verbindung der Formel (I-C) (d.h. einer Verbindung der Formel (I), worin R² Fluor ist) mit einem Amin und gegebenenfalls Erwärmen der Mischung auf 50–150°C zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I-D) (d.h. eine Verbindung der Formel (I), worin R²-NR⁷R⁸ ist).



worin alle Variablen wie im Zusammenhang mit jedem der oben beschriebenen Verfahren definiert sind.

[0179] Dieses Verfahren kann durch Vermischen einer Verbindung der Formel (I-C) in einem Amin, unverdünnt oder in einem geeigneten Lösungsmittel, mit einem Überschuß von Amin durchgeführt werden, um eine Verbindung der Formel (I-D) herzustellen. Typischerweise ist das Lösungsmittel ein niederer Alkohol, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol oder dgl. Andere geeignete Lösungsmittel können N,N-Dimethylformamid, 1-Methyl-2-pyrrolidin oder dgl. einschließen.

[0180] Als ein weiteres Beispiel können Verbindungen der Formel (I-E) zu Verbindungen der Formel (I-F) unter Verwendung eines von zwei Verfahren umgewandelt werden.



worin M^3 $B(OH)_2$, $B(ORa)_2$, $Sn(Ra)_3$, Zn-Halogenid, Zn-Ra oder Mg-Halogenid ist, worin Ra Alkyl oder Cycloalkyl ist, Halogenid Halogen ist und alle anderen Variablen wie im Zusammenhang mit jedem oben beschriebenen Verfahren definiert sind.

[0181] Ein solches Verfahren kann unter Verwendung der Reaktion und der Bedingungen durchgeführt werden, die oben im Zusammenhang mit Schema 1 und der Umwandlung von Verbindungen der Formel (VII) zu Verbindungen der Formel (VIII) beschrieben wurden. Somit stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Umwandlung von Verbindungen der Formel (I-E) zu Verbindungen der Formel (I-F) bereit, welches entweder umfaßt: (1) Austauschen des C-7-Halogens der Verbindung der Formel (I-E) gegen ein Amin; oder (2) Kuppeln der Verbindung der Formel (I-E) mit einem Arylmetall der Formel $Ay-M^3$, worin M^3 $B(OH)_2$, $B(ORa)_2$, $B(Ra)_2$, $Sn(Ra)_3$, Zn-Halogenid, Zn-Ra oder Mg-Halogenid ist.

[0182] Auf Basis dieser Offenbarung und der hier enthaltenen Beispiele kann ein Fachmann leicht Verbindungen der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Solvat oder physiologisch funktionelles Derivat davon zu anderen Verbindungen der Formel (I) oder pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Solvaten oder physiologisch funktionellen Derivaten davon umwandeln.

[0183] Die vorliegende Erfindung stellt ebenfalls radiomarkierte Verbindungen der Formel (I). Radiomarkierte Verbindungen der Formel (I) können unter Verwendung herkömmlicher Techniken hergestellt werden. Zum Beispiel können radiomarkierte Verbindungen der Formel (I) durch Umsetzen der Verbindung der Formel (I) mit Tritiumgas in Gegenwart eines geeigneten Katalysators zur Herstellung radiomarkierter Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden.

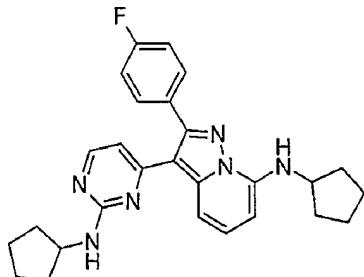
[0184] In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel (I) tritiert.

[0185] Die radiomarkierten Verbindungen der Formel (I) sind nützlich in Assays zur Identifizierung von Verbindungen zur Behandlung oder Prophylaxe von viralen Infektionen, wie viralen Herpes-Infektionen. Entsprechend stellt die vorliegende Erfindung ein Testverfahren zur Identifizierung von Verbindungen bereit, die Aktivität zur Behandlung oder Prophylaxe von viralen Infektionen haben, wie viralen Herpes-Infektionen, wobei das Verfahren den Schritt der spezifischen Bindung der radiomarkierten Verbindung der Formel (I) an das Zielprotein umfaßt. Insbesondere werden geeignete Testverfahren kompetitive Bindungsassays einschließen. Die radiomarkierten Verbindungen der Formel (I) können in Assays gemäß Verfahren eingesetzt werden, die herkömmlich auf diesem Gebiet sind.

[0186] Die folgenden Beispiele sind allein zur Erläuterung gedacht und sind nicht zur Beschränkung des Umfangs der Erfindung in irgendeiner Weise beabsichtigt. Reagenzien sind kommerziell erhältlich oder werden gemäß Verfahren in der Literatur hergestellt. Beispielnummern bezeichnen diejenigen Verbindungen, die in den obigen Tabellen aufgeführt sind. 1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden an Varian Unity Plus-NMR-Spektrofotometern bei 300 oder 400 MHz bzw. 75 oder 100 MHz erhalten. ^{19}F -NMR-Spektren wurden bei 282 MHz aufgezeichnet. Massenspektren wurden an Micromass Platform- oder ZMD-Massenspektrometern von Micro-

mass Ltd., Altrincham, UK, unter Verwendung von entweder Atmospheric Chemical Ionisation (APCI) oder Electrospray Ionization (ESI) erhalten. Analytische Dünnschichtchromatographie wurde zur Verifizierung der Reinheit einiger Zwischenstufen, die nicht isoliert werden konnten oder zu instabil zur vollständigen Charakterisierung waren, und zur Verfolgung des Fortschreitens von Reaktionen verwendet. Wenn nichts anderes angegeben ist, erfolgte dies unter Verwendung von Kieselgel (Merck Silica Gel 60 F254). Wenn nichts anderes angegeben ist, verwendete die Säulenchromatographie zur Reinigung von einigen Verbindungen Merck Silica Gel 60 (230–400 mesh) und das angegebene Lösungsmittelsystem unter Druck. Alle Verbindungen wurden als ihre freie Basenform charakterisiert, wenn nichts anderes angegeben ist. Gelegentlich wurden die entsprechenden Hydrochloridsalze gebildet, um Feststoffe zu erzeugen, wenn angegeben.

Beispiel 1: N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



a) 2-(6-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanon

[0187] Zu einer kalten (0°C) Lösung aus 6-Chlor-2-picolin (21,4 ml, 196,0 mmol) und Ethyl-4-fluorbenzoat (57,5 ml, 391,2 mmol) in Tetrahydrofuran (311 ml) wurde Lithiumbis(trimethylsilyl)amid (391 ml, 1,0 M in Tetrahydrofuran, 391,0 mmol) über einen Druckausgleichtrichter über 1 Stunde getropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Kältebad entfernt, und die resultierende Lösung wurde für 15 Stunden auf 45°C erwärmt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und durch Zugabe von Wasser abgeschränkt. Ether wurde hinzugegeben, und die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Anteile wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren ergab einen festen Rückstand, der durch Umkristallisation aus Ethylacetat-Hexan gereinigt wurde, um 2-(6-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanon (32,2 g, 66%) als getönten cremefarbenen Feststoff zu liefern, der als Keto-Enol-tautomere Mischung existierte.

¹H-NMR (CDCl₃): für das Keto-Tautomer δ 8,11 (m, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,30–7,25 (m, 2H), 7,17 (t, 2H), 4,48 (s, 2H).

¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ –104,72 (Keto), –111,64 (Enol); MS m/z 250 (M + 1).

b) 2-(6-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanonoxim

[0188] Zu einer Lösung aus 2-(6-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanon (74,9 g, 299,8 mmol) in Methanol (900 ml) wurde Hydroxylaminhydrochlorid (104 g, 1,49 mol) gegeben, gefolgt von Natriumhydroxid (600 ml, 10% wäßrig, 1,5 mol). Die resultierende Suspension wurde für 2 Stunden refluxiert und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Mischung wurde im Vakuum auf konzentriert und der Rückstand in Ether und Wasser aufgenommen. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Anteile wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren ergab einen festen Rückstand, der durch Umkristallisation aus Ethylacetat-Hexan gereinigt wurde, um 2-(6-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanonoxim (67,9 g, 86%) als weißen Feststoff zu liefern.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,69 (s, 1H), 7,71 (dd, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,18–7,16 (m, 2H), 7,03 (t, 2H), 4,37 (s, 2H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ –111,77; MS m/z 265 (M + 1).

c) 7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin

[0189] Zu einer Lösung aus 2-(6-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanonoxim (109,2 g, 4,14 mmol) in 1,2-Dimethoxyethan (500 ml) bei 0°C wurde Trifluoressigsäureanhydrid (59 ml, 414 mmol) gegeben, wobei die Temperatur auf unter 10°C gehalten wurde. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Reaktion auf 15°C erwärmt. Die Lösung wurde dann auf 4°C abgekühlt, und eine Lösung aus Triethylamin (1160 ml, 828 mmol) in 1,2-Dimethoxyethan (60 ml) wurde über 0,5 Stunden hinzugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Mischung für 1,5 Stunden gerührt. Dazu wurde Eisen(II)-chlorid (0,52 g, 4,1 mmol) gegeben, und

die Reaktion wurde für 3 Stunden refluxiert. Die Reaktion wurde aufkonzentriert, und der resultierende Feststoff wurde aus Ethylacetat-Hexan umkristallisiert, um 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (69,7 g, 68%) als cremefarbene Nadeln zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,03 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,16 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 6,91 (s, 1H);
MS m/z 247 (M + 1); Smp: 156–157°C.

d) 1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon

[0190] Zu einer Lösung aus 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (10,0 g, 40,5 mmol) in Toluol (225 ml) bei Raumtemperatur wurde Essigsäureanhydrid (4,6 ml, 48,6 mmol) gegeben. Bortrifluoriddiethyletherat (5,6 ml, 44,6 mmol) wurde dann hinzugeropft, und die resultierende Lösung wurde für 3,5 Stunden refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühl und durch Zutropfen von wäßrigem Natriumbicarbonat abgeschreckt. Ether wurde hinzugegeben, und die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Anteile wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Umkristallisation aus Ethylacetat-Hexan gereinigt, um 1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (9,0 g, 77%) als rötlche Nadeln zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,41 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,26–7,13 (m, 3H), 2,15 (s, 3H);
¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ –112,06; MS m/z 289 (M + 1).

e) 1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon

[0191] Zu einer Lösung aus 1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (2,7 g, 9,5 mmol) in Toluol (50 ml) wurden nacheinander rac-BINAP (378 mg, 0,6 mmol), Cäsiumcarbonat (4,7 g, 14,3 mmol), Cyclopentylamin (4,7 ml, 47,5 mmol) und Palladium(II)-acetat (86 mg, 0,4 mmol) gegeben. Die resultierende Mischung wurde für 2,5 Stunden auf 95°C erwärmt, worauf die Reaktion durch Dünnschichtchromatographie als vollständig bewertet wurde. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühl, und Ether wurde hinzugegeben. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Anteile über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren gefolgt von Flash-Chromatographie (4:1 Hexan-Ethylacetat) lieferte 1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (3,1 g, 95%) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,62 (d, 1H), 7,55 (dd, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,15 (t, 2H), 6,10 (d, 1H), 5,99 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,12–2,04 (m, 2H), 1,78–1,58 (m, 6H);
¹³C-NMR (CDCl₃) δ 192,63, 163,28 (d, J_{CF} = 247,3 Hz), 154,89, 142,65, 142,38, 131,66 (d, J_{CF} = 8,3 Hz), 131,09, 130,03 (d, J_{CF} = 3,8 Hz), 115,33 (d, J_{CF} = 22,0 Hz), 111,32, 105,41, 91,97, 53,81, 33,21, 30,10, 23,96;
¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ –112,70; MS m/z 338 (M + 1).

f) (2E)-1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on

[0192] Eine Lösung auf 1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (3,1 g, 9,2 mmol) in N,N-Dimethylformamiddimethylacetal (25 ml) wurde für 6 Tage refluxiert. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühl, und Ethylacetat wurde hinzugegeben, gefolgt von Wasser. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Anteile wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren gefolgt von Flash-Chromatographie (Ethylacetat) lieferte (2E)-1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (3,6 g, 99%) als getöntes Öl:

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,73–7,61 (m, 4H), 7,32 (t, 1H), 7,14 (t, 2H), 6,03 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 3,99 (m, 1H), 5,15–2,42 (breit, 6H), 2,19–2,08 (m, 2H), 1,86–1,62 (m, 6H);
¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ –113,75; MS m/z 393 (M + 1).

g) N-Cyclopentylguanidinhydrochlorid (hergestellt durch Modifikation eines Verfahrens von R. A. B. Bannard; A. A. Casselman; W. F. Cockburn und G. M. Brown, Can. J. Chem. 1958, 36, 1541–1549).

[0193] Zu einer Lösung aus 2-Methyl-2-thiopseudoharnstoffsulfat (13,9 g, 50,0 mmol) in Wasser (40 ml) wurde Cyclopentylamin (14,8 ml, 150 mmol) gegeben. Die resultierende Mischung wurde für 20 Minuten auf 55°C erwärmt und dann für 2,5 Stunden zum Rückfluß. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühl und im Vakuum aufkonzentriert und mit Methanol azeotrop destilliert. Wasser (~100 ml) wurde hinzugegeben, und Amberlite IRA 400 (Cl⁻)-Harz wurde hinzugegeben. Die Mischung wurde für 1 Stunde gerührt, und dann wurde das Harz durch Filtration entfernt. Die Lösung wurde im Vakuum aufkonzentriert und azeotrop mit Methanol destilliert. Der Rückstand wurde aus Methanol-Aceton umkristallisiert, um N-Cyclopentylguanidinhydrochlorid

(7,0, 86%) als feinen weißen Feststoff zu liefern.

¹H-NMR (D₂O): δ 3,62 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,52–1,32 (m, 6H);

¹³C-NMR (D₂O): δ 156,23, 53,11, 32,15, 23,15; MS m/z 128 (M + 1).

h) N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

[0194] Zu einer Lösung aus (2E)-1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (3,5 g, 8,9 mmol) in Tetrahydrofuran (36 ml, 0,25 M) wurde N-Cyclopentylguanidinhydrochlorid (1,89 g, 11,6 mmol) gegeben, gefolgt von festem Kalium-tert-butoxid (2,6 g, 23,2 mmol) in zwei Portionen. Die resultierende Lösung wurde für 23 Stunden refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Ether hinzugegeben, gefolgt von Wasser. Die organischen Anteile wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, und die wäßrige Schicht wurde mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Anteile wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselerde gereinigt, um N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (3,7 g, 91%) als cremefarbenen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,97 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,59 (dd, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,10 (t, 2H), 6,24 (d, 1H), 5,99 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 2,12–1,99 (m, 4H), 1,79–1,44 (m, 12H);

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 163,12 (d, J_{CF} = 246,6 Hz), 162,09, 161,53, 156,67, 152,15, 142,66, 141,09, 131,46 (d, J_{CF} = 8,0 Hz), 129,92 (d, J_{CF} = 3,1 Hz), 128,39, 115,45 (d, J_{CF} = 21,3 Hz), 108,68, 107,13, 105,15, 90,13, 53,84, 52,87, 33,50, 33,30, 24,05, 23,70;

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ –113,49; MS m/z 457 (M + 1);

Analyse

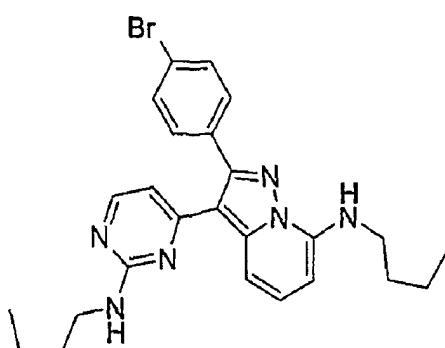
Berechnet für C₂₇H₂₉FN₆:

C, 71,03; H, 6,40; N, 18,41.

Gefunden:

C, 71,20; H, 6,37; N, 18,52.

Beispiel 2: 2-(4-Bromphenyl)-N-butyl-3-[2-(butylamino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



a) 1-(4-Bromphenyl)-2-(6-chlor-2-pyridinyl)ethanon

[0195] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus Ethyl-4-brombenzoat (12,8 ml, 78,3 mmol) und 6-Chlor-2-picolin (4,3 ml, 39,2 mmol) 1-(4-Bromphenyl)-2-(6-chlor-2-pyridinyl)ethanon (9,6 g, 82%) als kristalliner Feststoff erhalten, der als eine Keto-Enol-tautomerere Mischung existierte.

¹H-NMR (CDCl₃): für das Keto-Tautomer δ 7,95 (d, 2H), 7,74–7,56 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 4,47 (s, 2H); MS m/z 310 (M + 1).

b) 1-(4-Bromphenyl)-2-(6-chlor-2-pyridinyl)ethanonoxim

[0196] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 1-(4-Bromphenyl)-2-(6-chlor-2-pyridinyl)ethanon (9,5 g, 30,6 mmol) 1-(4-Bromphenyl)-2-(6-chlor-2-pyridinyl)ethanonoxim (10,0 g, 99%) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 9,78 (breit, 1H), 7,74–7,47 (m, 5H), 7,21–7,17 (m, 2H), 4,39 (s, 2H); MS m/z 325 (M + 1).

c) 2-(4-Bromphenyl)-7-chlorpyrazolo[1,5-a]pyridin

[0197] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 1-(4-Bromphenyl)-2-(6-chlor-2-pyridinyl)ethanonoxim (45,2 g, 139 mmol) 2-(4-Bromphenyl)-7-chlorpyrazolo[1,5-a]pyridin (30,5 g, 72%) als blaß-

gelber kristalliner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,85 (dd, 2H), 7,54 (dd, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,87 (m, 2H);
MS m/z 307 (M + 1).

d) 1-[2-(4-Bromphenyl)-7-chlorpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon

[0198] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 2-(4-Bromphenyl)-7-chlorpyrazolo[1,5-a]pyridin (10,0 g, 32,5 mmol) 1-[2-(4-Bromphenyl)-7-chlorpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (7,63 g, 67%) als rosafarbene Nadeln erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,37 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 2,13 (s, 3H);
MS m/z 349 (M + 1).

e) 1-[2-(4-Bromphenyl)-7-(butylamino)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon

[0199] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 1-[2-(4-Bromphenyl)-7-chlorpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (2,55 g, 7,3 mmol) 1-[2-(4-Bromphenyl)-7-(butylamino)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (2,15 g, 76%) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,61 (m, 3H), 7,43 (m, 3H), 6,08 (d, 1H), 6,02 (bs, 1H), 3,33 (q, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,94 (t, 3H);
MS m/z 386 (M + 1).

f) (2E)-1-[2-(4-Bromphenyl)-7-(butylamino)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on

[0200] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 1-[2-(4-Bromphenyl)-7-(butylamino)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (5,5 g, 14,2 mmol) (2E)-1-[2-(4-Bromphenyl)-7-(butylamino)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (5,78 g, 92%) als braunes Öl erhalten.

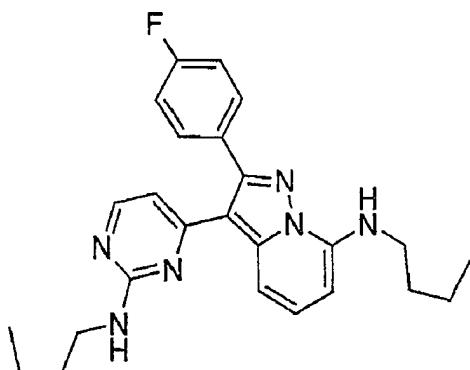
¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,57 (m, 6H), 7,28 (t, 1H), 5,95 (m, 2H), 5,03 (d, 1H), 3,32 (q, 2H), 2,92 (bs, 3H), 2,52 (bs 3H), 1,71 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,94 (t, 3H);
MS m/z 411 (M + 1).

g) 2-(4-Bromphenyl)-N-butyl-3-[2-(butylamino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

[0201] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus (2E)-1-[2-(4-Bromphenyl)-7-(butylamino)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (5,78 g, 13,1 mmol) und N-Butylguanidinsulfat (S. Weiss; H. Krommer Chem.-Zgt. 1974, 98, 617–618) 2-(4-Bromphenyl)-N-butyl-3-[2-(butylamino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (5,18 g, 80%) als blaßgelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,98 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,33 (t, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,03 (m, 2H), 3,46 (q, 2H), 3,38 (q, 2H), 1,81–1,40 (m, 8H), 0,98 (m, 6H);
MS m/z 493 (M + 1).

Beispiel 3: N-Butyl-3-[2-(butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



a) 1-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon

[0202] Eine Mischung aus 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (969 mg, 3,4 mmol) und Kaliumcarbonat (9,6 g, 69,4 mmol) in n-Butylamin (20 ml) wurde für 5 Stunden refluxiert. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde in Ethylacetat und Wasser aufgenommen. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrige

Schicht wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Anteile wurden über Natriumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren gefolgt von Flash-Chromatographie (2:1 Hexan-Ethylacetat) lieferte 1-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (921 mg, 84%) als getöntes Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,71 (d, 1H), 7,63 (dd, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,23 (t, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,10 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,02 (t, 3H);
MS m/z 326 (M + 1); R_f 0,6 (1:1 Hexan:Ethylacetat).

b) (2E)-1-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on

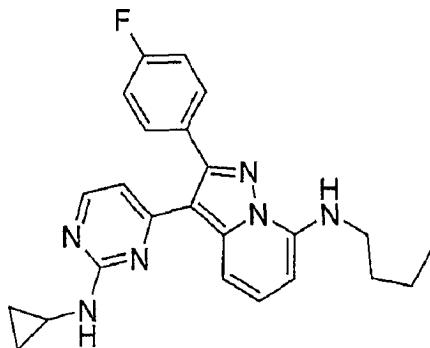
[0203] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 1-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (880 mg, 2,7 mmol) (2E)-1-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (971 mg, 95%) als gelber Schaum gebildet.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,67 (dd, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 5,96–5,93 (m, 2H), 5,01 (d, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,10–2,30 (breit, 6H), 1,69 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,93 (t, 3H);
MS m/z 381 (M + 1).

c) N-Butyl-3-[2-(butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

[0204] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus (2E)-1-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (34 mg, 0,09 mmol), N-Butylguanidinsulfat und Kaliumcarbonat in N,N-Dimethylformamid N-Butyl-3-[2-(butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (33 mg, 85%) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,98 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,10 (t, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,00–5,96 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,50–1,36 (m, 4H), 0,97–0,91 (m, 6H);
MS m/z 433 (M + 1); R_f 0,67 (1:1, Hexan-Ethylacetat).

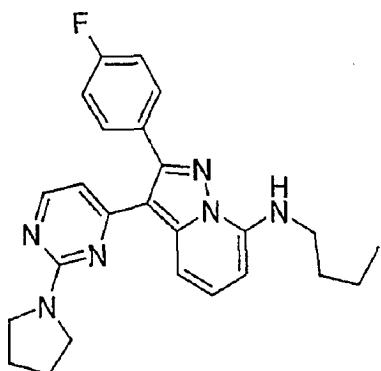
Beispiel 4: N-Butyl-3-[2-(cyclopropylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



[0205] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus (2E)-1-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (71 mg, 0,19 mmol), N-Cyclopropylguanidinsulfat und Kaliumcarbonat in Dimethylformamid N-Butyl-3-[2-(cyclopropylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,09 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,67 (dd, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,18 (t, 2H), 6,37 (d, 1H), 6,09–6,04 (m, 2H), 5,53 (breit, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,02 (t, 3H), 0,88 (m, 2H), 0,64 (m, 2H);
MS m/z 417 (M + 1); R_f 0,55 (1:1 Hexan:Ethylacetat).

Beispiel 5: N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-[2-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



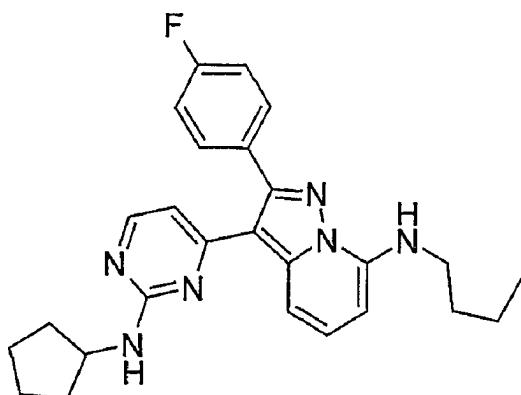
[0206] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus (2E)-1-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (70 mg, 0,18 mmol), 1-Pyrrolidincarboximidamidsulfat und Kaliumcarbonat in Dimethylformamid N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-[2-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (64 mg, 81%) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,03 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,09 (t, 2H), 6,20 (d, 1H), 5,99–5,95 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,94 (t, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 163,07 (d, $J_{\text{CF}} = 246,5$ Hz), 161,04, 160,48, 156,56, 152,19, 143,01, 141,13, 131,45 (d, $J_{\text{CF}} = 8,4$ Hz), 130,05 (d, $J_{\text{CF}} = 3,0$ Hz), 128,34, 115,38 (d, $J_{\text{CF}} = 21,2$ Hz), 107,46, 107,22, 105,50, 89,19, 46,59, 42,33, 31,11, 25,55, 20,19, 13,75;

MS m/z 431 ($M + 1$).

Beispiel 6: N-Butyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



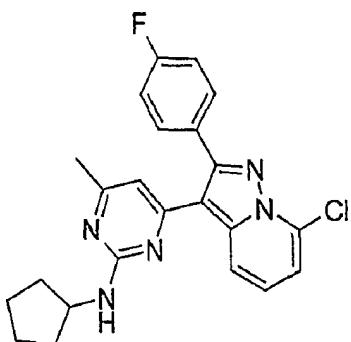
[0207] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus (2E)-1-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (258 mg, 0,68 mmol) N-Butyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (260 mg, 87%) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,01 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,12 (t, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,98 (d, 1H), 5,27 (breit, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,10–2,00 (m, 2H), 1,77–1,41 (m, 10H), 0,97 (t, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 163,03 (d, $J_{\text{CF}} = 244,5$ Hz), 162,14, 161,41, 156,74, 152,10, 142,99, 141,02, 131,36 (d, $J_{\text{CF}} = 8,0$ Hz), 129,92 (d, $J_{\text{CF}} = 3,0$ Hz), 128,31, 115,36 (d, $J_{\text{CF}} = 21,0$ Hz), 108,58, 107,9, 105,17, 89,21, 52,79, 42,27, 33,40, 31,06, 23,65, 20,13, 13,70;

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ –113,42; MS m/z 445 ($M + 1$).

Beispiel 7: 4-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-methyl-2-pyrimidinamin



a) 7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyd

[0208] N,N-Dimethylformamid (100 ml) wurde auf 0°C abgekühlt und mit Phosphoroxychlorid (5,7 ml, 60,8 mmol) behandelt. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 Stunde gerührt. Dazu wurde 7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (100 mg, 40,5 mmol) gegeben, und die resultierende Lösung wurde über Nacht gerührt. Wasser wurde hinzugegeben, gefolgt von Dichlormethan. Die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Anteile wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde aus Diethylether und Hexan umkristallisiert, um 7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyd (10,6 g, 95%) als flockigen weißen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 10,07 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,20 (m, 3H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ -111,25; MS m/z 275 (M + 1);

Analyse

Berechnet für C₁₄H₈ClFN₂O:

C, 61,22; H, 2,94; N, 10,20.

Gefunden:

C, 61,34; H, 2,90; N, 10,15.

Smp.: 212–213°C (Zers.).

b) 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-buten-1-ol

[0209] Zu einer kalten (-78°C) Suspension aus 7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyd (1,50 g, 5,47 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde 1-Propinylmagnesiumbromid (12,0 ml, 0,5 M in Tetrahydrofuran, 6,02 mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wurde bei -78°C für 1 Stunde und dann bei 0°C für 2 Stunden gerührt. Die resultierende Lösung wurde in gesättigtes wässriges Natriumbicarbonat gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, und die vereinigten organischen Anteile wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren, gefolgt von Flash-Chromatographie (4:1 Hexan:Ethylacetat zu 1:2 Hexan:Ethylacetat) lieferte 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-buten-1-ol (1,3 g, 72%) als weißen Feststoff. R_f 0,44 (2:1 Hexan:Ethylacetat);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,99 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 5,70 (m, 1H), 2,21 (d, 1H), 1,85 (d, 3H);

MS m/z 315 (M + 1).

c) 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-butan-1-on

[0210] Zu einer Lösung aus 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-buten-1-ol (1,04 g, 3,30 mmol) in Chloroform (50 ml) wurde Mangandioxid (5,70 g, 65,6 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Die Suspension wurde durch ein Kissen aus Celite filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum auf konzentriert, um 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-butan-1-on (950 mg, 91%) zu ergeben. R_f 0,44 (3:1, Hexan:Ethylacetat);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,49 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,19 (m, 3H), 1,71 (3H);

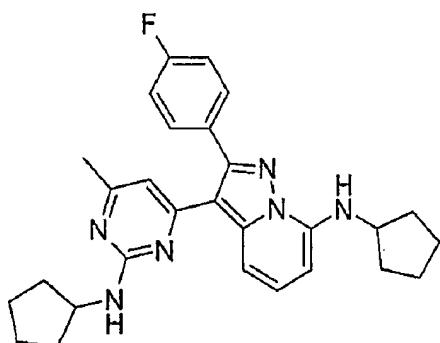
¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ -112,58; Smp. 182–183°C.

d) 4-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-methyl-2-pyrimidinamin

[0211] In einen trockenen Rundkolben wurde Natriummetall (81 mg, 3,5 mmol) gegeben. Ethanol (20 ml) wurde hinzugegeben und mit dem Natrium bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Auflösung reagieren gelassen. N-Cyclopentylguanidinhydrochlorid (572 mg, 3,5 mmol) wurde hinzugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 10 Minuten gerührt. Zur resultierenden Mischung wurde 1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-buten-1-on (842 mg, 2,69 mmol) gegeben, und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 72 Stunden gerührt und dann für 12 Stunden auf 70°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser verdünnt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren gefolgt von Flash-Chromatographie (4:1 Hexan:Ether zu 3:2 Hexan:Ether) lieferte 4-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-methyl-2-pyrimidinamin (1,11 g, 98%) als gelben Schaum. R_f 0,45 (3:1 Hexan:Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,35 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,60 (m, 6H);
 MS m/z 422 (M + 1).

Beispiel 8: N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-6-methyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

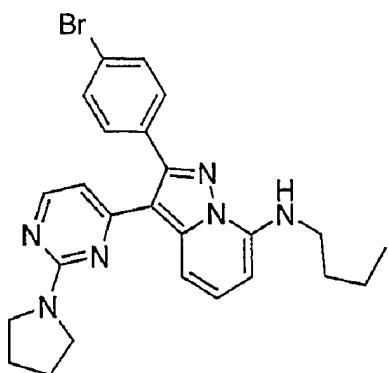


[0212] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 4-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-methyl-2-pyrimidinamin (58 mg, 0,14 mmol) und Cyclopentylamin N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-6-methyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (41 mg, 64%) als klares Öl gebildet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,69–7,62 (m, 3H), 7,28 (t, 1H), 7,12 (t, 2H), 6,21 (s, 1H), 6,02–5,99 (m, 2H), 5,05 (d, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,15–1,45 (m, 1H);

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ –113,70; MS m/z 471 (M + 1). Dieses Material wurde mit wasserfreiem Chlorwasserstoff in Ether behandelt, um ein Hydrochloridsalz als gelben Feststoff zu liefern.

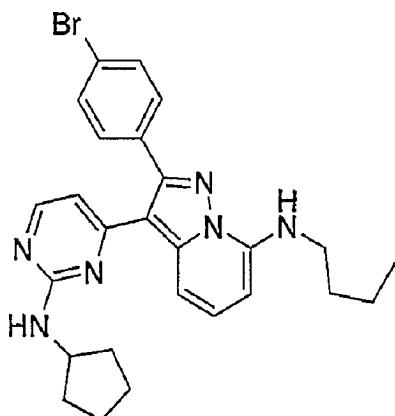
Beispiel 9: 2-(4-Bromphenyl)-N-butyl-3-[2-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



[0213] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus (2E)-1-[2-(4-Bromphenyl)-7-(butylamino)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (47 mg, 0,11 mmol) und 1-Pyrrolidincarboximidamidsulfat 2-(4-Bromphenyl)-N-butyl-3-[2-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (34 mg, 66%) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,05 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,52 (ABq, 4H), 7,27 (t, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,99–5,95 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,33 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,71 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,94 (t, 3H);
MS m/z 491 (M + 1).

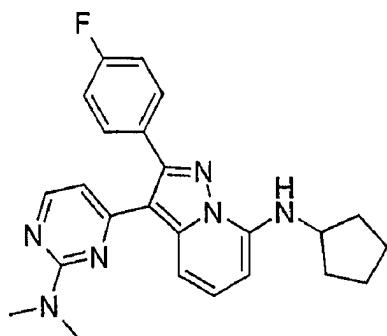
Beispiel 10: 2-(4-Bromphenyl)-N-butyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



[0214] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus (2E)-1-[2-(4-Bromphenyl)-7-(butylamino)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (299 mg, 0,68 mmol) 2-(4-Bromphenyl)-N-butyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (251 mg, 74%) als gelber kristalliner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,07 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (ABq, 4H), 7,35 (t, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,07–6,04 (m, 2H), 5,09 (d, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,85–1,47 (m, 10H), 1,02 (t, 3H);
MS m/z 505 (M + 1).

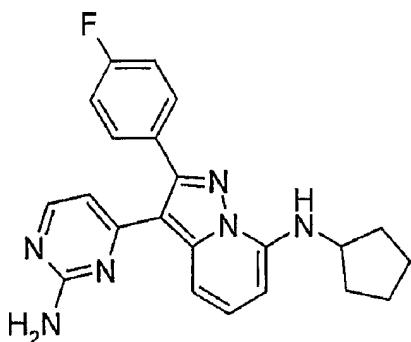
Beispiel 11: N-Cyclopentyl-3-[2-(dimethylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



[0215] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus (2E)-1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (250 mg, 0,64 mmol) und N,N-Dimethylguanidinsulfat N-Cyclopentyl-3-[2-(dimethylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (233 mg, 87%) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,13 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,67 (dd, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,16 (t, 2H), 6,30 (d, 1H), 6,06–6,04 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,26 (s, 6H), 2,16 (m, 2H), 1,84–1,65 (m, 6H);
MS m/z 417 (M + 1).

Beispiel 12: 3-(2-Amino-4-pyrimidinyl)-N-cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



[0216] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus (2E)-1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (375 mg, 0,96 mmol) und Guanidinhydrochlorid 3-(2-Amino-4-pyrimidinyl)-N-cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (220 mg, 60%) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,98 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,10 (t, 2H), 6,31 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,97 (breit s, 2H), 3,96 (m, 1H), 2,14–2,06 (m, 2H), 1,83–1,63 (m, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 163,39 (d, $J_{\text{CF}} = 246,6$ Hz), 163,20, 162,25, 157,27, 152,33, 142,88, 141,32, 131,64 (d, $J_{\text{CF}} = 8,4$ Hz), 129,91 (d, $J_{\text{CF}} = 3,8$ Hz), 128,84, 115,75 (d, $J_{\text{CF}} = 22,0$ Hz), 110,31, 106,82, 105,31, 90,53, 54,06, 33,53, 24,27;

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -113,20; MS m/z 389 (M + 1);

Analyse

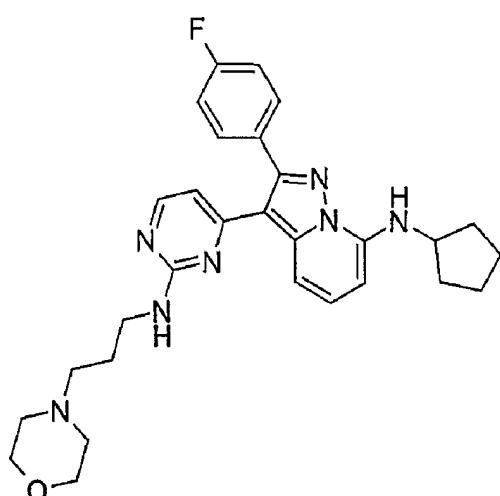
Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_6$:

C, 68,03; H, 5,45; N, 21,63.

Gefunden:

C, 67,96; H, 5,50; N, 21,82.

Beispiel 13: N-Cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)-3-(2-{[3-(4-morpholinyl)propyl]amino}-4-pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

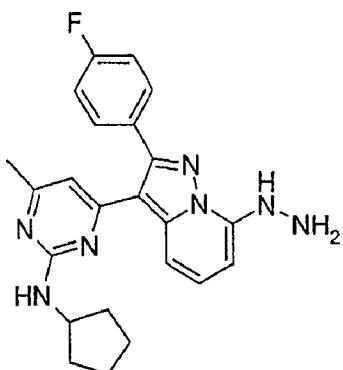


[0217] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus (2E)-1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (250 mg, 0,64 mmol) und N-[3-(4-Morpholinyl)propyl]guanidinsulfat N-Cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)-3-(2-{[3-(4-morpholinyl)propyl]amino}-4-pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (200 mg, 61%) als brauner Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,97 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,59 (dd, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,10 (t, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,70 (breit, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 2,48–2,45 (m, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,86–1,59 (m, 8H);

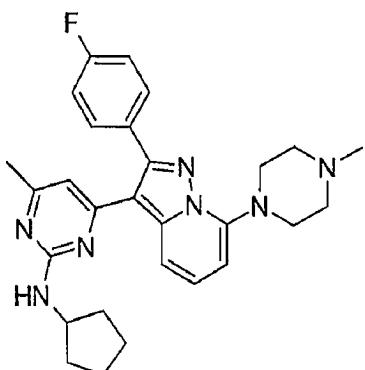
$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -113,46; m/z 516 (M + 1).

Beispiel 14: N-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorphenyl)-7-hydrazinopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-6-methyl-2-pyrimidinamin



[0218] Zu einer Lösung aus 4-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-methyl-2-pyrimidinamin (100 mg, 0,237 mmol) in Ethanol (1 ml) wurde Hydrazin (500 µl, 15,9 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde in einem versiegelten Reagenzglas für 72 Stunden auf 90°C erwärmt. Die Mischung wurde abgekühlt und mit Ethylacetat verdünnt und mit gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Anteile wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren, gefolgt von Flash-Chromatographie (38:2 Dichlormethan-Methanol) lieferte N-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorphenyl)-7-hydrazinopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-6-methyl-2-pyrimidinamin (45 mg, 46%) als gelben Feststoff. R_f 0,43 (38:2 CH₂Cl₂-MeOH);
¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,78 (1H), 7,62 (2H), 7,35 (1H), 7,20 (1H), 7,12 (2H), 6,45 (1H), 6,24 (1H), 5,03 (1H), 4,35 (1H), 3,85 (2H), 2,18 (3H), 2,02 (2H), 1,62 (6H);
MS m/z 418 (M + 1).

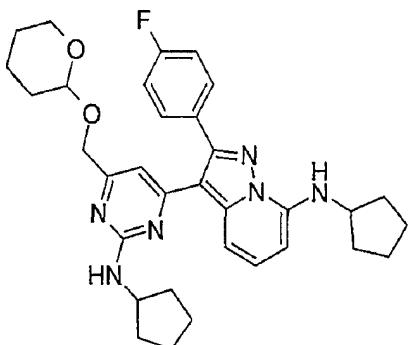
Beispiel 15: N-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorphenyl)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-6-methyl-2-pyrimidinamin



[0219] In einer ähnlichen Weise zu Beispiel 14 wurde aus 4-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-methyl-2-pyrimidinamin (100 mg, 0,237 mmol) und N-Methylpiperazin (1 ml, 9,01 mmol) N-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorphenyl)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-6-methyl-2-pyrimidinamin (80 mg, 70%) als klares Öl gebildet. R_f 0,31 (3:2 Hexan:Ethylacetat).
¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,00 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,08 (t, 2H), 6,31 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 2,72 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,65 (m, 6H);
MS m/z 486 (M + 1). Dieses Material wurde in Ether aufgenommen und mit Hydrogenchlorid in Ether behandelt, um eine orangefarbene Ausfällung zu liefern, die durch Filtration als Hydrochloridsalz isoliert wurde.

Beispiel 16:

N-Cyclopentyl-3-{2-(cyclopentylamino)-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]-4-pyrimidinyl}-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



a) 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2-butan-1-ol

[0220] Zu einer kalten (-78°C) Lösung aus Tetrahydro-2-(2-propinyl)oxy-2H-pyran (0,5 ml, 3,6 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde n-Butyllithium (2,05 ml, 1,6 M in Hexan, 3,3 mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C erwärmen gelassen und dann auf -78°C abgekühlt. Eine separate Lösung aus 7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyd (200 mg, 0,73 mmol) in Tetrahydrofuran (5 ml) wurde auf 0°C abgekühlt. Die Alkinyllithium-Lösung wurde zur Aldehyd-Lösung über eine Kanüle hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und für 1 Stunde gerührt. Wasser wurde hinzugegeben, gefolgt von Ether. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Anteile wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren gefolgt von Flash-Chromatographie (2:1 Hexan:Ethylacetat) lieferte 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2-butan-1-ol (301 mg, 99%) als Mischung der Diastereomere.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,00 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,99 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,81–4,74 (m, 1H), 4,39–4,25 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,15 (breit 1H), 1,90–1,48 (m, 6H);
 $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -113,01; MS m/z 437 (M + Na $^+$).

b) 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-4-(tetrahydro-2H-pyran-1-yloxy)-2-butan-1-on

[0221] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 7 beschrieben wurde aus 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2-butan-1-ol (301 mg, 0,73 mmol) 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2-butan-1-on (280 mg, 93%) als weißer Feststoff gebildet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,48 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,17 (m, 3H), 4,59 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 1,82–1,50 (m, 6H);
 $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -111,89; MS m/z 435 (M + Na $^+$).

c) 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]-2-pyrimidinamin

[0222] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 7 beschrieben wurde aus 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2-butan-1-on (186 mg, 0,45 mmol) 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]-2-pyrimidinamin (165 mg, 71%) als klares Öl gebildet. R_f 0,12 (4:1 Hexan:Ethylacetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,46 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,11 (t, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,09 (d, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,58 (m, 12H);
 $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -113,16; MS m/z 522 (M + 1).

d)

N-Cyclopentyl-3-{2-(cyclopentylamino)-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]-4-pyrimidinyl}-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

[0223] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 8 beschrieben wurde aus 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]-2-pyrimidinamin (165 mg, 71%) 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]-2-pyrimidinamin (165 mg, 71%) als klares Öl gebildet. R_f 0,12 (4:1 Hexan:Ethylacetat);
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,46 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,11 (t, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,09 (d, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,58 (m, 12H);
 $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -113,16; MS m/z 522 (M + 1).

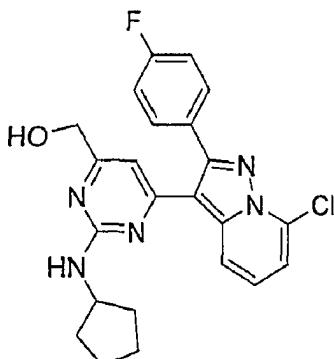
lo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]-2-pyrimidinamin (163 mg, 0,31 mmol)

N-Cyclopentyl-3-{2-(cyclopentylamino)-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]-4-pyrimidinyl}-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (146 mg, 82%) als weißer Feststoff gebildet.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,80 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,37–7,13 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 6,06 (m, 2H), 5,04 (d, 1H), 4,63 (breit, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,24–1,44 (m, 22H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ –113,75; MS m/z (M + 1).

Beispiel 17: [6-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]methanol

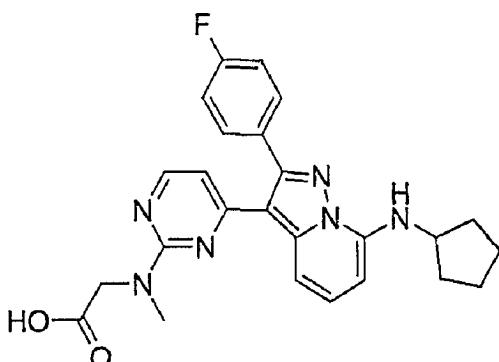


[0224] Zu einer Lösung aus 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]-2-pyrimidinamin (1,18 g, 2,26 mmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) bei 0°C wurde Salzsäure (8 ml, 4 N wäßrig, 32 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und für 48 Stunden gerührt. Die Lösung wurde verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren, gefolgt von Flash-Chromatographie (2:1 Hexan:Ethylacetat) lieferte [6-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]methanol (815 mg, 82%) als Feststoff. R_f 0,21 (2:1 Hexan:Ethylacetat);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,31 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,37 (d, 1H), 4,33 (m, 3H), 3,95 (br, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,62 (m, 6H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ –112,70; MS m/z 438 (M + 1).

Beispiel 18: [{4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}(methyl)amino]essigsäure

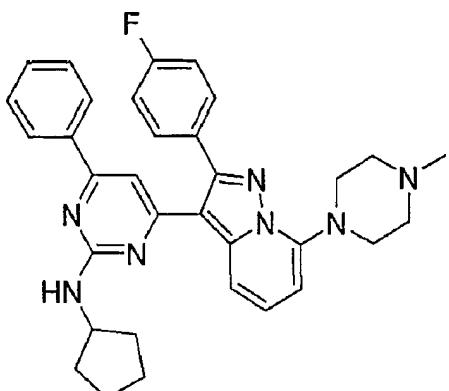


[0225] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus (2E)-1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (200 mg, 0,51 mmol) und Kreatin [{4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}(methyl)amino]essigsäure (30 mg, 13%) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆: alle Peaks breit): δ 8,03 (1H), 7,61 (3H), 7,29 (3H), 6,58 (1H), 6,17 (2H), 4,17 (2H), 4,00 (1H), 3,12 (s, 3H), 2,03 (2H), 1,66 (6H);

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆): δ –113,51; MS m/z 461 (M + 1).

Beispiel 19: N-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-6-phenyl-2-pyrimidinaminhydrochlorid



a) 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-phenyl-2-propin-1-ol

[0226] In einer ähnlichen Weise zu Beispiel 16 wurde aus 7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyd (190 mg, 0,69 mmol) und Phenylacetylen 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-phenyl-2-propin-1-ol (250 mg, 96%) als weißer Feststoff gebildet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,10 (d, 1H), 7,87 (dd, 2H), 7,44–7,41 (m, 2H), 7,37–7,33 (m, 3H), 7,25–7,19 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 2,66 (d, 1H);

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ –113,02; MS m/z 399 (M + Na $^+$).

b) 1-(7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-3-phenyl-2-propin-1-on

[0227] In einer ähnlichen Weise zu Beispiel 7 wurde aus 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-phenyl-2-propin-1-ol (250 mg, 0,66 mmol) 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-phenyl-2-propin-1-on (246 mg, 99%) als weißer Feststoff gebildet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,47 (d, 1H), 7,76 (dd, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,24, (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,13–1,05 (m, 4H).

c) 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-phenyl-2-pyrimidinamin

[0228] Zu einer Lösung aus 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-phenyl-2-propin-1-on (246 mg, 0,66 mmol) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde N-Cyclopentylguanidinhydrochlorid (320 mg, 1,97 mmol) gegeben, gefolgt von festem Kaliumcarbonat (274 mg, 1,97 mmol). Die resultierende Mischung wurde für 4 Stunden auf 75°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Ether versetzt. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Anteile wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren gefolgt von Flash-Chromatographie (4:1, Hexan:Ethylacetat) lieferte 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-phenyl-2-pyrimidinamin (265 mg, 84%) als Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,49 (d, 1H), 7,80–7,75 (m, 4H), 7,44–7,41 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,49 (m, 1H), 2,22–2,12 (m, 2H), 1,88–1,61 (m, 6H);

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ –112,89; MS m/z 484 (M + 1).

d) N-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-6-phenyl-2-pyrimidinaminhydrochlorid

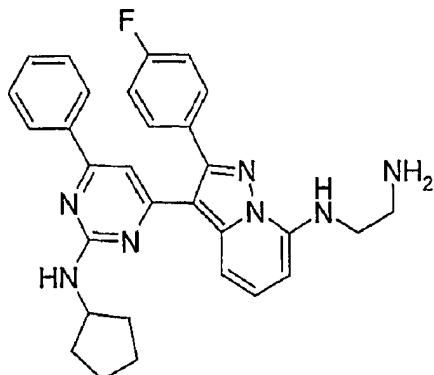
[0229] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-phenyl-2-pyrimidinamin (60 mg, 0,12 mmol) und N-Methylpiperazin N-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-6-phenyl-2-pyrimidinamin (70 mg, 99%) als Öl gebildet.

[0230] Dieses Material wurde in Ether aufgenommen und mit Hydrogenchlorid in Ether behandelt, um einen gelben Niederschlag zu liefern, der durch Filtration als Hydrochloridsalz isoliert wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 11,18 (breit, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,78–7,73 (m, 4H), 7,63–7,36 (m, 6H), 6,77 (s, 1H), 4,29 (breit, 1H), 4,19–4,16 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,39–3,29 (m, 4H), 2,83 (d, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,73–1,59 (m, 6H);

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆): δ -112,68; MS m/z 548 (M + 1).

Beispiel 20: N¹-[3-[2-(Cyclopentylamino)-6-phenyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]-1,2-ethandiamin

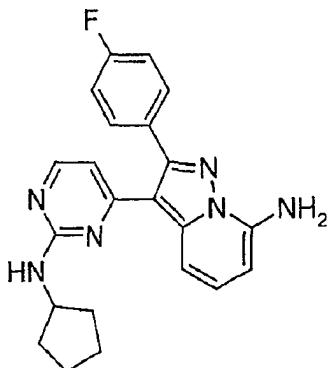


[0231] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-phenyl-2-pyrimidinamin (60 mg, 0,12 mmol) und Ethylenediamin N¹-[3-[2-(Cyclopentylamino)-6-phenyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]-1,2-ethandiamin (30 mg, 48%) als Öl gebildet.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,84–7,72 (m, 6H), 7,42–7,40 (m, 3H), 7,33 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,05 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,09 (breit, 2H), 2,93 (breit, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,83–1,56 (m, 6H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ -113,21; MS m/z 508 (M + 1). Dieses Material wurde in Ether aufgenommen mit Hydrogenchlorid in Ether behandelt, um einen orangefarbenen Niederschlag zu liefern, der durch Filtration als Hydrochloridsalz isoliert wurde.

Beispiel 21: 3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

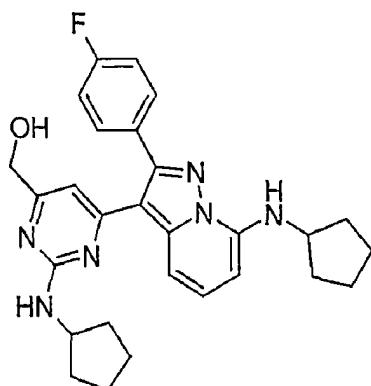


[0232] Zu einer Lösung aus 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-2-pyrimidinamin (53 mg, 0,13 mmol) in N,N-Dimethylformamid (4 ml) wurde Natriumazid (85 mg, 1,3 mmol) gegeben. Die resultierende Mischung wurde auf 100°C für 18 Stunden erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und Ether wurde hinzugegeben. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Anteile über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren gefolgt von Flash-Chromatographie (2:1 zu 1:1 Hexan: Ethylacetat) lieferte 3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (30 mg, 60%) als Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,97 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,10 (t, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,09 (d, 1H), 4,29 (m, 1H), 2,06–1,99 (m, 2H), 1,75–1,45 (m, 6H);

MS m/z 389 (M + 1). Dieses Material wurde in Ether aufgenommen und mit Hydrogenchlorid in Ether behandelt, um einen gelben Niederschlag zu liefern, der durch Filtration als Hydrochloridsalz isoliert wurde.

Beispiel 22: {2-(Cyclopentylamino)-6-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-4-pyrimidinyl}methanol

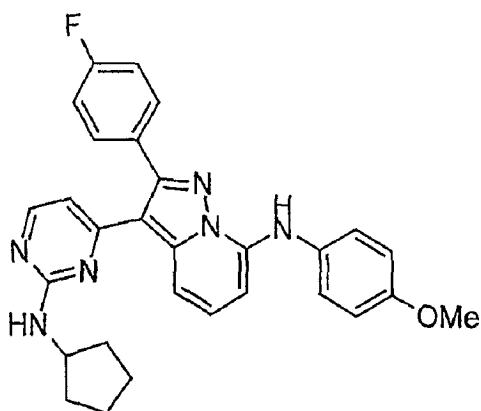


[0233] Zu einer Lösung aus N-Cyclopentyl-3-{2-(cyclopentylamino)-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]-4-pyrimidinyl}-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (134 mg, 2,23 mmol) in Tetrahydrofuran (8 ml) wurde Salzsäure (4 ml, 4 N wäßrig, 32 mmol) gegeben. Nach 30 Minuten wurde die Lösung mit Natriumbicarbonat basisch gemacht und mit Ether versetzt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren, gefolgt von Flash-Chromatographie (2:1 zu 1:1 Hexan:Ethylacetat) lieferte {2-(Cyclopentylamino)-6-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-4-pyrimidinyl}methanol (80 mg, 71%). Dieses Material wurde in Ether aufgenommen und mit wasserfreier Salzsäure in Ether behandelt, um nach Filtration einen gelben Feststoff zu liefern.

¹H-NMR des Hydrochloridsalzes (CDCl_3): δ 8,00–7,94 (breit, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,54–7,44 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,74–4,60 (breit, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 2,16–2,00 (m, 4H), 1,82–1,59 (m, 12H);

¹⁹F-NMR (CDCl_3): δ -111,26; MS m/z 487 (M + 1 der freien Base).

Beispiel 23: 3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorphenyl)-N-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

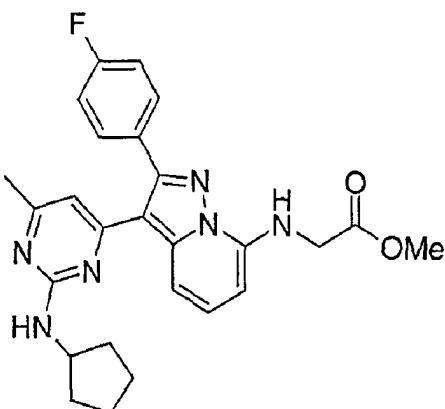


[0234] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 4-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-2-pyrimidinamin (48 mg, 0,12 mmol) und p-Anisidin 3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorphenyl)-N-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (35 mg, 60%) als weißer Feststoff gebildet.

¹H-NMR (CDCl_3): δ 7,99 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,70–7,64 (m, 3H), 7,32–7,26 (m, 3H), 7,17 (t, 2H), 9,67 (d, 2H), 6,34–6,31 (m, 2H), 5,43 (breit, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,11–2,03 (m, 2H), 1,83–1,55 (m, 6H);

¹⁹F-NMR (CDCl_3): δ -112,97; MS m/z 495 (M + 1).

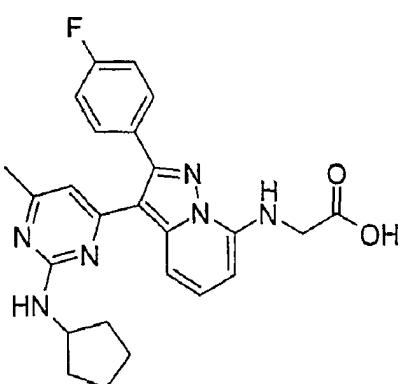
Beispiel 24: Methyl-{(3-[2-(cyclopentylamino)-6-methyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]amino}acetat



[0235] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-methyl-2-pyrimidinamin (94 mg, 0,22 mmol) und Methylglycinathydrochlorid Methyl-{[3-[2-(cyclopentylamino)-6-methyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]amino}acetat (95 mg, 90%) als gelber Schaum gebildet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,74 (d, 1H), 7,67 (dd, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,56 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,90 (d, 1H), 5,07 (breit, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,17 (d, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,75–1,50 (m, 6H); $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -113,61; MS m/z 475 (M + 1).

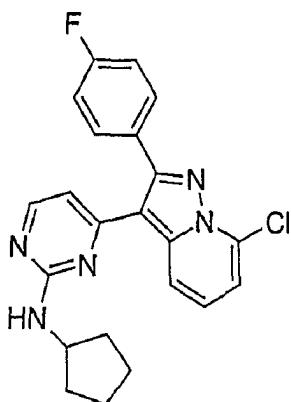
Beispiel 25: {[3-[2-(Cyclopentylamino)-6-methyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]amino}essigsäure



[0236] Zu einer Lösung aus Methyl-{[3-[2-(cyclopentylamino)-6-methyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]amino}acetat (76 mg, 0,16 mmol) in Tetrahydrofuran (3 ml) und Methanol (1 ml) bei Raumtemperatur wurde Lithiumhydroxid (1 ml, 1,0 M in Wasser, 1 mmol) gegeben. Die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt und dann im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde in Ether suspendiert und mit wäßriger Salzsäure (4 N) angesäuert. Die Feststoffe wurden filtriert und zweimal mit Methanol im Vakuum azeotrop destilliert, um das Hydrochloridsalz von {[3-[2-(Cyclopentylamino)-6-methyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]amino}essigsäure (70 mg, 95%) als gelben Feststoff zu liefern.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,72–7,34 (m, 7H), 6,40–6,26 (m, 2H), 4,17–4,04 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,54 (m, 4H); $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -112,96; MS m/z 461 (M + 1).

Beispiel 26: 4-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-2-pyrimidinamin



a) 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-propin-1-ol

[0237] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 7 beschrieben wurde aus 7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyd (5,49 g, 20,0 mmol) und Ethinylmagnesiumbromid (100 ml, 0,5 M in Tetrahydrofuran, 50,0 mmol) bei 0°C, umkristallisiert aus Dichlormethan, 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-propin-1-ol (5,3 g, 88%) als blaßgelber kristalliner Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,04 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,01 (d, 1H), 5,77 (m, 1H), 2,69 (d, 1H), 2,32 (d, 1H);
MS m/z 301 ($M + 1$).

b) 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-propin-1-on

[0238] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 7 beschrieben wurde aus 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-propin-1-ol (5,30 g, 17,6 mmol) 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-propin-1-on (4,04 g, 77%) als gelber Feststoff erhalten.

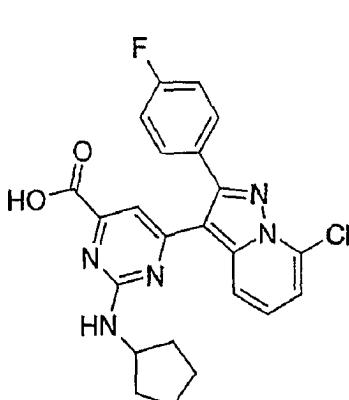
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,45 (d, 1H), 7,67, (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (t, 2H), 2,93 (s, 1H);
MS m/z 299 ($M + 1$).

c) 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-2-pyrimidinamin

[0239] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 7 beschrieben wurden 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-propin-1-on (210 mg, 0,70 mmol), Cyclopentylguanidinhydrochlorid (291 mg, 2,1 mmol) und Kaliumcarbonat (345 mg, 2,1 mmol) für 1,5 Stunden auf 120°C in 1-Methyl-2-pyrrolidinon (8 ml) erwärmt, um 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-2-pyrimidinamin (125 mg, 44%) als weißen Schaum zu bilden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,42 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,67 (dd, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,17 (t, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,18–2,05 (m, 2H), 1,84–1,52 (m, 6H);
 $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ –112,78; MS m/z 408 ($M + 1$).

Beispiel 27: 6-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidincarbon-säure

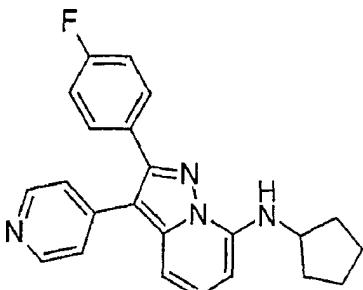


[0240] Eine Lösung aus [6-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]methanol (50 mg, 0,11 mmol) in Dichlormethan (5 ml) wurde mit Mangandioxid (397 mg, 4,6 mmol) behandelt. Die resultierende heterogene Mischung wurde für 5 Stunden gerührt, worauf eine zusätzliche Menge von Mangandioxid (397 mg, 4,6 mmol) hinzugegeben wurde. Nach Röhren für 3 Stunden wurde die Suspension durch ein Kissen aus Celite filtriert und nacheinander mit Methanol und dann Chloroform: Isopropanol (3:1) eluiert. Die Elutionsmittel wurden im Vakuum entfernt, um 6-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidincarbonsäure (54 mg, 99%) als weißen Feststoff zu liefern.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,28 (d, 1H), 7,63 (dd, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,10 (breit, 1H), 6,89 (breit, 1H), 4,09 (m, 1H), 1,90–1,83 (m, 2H), 1,73–1,62 (m, 2H), 1,56–1,43 (m, 4H);

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆): δ –113,40; MS m/z 452 (M + 1).

Beispiel 28: N-Cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



a) 3-Brom-7-chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin

[0241] Zu einer kalten (0°C) Lösung aus 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (5,0 g, 20,2 mmol) in Tetrahydrofuran (81 ml) wurde N-Bromsuccinimid (3,79 g, 21,2 mmol) in zwei Portionen gegeben. Die Lösung verfestigte sich nach 5 Minuten und wurde mit zusätzlichem Tetrahydrofuran (20 ml) versetzt. Die resultierende Lösung wurde für 15 Minuten gerührt. Gesättigtes wäßriges Natriumbicarbonat und Ether wurden hinzugegeben und die Schichten getrennt. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrigen Schichten wurden mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Anteile wurden über Magnesiumumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren gefolgt von Umkristallisation aus Ethylacetat-Hexan-Methanol lieferte 3-Brom-7-chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (5,7 g, 87%) als kristallinen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,07 (dd, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,23–7,16 (m, 3H), 6,98 (d, 1H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ –112,60; MS m/z 325 (M + 1).

b) 3-Brom-N-cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

[0242] Zu einer Lösung aus 3-Brom-7-chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (1,26 g, 3,9 mmol) in Toluol (39 ml) wurden nacheinander rac-BINAP (153 mg, 0,23 mmol), Cäsiumcarbonat (1,44 g, 3,9 mmol), Cyclopentylamin (1,14 ml, 11,5 mmol) und Palladium(II)-acetat (35 mg, 0,15 mmol) gegeben. Die resultierende Mischung wurde für 2,5 Stunden auf 95°C erwärmt, worauf die Reaktion durch Dünnschichtchromatographie als vollständig beurteilt wurde. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ether versetzt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Anteile über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren gefolgt von Flash-Chromatographie (100:1 zu 40:1 Hexan:Ether) lieferte 3-Brom-N-cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (1,2 g, 83%) als weißen kristallinen Feststoff beim Stehenlassen.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,05 (dd, 2H), 7,22–7,14 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 5,95–5,92 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,84–1,67 (m, 6H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ –113,44; MS m/z 374 (M + 1).

c) N-Cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

[0243] Zu einer Lösung aus 3-Brom-N-cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (106 mg, 0,28 mmol) in N,N-Dimethylformamid (5 ml) wurden 4-Pyridinylboronsäure (70 mg, 0,56 mmol), Natriumcarbonat (0,28 ml, 2 M wäßrig, 0,56 mmol) und Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (10 mg, 0,01 mmol) gegeben. Die resultierende Mischung wurde für 18 Stunden auf 100°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ether versetzt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Anteile über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren gefolgt von Flash-Chromatographie (2:1 He-

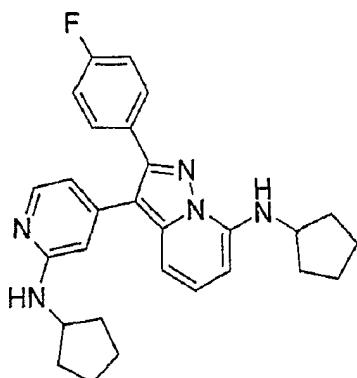
xan:Ether) lieferte N-Cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (48 mg, 46%) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,50 (d, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,22–7,18 (m, 3H), 7,06–6,97 (m, 3H), 6,00 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 3,99 (m, 1H), 2,16–2,08 (m, 2H), 1,83–1,66 (m, 6H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 162,99 (d, J_{CF} = 246,6 Hz), 150,07 149,98, 142,77, 141,98, 140,13, 131,05 (d, J_{CF} = 8,0 Hz), 129,04, 127,64, 123,98, 115,56 (d, J_{CF} = 2,12 Hz), 106,51, 102,22, 89,25, 53,88, 33,36, 24,05;

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ -113,49; MS m/z 373 (M + 1).

Beispiel 29: N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyridinyl]-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



a) 2-Fluorpyridin-4-ylboronsäure

[0244] Zu einer gerührten Lösung aus N-Butyllithium (3,2 ml, 2,5 M, 8,0 mmol) in trockenem Diethylether (20 ml) bei -78°C wurde eine Lösung aus 2-Fluor-4-iodpyridin (1,5 g, 6,7 mmol) in trockenem Ether (10 ml) gegeben, und die Reaktionsmischung wurde für 10 Minuten bei -78°C gerührt. Tributylborat (2,4 ml, 2,01 g, 8,7 mmol) wurde hinzugegeben, und die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur über 2 Stunden erwärmen gelassen. Wasser (5 ml) wurde hinzugegeben, gefolgt von wäßriger 2 N Natriumhydroxid-Lösung (10 ml), um die Feststoffe aufzulösen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde unter Verwendung von 6 N Salzsäure auf pH 3 angesäuert, und der resultierende weiße Feststoff wurde durch Filtration aufgefangen und unter Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung (0,74 g, 78%) zu ergeben.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,65 (br s, 2H), 8,21 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,37 (d, 1H).

b) N-Cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)-3-(2-fluor-4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

[0245] In einer ähnlichen Weise zu Beispiel 28 wurde aus 3-Brom-N-cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (240 mg, 0,64 mmol) und 2-Fluorpyridin-4-ylboronsäure (271 mg, 1,92 mmol) nach Erwärmen auf 100°C für 1,5 Stunden N-Cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)-3-(2-fluor-4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (180 mg, 72%) als grünlicher Feststoff gebildet.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,12 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,13–7,02 (m, 4H), 6,90 (s, 1H), 6,05–6,01 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,86–1,68 (m, 6H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ -68,65, -113,06; MS m/z 391 (M + 1).

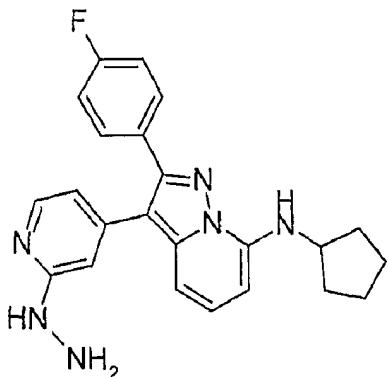
c) N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyridinyl]-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

[0246] Eine Lösung aus N-Cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)-3-(2-fluor-4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (37 mg, 0,10 mmol) in Cyclopentylamin (4 ml) wurde in einem versiegelten Reagenzglas für 12 Stunden auf 150°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung im Vakuum aufkonzentriert, und der Rückstand wurde in Ether aufgenommen und mit Wasser und dann Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Anteile wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren gefolgt von Flash-Chromatographie (4:1 zu 2:1 Hexan:Ethylacetat) lieferte N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyridinyl]-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (31 mg, 72%) als Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,01 (d, 1H), 7,64 (dd, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,10–7,02 (m, 3H), 6,57 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,01 (d, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,63 (breit, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,96–1,42 (m, 14H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ -114,06; MS m/z 456 (M + 1).

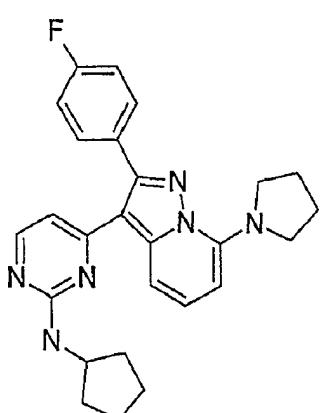
Beispiel 30: N-Cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)-3-(2-hydrazino-4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



[0247] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 29 beschrieben wurde aus N-Cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)-3-(2-fluor-4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (45 mg, 0,12 mmol) und wasserfreiem Hydrazin (0,5 ml) in Ethanol (4 ml) für 13 Stunden bei 100°C N-Cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)-3-(2-hydrazino-4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (30 mg, 65%) als Feststoff gebildet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,05 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,09–6,99 (m, 4H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,03–5,96 (m, 3H), 4,01 (breit m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,84–1,68 (m, 6H);
 $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ –113,66; MS m/z 403 (M + 1).

Beispiel 31: N-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorphenyl)-7-(1-pyrrolidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin



a) 1-[2-(4-Fluorphenyl)-7-(1-pyrrolidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon

[0248] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (0,30 g, 1,0 mmol) und Pyrrolidin (0,43 ml, 5,2 mmol) 1-[2-(4-Fluorphenyl)-7-(1-pyrrolidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (0,30 g, 91%) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,78 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,13 (t, 2H), 6,16 (d, 1H), 3,72 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (m, 4H);
MS m/z 324 (M + 1).

b) (2E)-3-(Dimethylamino)-1-[2-(4-fluorphenyl)-7-(1-pyrrolidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-propen-1-on

[0249] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 1-[2-(4-Fluorphenyl)-7-(1-pyrrolidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (0,28 g, 0,86 mmol) (2E)-3-(Dimethylamino)-1-[2-(4-fluorphenyl)-7-(1-pyrrolidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-propen-1-on (0,25 g, 76%) als gelber Schaum erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,75 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,11 (t, 2H), 6,09 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 3,73 (m, 4H), 2,93 (bs, 3H), 2,62 (bs, 3H), 2,02 (m, 4H);
MS m/z 379 (M + 1).

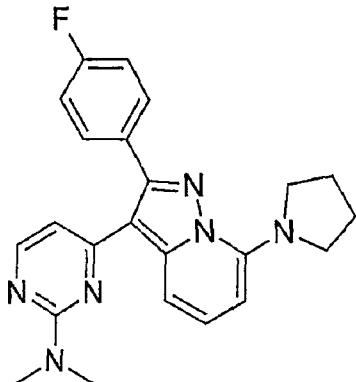
c) N-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorphenyl)-7-(1-pyrrolidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin

[0250] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus (2E)-3-(Dimethylamino)-1-[2-(4-fluorphenyl)-7-(1-pyrrolidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-propen-1-on (75 mg, 0,20 mmol), N-Cyclopentylgua-

nidinhydrochlorid und Kaliumcarbonat in N,N-Dimethylformamid N-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorphenyl)-7-(1-pyrrolidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin (28,7 mg, 33%) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,95 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,08 (t, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,25 (bs, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,72 (m, 4H), 2,02 (m, 6H), 1,75–1,49 (m, 6H);
MS m/z 443 (M + 1).

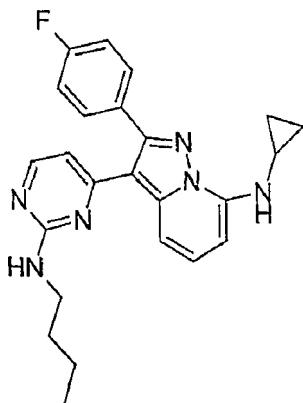
Beispiel 32: 4-[2-(4-Fluorphenyl)-7-(1-pyrrolidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dimethyl-2-pyrimidinamin



[0251] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus (2E)-3-(Dimethylamino)-1-[2-(4-fluorphenyl)-7-(1-pyrrolidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-propen-1-on (75 mg, 0,20 mmol), N,N-Dimethylguanidinsulfat und Kaliumcarbonat in N,N-Dimethylformamid 4-[2-(4-Fluorphenyl)-7-(1-pyrrolidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dimethyl-2-pyrimidinamin (19,8 mg, 25%) als gelber kristalliner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,05 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,07 (t, 2H), 6,27 (d, 1H), 6,06 (d, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,21 (s, 6H), 2,01 (m, 4H);
MS m/z 403 (M + 1).

Beispiel 33: 3-(2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl)-N-cyclopropyl-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



a) N-Butyl-4-[7-chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin

[0252] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 7 beschrieben wurde aus 1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-propin-1-on (0,50 g, 1,7 mmol), N-Butylguanidinsulfat und Natriummethoxid (0,81 ml, 21 Gew.-%ig in Ethanol, 2,2 mmol) bei Raumtemperatur N-Butyl-4-[7-chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin (0,39 g, 59%) als flockiger blaßgelber Feststoff erhalten.

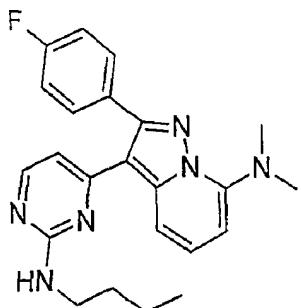
¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,40 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,16 (bs, 1H), 3,49 (q, 2H), 1,71–1,41 (m, 4H), 0,99 (t, 3H);
¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ -112,77; MS m/z 396 (M + 1).

b) 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-N-cyclopropyl-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

[0253] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus N-Butyl-4-[7-chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin (46 mg, 0,12 mmol) und Cyclopropylamin 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-N-cyclopropyl-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (36,5 mg, 75%) als gelber Schaum erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,95 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,11 (t, 2H), 6,36 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,15 (bs, 1H), 3,43 (q, 2H), 2,63 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,94 (t, 3H), 0,84 (m, 2H), 0,71 (m, 2H);
MS m/z 417 (M + 1).

Beispiel 34: 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorphenyl)-N,N-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



a) (2E)-1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on

[0254] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (1,83 g, 6,3 mmol) (2E)-1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (1,47 g, 67%) als gelber Feststoff erhalten.

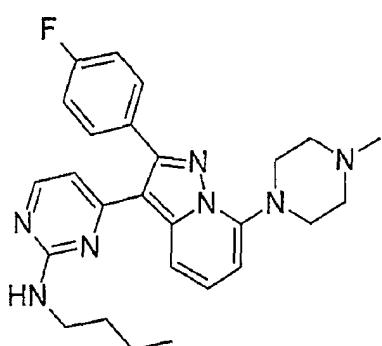
¹H-NMR (Aceton-d₆): δ 8,21 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,23 (m, 3H), 5,07 (d, 1H), 3,04 (bs, 3H), 2,54 (bs, 3H);
MS m/z 344 (M + 1).

b) 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorphenyl)-N,N-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

[0255] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus (2E)-1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (1,47 g, 4,3 mmol), N-Butylguanidinsulfat und Kaliumcarbonat in N,N-Dimethylformamid 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorphenyl)-N,N-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (0,40 g, 24%) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,00 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,08 (t, 2H), 6,29 (m, 2H), 5,24 (bs, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,09 (s, 6H), 1,65–1,38 (m, 4H), 0,94 (t, 3H);
MS m/z 405 (M + 1).

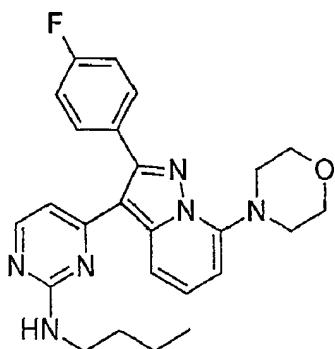
Beispiel 35: N-Butyl-4-[2-(4-fluorphenyl)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin



[0256] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus N-Butyl-4-[7-chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin (50 mg, 0,13 mmol) und 1-Methylpiperazin N-Butyl-4-[2-(4-fluorphenyl)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin (28 mg, 48%) als cremefarbener Schaum hergestellt.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,98 (m, 2H), 7,58 (t, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,04 (bs, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,14 (bs, 1H), 3,37 (bs, 4H), 3,20 (d, 2H), 2,49 (s, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,84 (t, 3H);
¹⁹F-NMR (DMSO-d₆): δ -113,56; MS m/z 460 (M + 1).

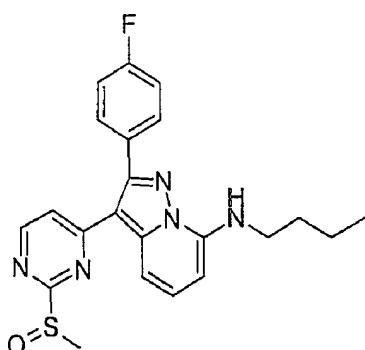
Beispiel 36: N-Butyl-4-[2-(4-fluorphenyl)-7-(4-morpholinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin



[0257] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus N-Butyl-4-[7-chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin (50 mg, 0,13 mmol) und Morpholin N-Butyl-4-[2-(4-fluorphenyl)-7-(4-morpholinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin (24 mg, 44%) als cremefarbener Schaum hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,14 (d, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,17 (t, 2H), 6,39 (m, 2H), 5,52 (bs 1H), 4,04 (m, 4H), 3,66 (m, 6H), 1,70 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,02 (t, 3H);
MS m/z 447 ($M + 1$).

Beispiel 37: N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-[2-(methylsulfinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



a) 4-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinethiolat

[0258] Eine Lösung aus (2E)-1-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (5,92 g, 15,6 mmol), Thioharnstoff (2,37 g, 31,1 mmol) und Kaliumhydroxid (15,6 ml, 1,0 N in Ethanol) in 200 ml Ethanol wurde refluxiert, bis das Ausgangsmaterial verbraucht war. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und der resultierende Niederschlag wurde durch Filtration isoliert. Nach Waschen mit Ethylacetat wurde 4-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinethiolat (1,68 g, 44%) als brauner Feststoff als Kaliumsalz isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7,68–7,61 (m, 4H), 7,29–7,23 (m, 3H), 6,88 (m, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 3,32–3,22 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,87 (t, 3H);
MS m/z 392 ($M + 1$).

b) N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-[2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

[0259] Eine Mischung aus 4-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinethiolat (2,87 g, 6,9 mmol) in 50 ml Wasser wurde mit Iodmethan (0,86 ml, 13,8 mmol) und Natriumhydroxid (4,1 ml, 5 N wäßrige Lösung) behandelt und bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt. Die Mischung wurde mit zusätzlichem Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Schichten wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und aufkonzentriert. Flash-Säulenchromatographie unter Elution mit 9:1 Hexan-Ethylacetat lieferte N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-[2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (1,64 g, 56%) als gelben Schaum.

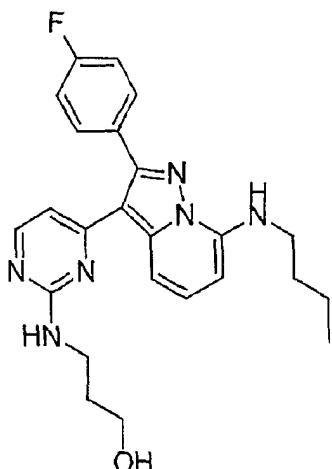
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,15 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,13 (t, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,02 (m, 2H), 3,35 (q, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,76–1,41 (m, 4H), 0,95 (t, 3H);
 $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -112,75; MS m/z 408 ($M + 1$).

c) N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-[2-(methylsulfinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

[0260] Zu einer kalten (0°C) Lösung aus N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-[2-(methylsulfinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (1,5 g, 3,7 mmol) in 50 ml Chloroform wurde m-Chlorperbenzoësäure (0,87 g, 70–75%, 3,7 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde auf RT erwärmt gelassen. Nach Röhren für 5 h wurden weitere 0,2 g m-Chlorperbenzoësäure hinzugegeben, und die Reaktion wurde für 15 min gerührt. Die Reaktion wurde mit wäßrigem Natriumbicarbonat verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und aufkonzentriert. Das Rohprodukt wurde aus Ethylacetat-Hexan umkristallisiert, um N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-[2-(methylsulfinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (0,95 g, 60%) als orangefarbenen Feststoff zu liefern.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,40 (breit, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,20 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 6,10 (breit, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,79–1,42 (m, 4H), 0,97 (t, 3H);
 MS m/z 422 ($M - 1$).

Beispiel 38: 3-(4-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl)amino)-1-propanol

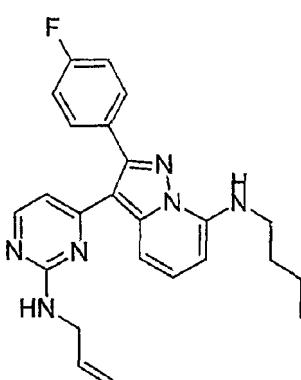


[0261] Eine Lösung aus N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-[2-(methylsulfinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (50 mg, 0,12 mmol) und 3-Amino-1-propanol (0,45 ml, 5,9 mmol) in 2 ml Tetrahydrofuran wurde für 4 Stunden refluxiert, dann wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und aufkonzentriert. Flash-Säulenchromatographie unter Elution mit einem Gradienten von 0 zu 100% Ethylacetat in Hexan lieferte 3-(4-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl)amino)-1-propanol (46,3 mg, 90%) als gelben Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,97 (d, 1H), 7,67–7,61 (m, 3H), 7,35 (t, 1H), 7,16 (t, 2H), 6,34 (d, 1H), 6,04 (m, 2H), 3,67–3,60 (m, 4H), 3,39 (q, 2H), 1,79–1,45 (m, 6H), 1,00 (t, 3H);

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ –113,10; MS m/z 435 ($M + 1$).

Beispiel 39: 3-[2-(Allylamino)-4-pyrimidinyl]-N-butyl-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



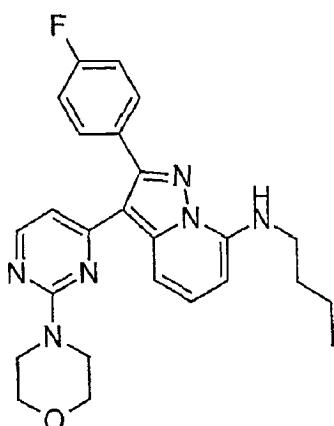
[0262] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 38 beschrieben wurde aus N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-[2-(methylsulfinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (50 mg, 0,12 mmol) und Allylamin, erwärmt für 24 h auf 60°C , 3-[2-(Allylamino)-4-pyrimidinyl]-N-butyl-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (44,6 mg, 91%)

als gelber Schaum hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,99 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,17 (t, 2H), 6,33 (d, 1H), 6,06–5,98 (m, 3H), 5,32 (dd, 1H), 5,19 (dd, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,39 (q, 2H), 1,80–1,46 (m, 4H), 1,00 (t, 3H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ -113,17; MS m/z 417 (M + 1).

Beispiel 40: N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-[2-(4-morpholinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

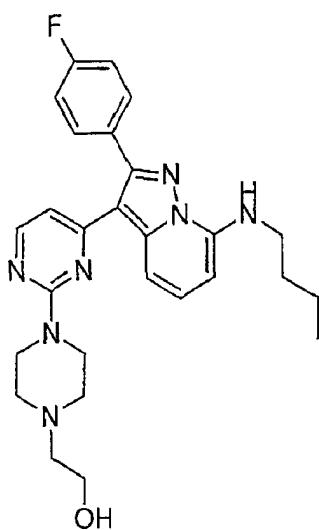


[0263] Im einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 38 beschrieben wurde aus N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(methylsulfinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (50 mg, 0,12 mmol) und Morpholin N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(4-morpholinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (43,0 mg, 82%) als cremefarbener Schaum hergestellt.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,09 (d, 1H), 7,56 (dd, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,59 (m, 8H), 3,28 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,87 (t, 3H);

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆): δ -113,70; MS m/z 447 (M + 1).

Beispiel 41: 2-(4-{4-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-1-piperazinyl)ethanol

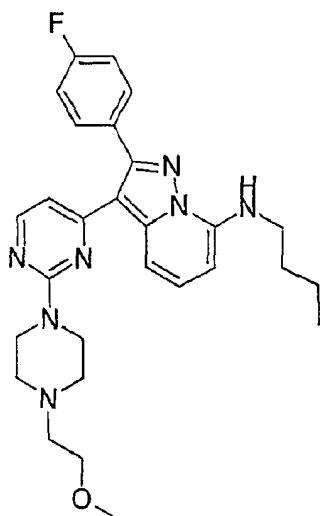


[0264] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 38 beschrieben wurde aus N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(methylsulfinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (50 mg, 0,12 mmol) und 1-(2-Hydroxyethyl)piperazin 2-(4-{4-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-1-piperazinyl)ethanol (47,8 mg, 83%) als blaßgelber Feststoff hergestellt.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,12 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,43 (breit, 1H), 3,64 (breit, 4H), 3,53 (q, 2H), 3,38–3,27 (m, 4H), 2,44 (breit, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,91 (t, 3H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ -113,30; MS m/z 490 (M + 1).

Beispiel 42: N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-{2-[4-(2-methoxyethyl)-1-piperazinyl]-4-pyrimidinyl}pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

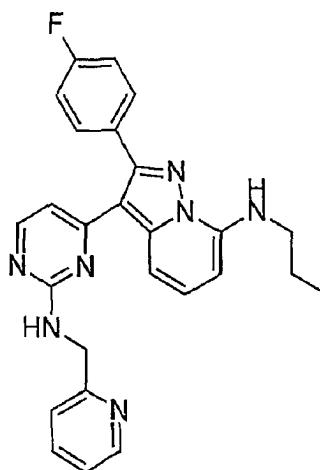


[0265] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 38 beschrieben wurde aus N-Butyl-2-[4-fluorphenyl]-3-[2-(methylsulfinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (50 mg, 0,12 mmol) und 1-(2-Methoxyethyl)piperazin N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-{2-[4-(2-methoxyethyl)-1-piperazinyl]-4-pyrimidinyl}pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (59,9 mg, 100%) als blaßgelbes Öl hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,11 (d, 1H), 7,61 (dd, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,64 (breit, 4H), 3,46 (t, 2H), 3,38–3,22 (m, 7H), 2,44 (breit, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (t, 3H);

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ –113,59; MS m/z 504 (M + 1). Dieses Material wurde mit wasserfreiem Hydrogenchlorid in Ether behandelt, um ein Hydrochloridsalz als orangefarbenen Feststoff zu liefern.

Beispiel 43: N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-{2-[(2-pyridinylmethyl)amino]-4-pyrimidinyl}pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

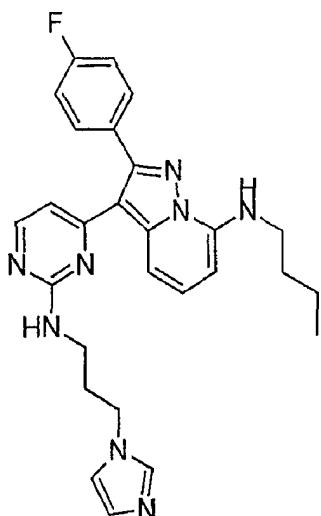


[0266] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 38 beschrieben wurde aus N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-[2-(methylsulfinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (89 mg, 0,21 mmol), 2-Picolyamin (0,6 ml, 5,8 mmol) und Kaliumcarbonat (64 mg, 0,46 mmol) in Xylol bei 140°C für 24 h N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-{2-[(2-pyridinylmethyl)amino]-4-pyrimidinyl}pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (39,2 mg, 40%) als Feststoff hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,62 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,27–7,12 (m, 4H), 6,37 (d, 1H), 6,13 (breit, 1H), 6,02–6,00 (m, 2H), 4,83 (d, 2H), 3,38 (q, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 0,99 (t, 3H);

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ –113,22; MS m/z 468 (M + 1). Dieses Material wurde mit wasserfreiem Hydrogenchlorid in Ether behandelt, um ein Hydrochloridsalz als braunen Feststoff zu liefern.

Beispiel 44: N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-(2-{[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino}-4-pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

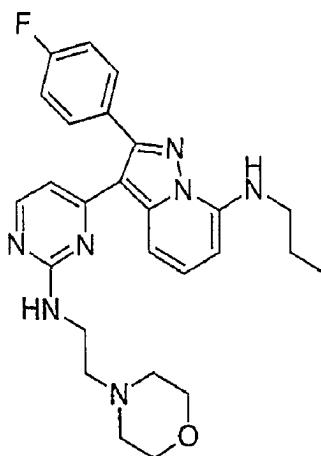


[0267] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 38 beschrieben wurde aus N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-[2-(methylsulfinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (50 mg, 0,12 mmol) und 1-(3-Aminopropyl)imidazol in Ethanol in einem versiegelten Reagenzglas bei 90°C N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-(2-{[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino}-4-pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (43,8 mg, 77%) als gelbes Öl hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,01 (d, 1H), 7,65–7,61 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,07–6,03 (m, 2H), 5,32 (breit, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,48 (q, 2H), 3,39 (q, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,00 (t, 3H);

MS m/z 485 (M + 1). Dieses Material wurde mit wasserfreiem Hydrogenchlorid in Ether behandelt, um ein Hydrochloridsalz als goldfarbenen Feststoff zu liefern.

Beispiel 45: N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-(2-{[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino}-4-pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

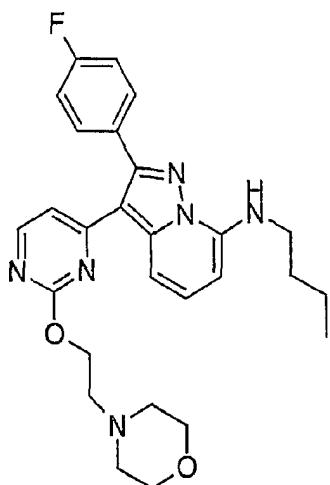


[0268] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 38 beschrieben wurde aus N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-[2-(methylsulfinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (50 mg, 0,12 mmol) und 4-(2-Aminoethyl)morpholin in einem versiegelten Reagenzglas bei 90°C N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-(2-{[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino}-4-pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (47,0 g, 81%) als gelber Feststoff hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,02 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,63 (dd, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,14 (t, 2H), 6,31 (d, 1H), 6,03–6,01 (m, 2H), 5,65 (breit, 1H), 3,75 (breit, 4H), 3,57 (q, 2H), 3,39 (q, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,53 (breit, 4H), 1,81–1,46 (m, 4H), 0,99 (t, 3H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ -113,31; MS m/z 490 (M + 1).

Beispiel 46: N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-{2-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]-4-pyrimidinyl}pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

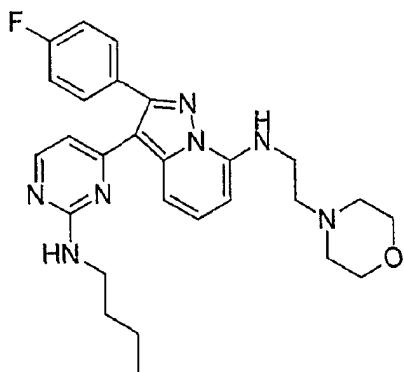


[0269] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 38 beschrieben wurde aus N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-[2-(methylsulfinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (50 mg, 0,12 mmol), 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin (71 µl, 0,59 mmol) und Kalium-t-butoxid (0,24 ml, 1,0 M in t-Butanol, 0,24 mmol) in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-{2-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]-4-pyrimidinyl}pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (37,0 mg, 64%) als gelbes Öl hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,19 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,17 (t, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,08–6,03 (m, 2H), 4,55 (breit, 2H), 3,76 (breit, 4H), 3,39 (q, 2H), 2,88 (breit 2H), 2,63 (breit, 4H), 1,81–1,46 (m, 4H), 1,00 (t, 3H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ –112,88; MS m/z 491 (M + 1). Dieses Material wurde mit wasserfreiem Hydrogenchlorid in Ether behandelt, um ein Hydrochloridsalz als orangefarbenen Feststoff zu liefern.

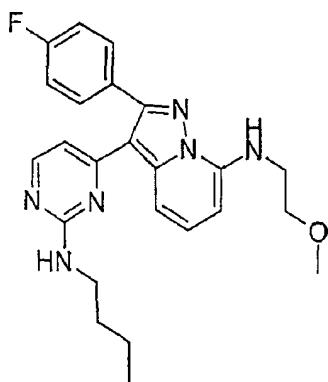
Beispiel 47: 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



[0270] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus N-Butyl-4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin (52,5 mg, 0,13 mmol) und 4-(2-Aminoethyl)morpholin 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (30,0 mg, 46%) als gelber Feststoff hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,97 (breit, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,16 (t, 2H), 6,54 (t, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 3,76 (t, 4H), 3,48 (m, 4H), 2,78 (t, 2H), 2,55 (breit, 4H), 1,68–1,44 (m, 4H), 0,98 (t, 3H); MS m/z 490 (M + 1).

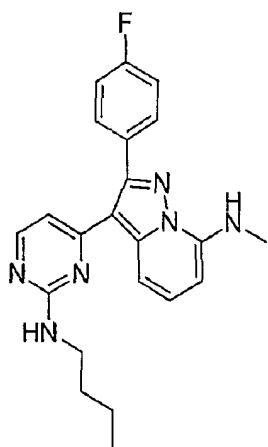
Beispiel 48: 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N-(2-methoxyethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



[0271] Eine Mischung aus N-Butyl-4-[7-chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin (56 mg, 0,14 mmol) und 2-Methoxyethylamin (5 ml) wurde für 24 Stunden refluxiert, dann abgekühlt und aufkonzentriert. Flash-Säulenchromatographie unter Elution mit 3:1 Hexan-Ethylacetat lieferte 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N-(2-methoxyethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (57,1 mg, 93%) als gelben Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,02 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,15 (t, 2H), 6,29 (m, 2H), 6,05 (d, 1H), 5,10 (breit 1H), 3,72 (t, 2H), 3,57 (q, 2H), 3,47 (q, 2H), 3,43 (s, 3H), 1,69–1,44 (m, 4H), 0,98 (t, 3H); MS m/z 435 ($M + 1$).

Beispiel 49: 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

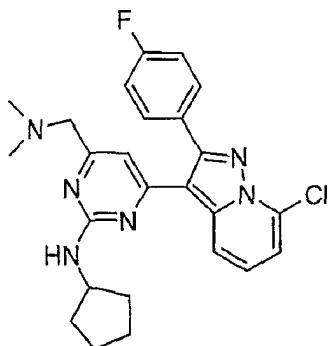


[0272] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 14 beschrieben wurde aus N-Butyl-4-[7-chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin (53 mg, 0,13 mmol) und Methylamin (5 ml, 40%ig wäßrig) in einem versiegelten Reagenzglas 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (40,5 mg, 77%) als blaßgelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,01 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,13 (t, 2H), 6,30 (d, 1H), 6,03–5,99 (m, 2H), 5,11 (breit, 1H), 3,46 (q, 2H), 3,10 (d, 3H), 1,69–1,42 (m, 4H), 0,97 (t, 3H);

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ –113,39; MS m/z 391 ($M + 1$).

Beispiel 50: 4-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-[(dimethylamino)methyl]-2-pyrimidinamin



a) 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-(iodmethyl)-2-pyrimidinamin

[0273] s[6-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]methanol (215 mg, 0,49 mmol) wurde in einer Mischung aus Benzol (4 ml) und Ether (8 ml) gelöst. Imidazol (134 mg, 2,0 mmol) und Triphenylphosphin (191 mg, 0,73 mmol) wurden nacheinander hinzugegeben. Eine Lösung aus Iod (179 mg, 0,71 mmol) in Ether (5 ml) wurde zur Reaktionsmischung über 10 Minuten getropft. Die resultierende Lösung wurde für weitere 20 Minuten gerührt und dann mit 10 ml Ether verdünnt. Die Mischung wurde filtriert, um Feststoffe zu entfernen. Auf konzentrieren gefolgt von Flash-Chromatographie (4:1 Hexan:Ethylacetat) lieferte 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-(iodmethyl)-2-pyrimidinamin (160 mg, 60%) als Feststoff. R_f 0,47 (4:1 Hexan:Ethylacetat);

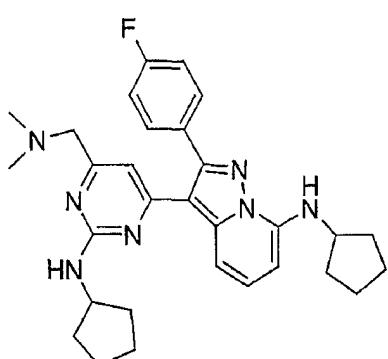
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,38 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (t, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,67 (m, 6H).

b) 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-[(dimethylamino)methyl]-2-pyrimidinamin

[0274] Zu einer Lösung aus 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-(iodmethyl)-2-pyrimidinamin (160 mg, 0,29 mmol) in Tetrahydrofuran (2 ml) wurde Dimethylamin (730 μl , 2 M in THF, 1,5 mmol) gegeben, und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren lieferte das rohe Amin (120 mg, 99%). Eine Portion des rohen Amins (26 mg) wurde durch Flash-Chromatographie (38:2 Dichlormethan:Methanol zu 37:3 Dichlormethan-Methanol) gereinigt, um 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-[(dimethylamino)methyl]-2-pyrimidinamin (15 mg) zu liefern. R_f 0,32 (37:3 Dichlormethan:Methanol);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,37 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,11 (t, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,18 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,80–1,45 (m, 6H);
MS m/z 465 (M + 1); Smp. 68–75°C.

Beispiel 51: N-Cyclopentyl-3-{2-(cyclopentylamino)-6-[(dimethylamino)methyl]-4-pyrimidinyl}-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

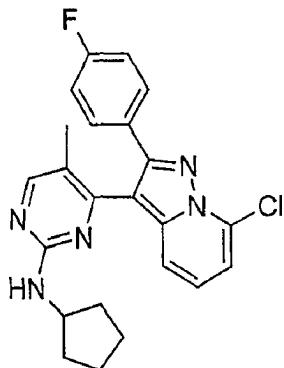


[0275] Eine Lösung aus 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-[(dimethylamino)methyl]-2-pyrimidinamin (160 mg, 0,29 mmol) in Tetrahydrofuran (2 ml) wurde Dimethylamin (730 μl , 2 M in THF, 1,5 mmol) gegeben, und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren lieferte das rohe Amin (120 mg, 99%). Eine Portion des rohen Amins (26 mg) wurde durch Flash-Chromatographie (38:2 Dichlormethan:Methanol zu 37:3 Dichlormethan-Methanol) gereinigt, um 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-[(dimethylamino)methyl]-2-pyrimidinamin (15 mg) zu liefern. R_f 0,32 (37:3 Dichlormethan:Methanol);

mino)methyl]-2-pyrimidinamin (60 mg, 0,13 mmol) in Cyclopentylamin (2 ml) wurde in einem versiegelten Reagenzglas für 16 Stunden auf 95°C erwärmt, gefolgt von Erwärmen für 72 Stunden auf 100°C. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Ethylacetat verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Schicht wurde aufkonzentriert und chromatographiert (37:3 Dichlormethan:Methanol), um N-Cyclopentyl-3-{2-(cyclopentylamino)-6-[(dimethylamino)methyl]-4-pyrimidinyl}-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (10 mg, 15%) zu liefern.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,70 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,12 (t, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,05–5,95 (m, 2H), 5,13 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,15 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,90–1,50 (m, 12H); MS m/z 514 (M + 1).

Beispiel 52: 4-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-5-methyl-2-pyrimidinamin



a) 1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-methyl-2-propen-1-ol

[0276] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 7 beschrieben wurde aus 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyd (510 mg, 1,9 mmol) und Isopropenylmagnesiumbromid 1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-methyl-2-propen-1-ol (530 mg, 90%) als cremefarbener Feststoff erhalten. R_f 0,26 (4:1 Hexan:Ethylacetat);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,81–7,70 (m, 3H), 7,21–7,08 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 1,62 (s, 3H); MS m/z 317 (M + 1).

b) 1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-methyl-2-propen-1-on

[0277] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 7 beschrieben wurde aus 1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-methyl-2-propen-1-ol (530 mg, 1,7 mmol) 1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-methyl-2-propen-1-on (390 mg, 74%) als weißer Feststoff gebildet. R_f 0,29 (4:1 Hexan:Ethylacetat);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,96 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,18–7,07 (m, 3H), 5,48 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 1,98 (s, 3H).

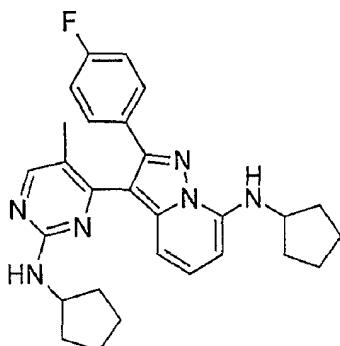
c) 4-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-5-methyl-2-pyrimidinamin

[0278] Zu einer Suspension aus N-Cyclopentylguanidinhydrochlorid (68 mg, 0,42 mmol) in Ethanol (1 ml) wurde Natriummethoxid (138 µl, 3 M in Ethanol, 0,41 mmol) gegeben. Eine Lösung aus 1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-methyl-2-propen-1-on (1 ml) wurde hinzugegeben, und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Eine weitere Teilmenge N-Cyclopentylguanidinhydrochlorid (68 mg, 0,42 mmol) und Natriummethoxid (138 µl, 3 M in Ethanol, 0,41 mmol) in Ethanol (1 ml) wurden zur Reaktionsmischung gegeben und für weitere 24 Stunden gerührt. Palladium auf Kohlenstoff (10%, 30 mg) wurde zur Reaktionsmischung gegeben und bei Raumtemperatur für 30 Minuten unter einer Luftatmosphäre gerührt, woraufhin weiteres Palladium auf Kohlenstoff (10%, 100 mg) hinzugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Die Suspension wurde mit Ethylacetat verdünnt und durch Celite filtriert. Aufkonzentrieren gefolgt von Flash-Chromatographie (4:1 Hexan: Ethylacetat) lieferte 4-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-5-methyl-2-pyrimidinamin (57 mg, 43%) als klares Öl. R_f 0,24 (4:1 Hexan:Ethylacetat);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,14 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,08 (t, 2H), 7,00 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 4,26 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,82–1,45 (m, 9H); MS m/z 422 (M + 1). Zu einer Lösung aus dem Produkt in Ether wurde 1 M Hydrogenchlorid in Ether gegeben.

Der ausgefällte Feststoff wurde isoliert, um das entsprechende Hydrochloridsalz zu ergeben.

Beispiel 53: N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-5-methyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

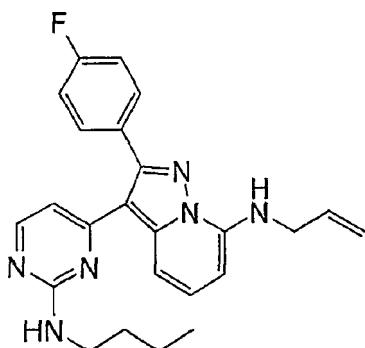


[0279] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 7 beschrieben wurde aus 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-5-methyl-2-pyrimidinamin (52 mg, 0,12 mmol) und Cyclopentylamin N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-5-methyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (47 mg, 90%) als gelbes Öl gebildet. R_f 0,15 (4:1 Hexan:Ethylacetat);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,51 (breit, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,28 (t, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,74 (br, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,14 (br, 1H), 4,05 (br, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,96–1,42 (m, 17H);

MS m/z 471 (M + 1). Zu einer Lösung aus dem Produkt in Ether wurde 1 M Hydrogenchlorid in Ether gegeben. Der aufgefällte Feststoff wurde isoliert, um das entsprechende Hydrochloridsalz zu ergeben.

Beispiel 54: N-Allyl-3-[2-(butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



[0280] Eine Lösung aus N-Butyl-4-[7-chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin (0,15 g, 0,38 mmol) in Allylamin (5 ml, 67 mmol) wurde in einem versiegelten Reagenzglas für 88 Stunden auf 85°C erwärmt. Nach Abkühlen und Aufkonzentrieren der Reaktionsmischung lieferte Flash-Chromatographie (4:1 Hexan-Ethylacetat) N-Allyl-3-[2-(butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (0,14 g, 88%) als blaßgelben Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,89 (breit, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,16 (t, 2H), 6,31–6,26 (m, 2H), 6,09–5,92 (m, 2H), 5,39–5,24 (m, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,50 (q, 2H), 1,72–1,41 (m, 4H), 0,98 (t, 3H);

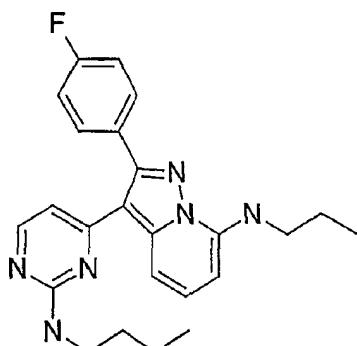
$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ –113,16; MS m/z (M + 1);

Analyse

Berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_6$:
Gefunden:

C, 69,21; H, 6,05; N, 20,18.
C, 69,27; H, 6,07; N, 20,03.

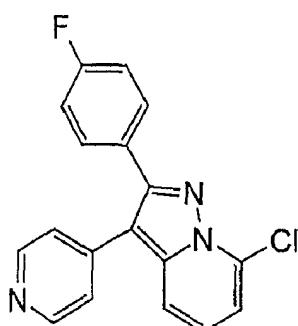
Beispiel 55: 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorphenyl)-N-propylpyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



[0281] Zu einer Lösung aus N-Allyl-3-[2-(butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (80 mg, 0,19 mmol) in Ethanol (5 ml) wurde Palladium auf Kohlenstoff (10%, 8 mg) gegeben. Die Mischung wurde über Nacht unter einem mit Wasserstoff gefüllten Ballon gerührt. Die Reaktion wurde durch ein Kissen aus Celite filtriert und auf konzentriert, um 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorphenyl)-N-propylpyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (79 mg, 99%) als goldfarbenen Schaum zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl_3): δ 8,03 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,15 (t, 2H), 6,30 (d, 1H), 6,08–6,01 (m, 2H), 5,08 (breit, 1H), 3,47 (q, 2H), 3,37 (q, 2H), 1,87–1,41 (m, 6H), 1,08 (t, 3H), 0,99 (t, 3H); ¹⁹F-NMR (CDCl_3): δ –113,44; MS m/z 419 (M + 1).

Beispiel 56: 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)-3-pyridin-4-ylpyrazolo[1,5-a]pyridin



a) 1-(4-Fluorphenyl)-2-trimethylsilylacetylen

[0282] 4-Fluoriodbenzol (112 ml, 0,97 mol) und Triethylamin (176 ml, 1,26 mol) werden in trockenem Tetrahydrofuran (1,2 l) gelöst, und Stickstoffgas wurde durch die Lösung für ca. 20 min geblasen. Kupfer(I)iodid (1,08 g, 5,7 mmol) und Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid (2,15 g, 3 mmol) werden hinzugegeben, und dann wurde Trimethylsilylacetylen (178 ml, 1,3 mol) über ca. 40 min hinzugetropft, wobei die Temperatur auf ca. 23°C gehalten wurde. Eine große Menge von Niederschlag bildet sich, der mechanisches Rühren erfordert. Nach Beendigung der Zugabe des Trimethylsilylacetylen wurde die Mischung bei Raumtemperatur für ca. 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde filtriert und der Feststoff mit Cyclohexan gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden unter reduziertem Druck aufkonzentriert, um ein braunes Öl zu ergeben. Auftragen dieses Öls auf ein Kissen aus Kieselgel, gefolgt von Elution mit Cyclohexan ergab eine gelbe Lösung. Entfernung des Lösungsmittels ergab die Titelverbindung als gelbes Öl (182 g, 95%).

b) Methyl-3-(4-fluorphenyl)propiolat

[0283] Eine Lösung aus 1-(4-Fluorphenyl)-2-trimethylsilylacetylen (64 g, 0,33 mol) in trockenem Diethylether (400 ml) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde über 45 Minuten eine Lösung aus Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 330 ml, 0,33 mol) über einen Tropftrichter getropft, während die Innentemperatur auf unter 2°C gehalten wurde. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur über ca. 1 Stunde erwärmen gelassen. Diethylether (300 ml) wurde zur Mischung gegeben, und die organische Lösung wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Magnesiumsulfat wurde durch Filtration entfernt, und das Filtrat wurde auf –78°C abgekühlt. n-Butyllithium (1,6 M in Hexan, 450 ml, 0,72 mol) wurde über einen Tropftrichter über ca. 1 h hinzugegeben, während die Temperatur auf unter –66°C gehalten wurde. Nach Beendigung der Zugabe wur-

de die Mischung bei -78°C für ca. 1 h gerührt, und dann wurde eine vorgekühlte Lösung aus Methylchlorformiat (110 ml, 1,4 mol) in trockenem Diethylether (200 ml) in einem kontinuierlichen Strom so schnell wie möglich hinzugegeben. Die Mischung wurde auf -78°C abkühlen gelassen und dann über 1,5 h auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die organische Reaktionsmischung wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel werden unter reduziertem Druck entfernt und der Rest unter reduziertem Druck getrocknet, um die Titelverbindung als braunen Feststoff (36,5 g, 61%) zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,58 (dd, 2H, J = 9,54 Hz), 7,07 (t, 2H, J = 8,5 Hz), 3,84 (s, 3H);
MS (+ve-Ion Elektrospray) 178 (30), (M⁺).

c) Methyl-2-(4-fluorphenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat

[0284] Eine gerührte Lösung aus Methyl-3-(4-fluorphenyl)propiolat (8,02 g, 45 mmol) und 1-Aminopyridinium-iodid (10 g, 45 mmol) in trockenem Acetonitril (150 ml) wurde auf ca. 0°C gekühlt. Eine Lösung aus 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (13,7 g, 90 mmol) in trockenem Acetonitril (50 ml) wurde über 1 Stunde hinzugeropft. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für ca. 18 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in einem Eisbad für ca. 30 Minuten gekühlt, und die Ausfällung wurde durch Filtration aufgefangen und mit kaltem Acetonitril (10 ml) gewaschen. Der Feststoff wurde unter reduziertem Druck getrocknet, um die Titelverbindung als weißen Feststoff (8,48 g, 70%) zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,50 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,78 (m, 2H), 7,42 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,13 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 6,97 (td, 1H, J = 6,8, 1 Hz).
MS (+ve-Ion Elektrospray) 271 (100), (MH⁺).

d) 2-(4-Fluorphenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonsäure

[0285] Eine Lösung aus Methyl-2-(4-fluorphenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat (5,0 g, 18,5 mmol) in 2 N wäßrigem Natriumhydroxid (50 ml) und Methanol (30 ml) wurde für 3 h refluxiert. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde mit Diethylether (20 ml) gewaschen und dann unter reduziertem Druck auf etwa die Hälfte des ursprünglichen Volumens aufkonzentriert. Konzentrierte Salzsäure wurde hinzugegeben, um den pH auf ca. 2 einzustellen, und der resultierende Feststoff wurde durch Filtration aufgefangen und mit Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als weißen Feststoff (4,8 g, ca. 100%) zu ergeben.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 12,43 (br s, 1H), 8,84 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,82 (m, 2H), 7,57 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,28 (t, 2H, J = 9 Hz), 7,15 (td, 1H, J = 6,9, 1,2 Hz).
MS (+ve-Ion Elektrospray) 257 (100), (MH⁺).

e) 2-(4-Fluorphenyl)-3-brompyrazolo[1,5-a]pyridin

[0286] Zu einer Lösung aus 2-(4-Fluorphenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonsäure (0,96 g, 3,75 mmol) in trockenem N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde Natriumbicarbonat (0,95 g, 11,3 mmol) gegeben, gefolgt von N-Bromsuccinimid (0,667 g, 3,75 mmol), und die Mischung wurde bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre für ca. 90 min gerührt. Die Mischung wurde in Wasser (300 ml) gegossen, und der resultierende Feststoff wurde durch Filtration aufgefangen und mit Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde in 10:1 Chloroform-Methanol (10 ml) gelöst und durch ein Kissen (0,5 cm) aus Kieselgel unter Verwendung von 10:1 Chloroform:Methanol als Elutionsmittel filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt, um die Titelverbindung als braunen Feststoff (0,87 g, 80%) zurückzulassen.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,7 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,02 (dd, 2H, J = 8,7, 5,7 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,40 (t, 1H, J = 6 Hz), 7,38 (t, 2H, J = 9 Hz), 7,04 (t, 1H, J = 6,9 Hz).
MS (+ve-Ion Elektrospray) 293 (100), (MH⁺).

f) 2-(4-Fluorphenyl)-3-(4-pyridyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin

[0287] Zu einer Lösung aus 2-(4-Fluorphenyl)-3-brompyrazolo[1,5-a]pyridin (0,2 g, 0,68 mmol) und 4-(Tributylstannylyl)pyridin (0,38 g, 1 mmol) in trockenem Toluol (10 ml) wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,03 g, 0,03 mmol) gegeben, und die Mischung wurde unter einer Stickstoffatmosphäre für ca. 48 Stunden refluxiert. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Diethylether (40 ml) verdünnt. Die Mischung wurde in eine 10%ige wäßrige Lösung von Kaliumfluorid (20 ml) gegossen, und die Mischung wurde für 1 h gerührt. Die zweiphasige Mischung wurde durch ein Kissen aus Diatomeenerde filtriert, und die organische Phase wurde abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Diethylether (10 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde unter Ver-

wendung von Kieselgel-Chromatographie mit 20% Ethylacetat in Hexan, gefolgt von 50% Ethylacetat in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als cremefarbenen Feststoff (0,16 g, 80%) zu ergeben.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,58 (br s, 2H), 8,50 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,63 (d, 1H, 9 Hz), 7,52 (m, 2H), 7,27–7,20 (m, 3H), 7,06 (t, 2H, 8,7 Hz), 6,86 (dt, 1H, $J = 7,1$ Hz).
MS (+ve-Ion Elektrospray) 290 (100), (MH^+).

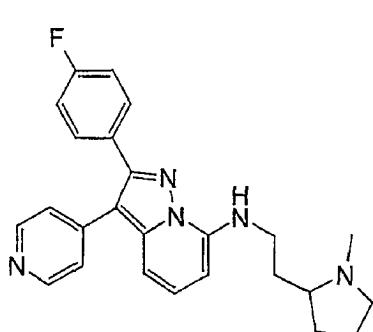
g) 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin

[0288] Zu einer gerührten Lösung aus 2-(4-Fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (100 mg, 0,346 mmol) in 4 ml Tetrahydrofuran bei -78°C unter N_2 wurde 2,5 M n-Butyllithium in Hexan (22 μl , 2 äq) gegeben. Die Mischung wurde bei -78°C für 30 min gerührt und dann mit N-Chlorsuccinimid (2,2 äq) versetzt. Die Mischung wurde nach 30 min auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Die Mischung wurde mit Ether verdünnt und mit 1 N Salzsäurelösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit 1 N Natriumhydroxid-Lösung basisch gemacht und mit Ether sorgfältig extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Reinigung durch Chromatographie lieferte 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (71%).

[0289] Wenn das Elektrophil N-Chlorsuccinimid in 1 ml Tetrahydrofuran ist, wurde 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin als gelber Feststoff in 72%iger Ausbeute isoliert. Wenn das Elektrophil p-Toluolsulfonylchlorid in 1 ml Tetrahydrofuran ist, wurde 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin als gelber Feststoff in 79%iger Ausbeute isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,65 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz), 7,55–7,69 (m, 3H), 7,30 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz), 7,11–7,21 (m, 1H), 7,04–7,13 (m, 3H);
MS (ES +ve): 326 (25, $M + 3$), 323 (50, M^+), 290 (100).

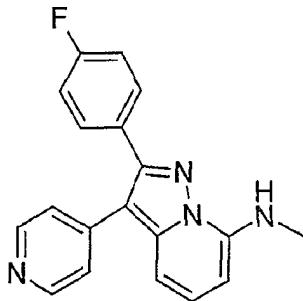
Beispiel 57: N-[2-(4-Fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]-N-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]amin



[0290] Zu einer gerührten Lösung aus 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (50 mg, 0,154 mmol) in 1 ml Isopropanol wurde überschüssiges 2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)ethanamin (1 ml) gegeben. Die Mischung wurde über Nacht bei 85°C refluxiert. Die Mischung wurde zur Trockene eingedampft und durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt, um N-[2-(4-Fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]-N-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]amin als pfirsichfarbenen Feststoff in 17%iger Ausbeute zu ergeben (28,3% Ausbeute auf Basis von zurückgewonnenem Ausgangsmaterial).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,58 (dd, 2H, $J = 1,4, 4,6$ Hz), 7,59–7,62 (m, 2H), 7,25–7,32 (m, 3H), 7,04–7,14 (m, 3H), 6,83 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz), 5,98 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 3,40–3,55 (m, 2H), 3,13–3,19 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,36–2,43 (m, 1H), 2,20–2,29 (m, 1H), 1,66–2,20 (m, 6H);
MS (ES +ve): 418 (10, $M + 3$), 417 (20, $M + 2$), 416 (60, $M + 1$), 112 (100).

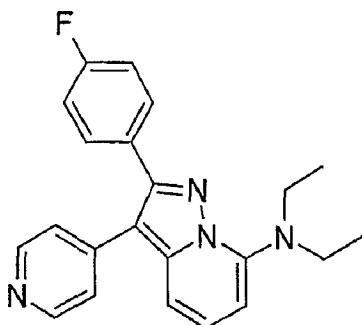
Beispiel 58: 2-(4-Fluorphenyl)-N-methyl-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



[0291] 7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (25 mg, 0,077 mmol) und ein Überschuß von Methylamin in Alkohol (1 ml) in einem versiegelten Reagenzglas wurden über Nacht auf 120°C erwärmt. Diese Mischung wurde zur Trockene eingedampft und durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt, um 2-(4-Fluorphenyl)-N-methyl-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin als pfirsichfarbenen Feststoff in 77,3%iger Ausbeute zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,59 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 7,58–7,62 (m, 2H), 7,28–7,30 (m, 3H), 7,07–7,14 (m, 3H), 6,11 (bs, 1H), 6,00 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 3,16 (d, 3H, J = 5,0 Hz);
MS (ES +ve): 320 (18, M + 2), 319 (20, M + 1), 318 (100, M⁺).

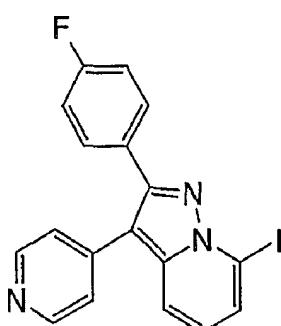
Beispiel 59: N,N-Diethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



[0292] 7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin und ein Überschuß von Diethylamin in Alkohol (1 ml) in einem versiegelten Reagenzglas wurden über Nacht auf 120°C erwärmt. Die Mischung wurde zur Trockene eingedampft und durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt, um N,N-Diethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,61 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,61–7,66 (m, 2H), 7,22–7,34 (m, 4H), 7,09 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 6,32 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 3,64 (q, 4H, J = 7,0 Hz), 1,26 (t, 6H, J = 7 Hz).
MS (ES +ve): 362 (25, M + 2), 361 (100, M + 1).

Beispiel 60: 2-(4-Fluorphenyl)-7-iod-3-pyridin-4-ylpyrazolo[1,5-a]pyridin

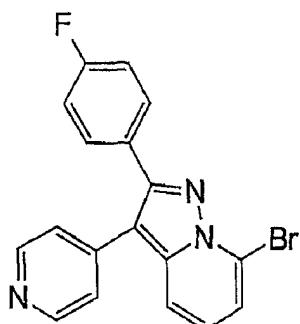


[0293] Zu einer gerührten Lösung aus 2-(4-Fluorphenyl)-3-(4-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (100 mg, 0,346 mmol) in 4 ml Tetrahydrofuran bei -78°C unter N₂ wurde 2,5 M n-Butyllithium in Hexan (2 äq) gegeben. Die Mischung wurde bei -78°C für 30 min gerührt und dann mit N-Iodsuccinimid (2,2 äq) versetzt. Die Mischung wurde nach 30 min auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Die Mischung wurde mit Ether verdünnt und mit 1 N Salzsäurelösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde

mit 1 N Natriumhydroxid-Lösung basisch gemacht und sorgfältig mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden an wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Reinigung durch Chromatographie lieferte 2-(4-Fluorphenyl)-7-iod-3-pyridin-4-ylpyrazolo[1,5-a]pyridin als gelben Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,54 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 7,50–7,57 (m, 3H), 7,37 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 7,00 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 6,90 (t, 1H, J = 7,8 Hz);
MS m/z 416 (M + 1).

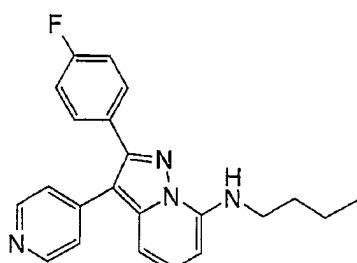
Beispiel 61: 7-Brom-2-(4-fluorphenyl)-3-pyridin-4-ylpyrazolo[1,5-a]pyridin



[0294] Zu einer gerührten Lösung aus 2-(4-Fluorphenyl)-3-(4-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (100 mg, 0,346 mmol) in 4 ml Tetrahydrofuran bei -78°C unter N₂ wurde 2,5 M n-Butyllithium in Hexan (2 äq) gegeben. Die Mischung wurde bei -78°C für 30 min gerührt und dann mit N-Bromsuccinimid (2,2 äq) versetzt. Die Mischung wurde nach 30 min auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Ether verdünnt und mit 1 N Salzsäurelösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit 1 N Natriumhydroxid-Lösung basisch gemacht und sorgfältig mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden an wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Reinigung durch Chromatographie lieferte 7-Brom-2-(4-fluorphenyl)-3-pyridin-4-ylpyrazolo[1,5-a]pyridin als gelben Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,65 (d, 2H, J = 5,0 Hz), 7,56–7,68 (m, 3H), 7,31 (d, 2H; J = 5,0 Hz), 7,11–7,30 (m, 4H);
MS m/z 368 (M + 1).

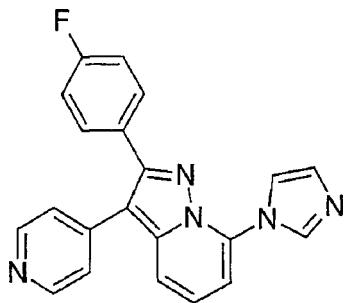
Beispiel 62: N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-pyridin-4-ylpyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



[0295] Eine Mischung aus 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin in Toluol (2 ml) und einem Überschuß von Butylamin (1 ml) in einem versiegelten Reagenzglas wurde über Nacht auf 110°C erwärmt. Die Mischung wurde zur Trockene eingedampft und durch préparative Dünnschichtchromatographie gereinigt, um N-Butyl-2-(4-fluorphenyl)-3-pyridin-4-ylpyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin zu ergeben.

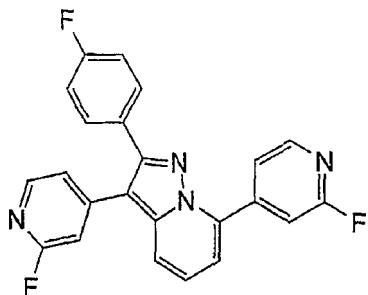
¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,53 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 7,54–7,57 (m, 2H), 7,20–7,24 (m, 3H), 7,06 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 7,02–7,00 (m, 1H), 6,04 (bs, 1H), 5,95 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 3,39 (q, 2H, J = 6,4 Hz), 1,74–1,78 (m, 2H), 1,47–1,56 (m, 2H), 0,99 (t, 3H, J = 7,4 Hz);
MS m/z 361 (M + 1).

Beispiel 63: 2-(4-Fluorphenyl)-7-(1H-imidazol-1-yl)-3-pyridin-4-ylpyrazolo[1,5-a]pyridin



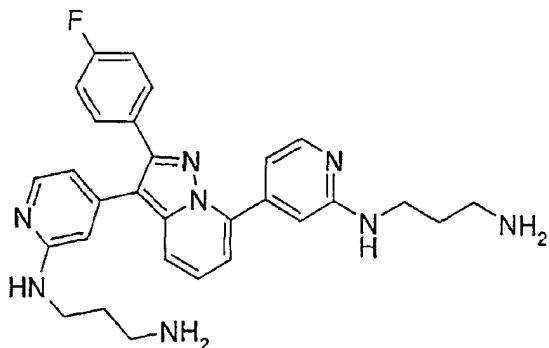
[0296] Eine Mischung aus 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (100 mg) und Imidazol (5 äq) in Dimethylsulfoxid (2 ml) in einem versiegelten Reagenzglas wurde über Nacht auf 120°C erwärmt. Die Mischung wurde zur Trockene eingedampft und durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt, um 2-(4-Fluorphenyl)-7-(1H-imidazol-1-yl)-3-pyridin-4-ylpyrazolo[1,5-a]pyridin zu ergeben.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,65 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,96 (s, 1H), 7,60 (d, 1H; $J = 9,5$ Hz), 7,44–7,47 (m, 2H), 7,34–7,38 (m, 4H), 7,28 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz), 7,02 (m, 2H);
MS m/z 356 ($M + 1$).

Beispiel 64: 2-(4-Fluorphenyl)-3,7-bis(2-fluorpyridin-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin



[0297] In einer ähnlichen Weise zu Beispiel 28 wurde aus 3-Brom-7-chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (305 mg, 0,94 mmol) und 2-Fluorpyridin-4-ylboronsäure (182 mg, 1,30 mmol) nach Erwärmen für 1,5 Stunden auf 100°C 2-(4-Fluorphenyl)-3,7-bis(2-fluorpyridin-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (90 mg, 24%) gebildet.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,47 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,89 (br d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (dd, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,20 (br d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,13 (t, 2H), 7,05 (s, 1H);
MS m/z 403 ($M + 1$).

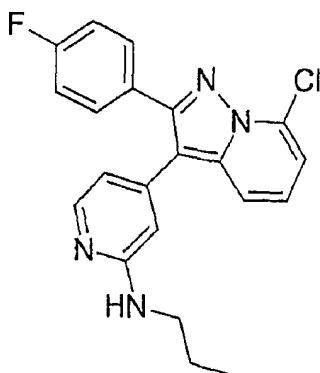
Beispiel 65: N-{4-[3-{2-[(3-Aminopropyl)amino]pyridin-4-yl}-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]pyridin-2-yl}propan-1,3-diamin



[0298] Eine Lösung aus 2-(4-Fluorphenyl)-3,7-bis(2-fluorpyridin-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (34 mg, 0,08 mmol) in 1,3-Diaminopropan (1 ml) wurde für 0,25 Stunden auf 150°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung im Vakuum auf konzentriert, und der Rückstand wurde mit heißem Ethylacetat verrieben. Die resultierenden Feststoffe wurden auf einem Filter aufgefangen, mit Ethylacetat gewaschen und getrocknet, um N-{4-[3-{2-[(3-Aminopropyl)amino]pyridin-4-yl}-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]pyridin-2-yl}propan-1,3-diamin als hellgelbes Pulver (19 mg, 46%) zu liefern.

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,18 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (dd, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,1–7,2 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 3,55 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,0 (q, 4H), 1,88–2,04 (m, 4H); MS m/z 511 (M + 1).

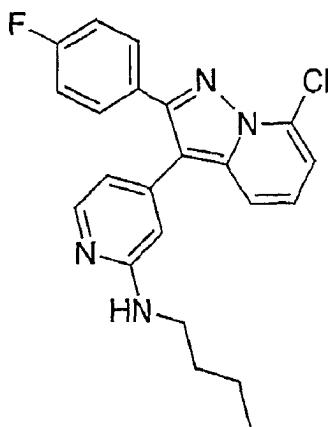
Beispiel 66: 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propylpyridin-2-amin



[0299] Hergestellt in einer ähnlichen Weise wie Beispiel 56.

¹H-NMR (d₆-Aceton): δ 8,04 (d, 1H), 7,68–7,76 (m, 3H), 7,35 (dd, 1H), 7,16–7,24 (m, 3H), 6,46–6,50 (m, 2H), 3,28 (t, 2H), 1,60 (Sextett, 2H), 0,85 (t, 3H); MS m/z 381 (M + 1).

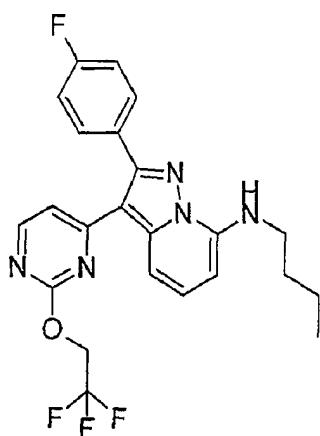
Beispiel 67: N-Butyl-4-[7-chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyridin-2-amin



[0300] Hergestellt in einer ähnlichen Weise wie Beispiel 56.

¹H-NMR (d₆-Aceton): δ 8,04 (d, 1H), 7,68–7,76 (m, 3H), 7,35 (dd, 1H), 7,17–7,25 (m, 3H), 6,46–6,50 (m, 2H), 3,32 (t, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,82 (t, 3H); MS m/z 395 (M + 1).

Beispiel 68: N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



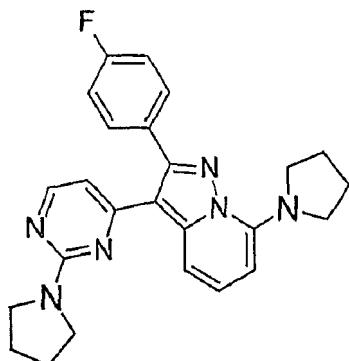
[0301] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 38 beschrieben wurde aus N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(methylsulfinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (50 mg, 0,12 mmol), 2,2,2-Trifluorethanol (0,43 ml, 5,9 mmol) und Kalium-t-butoxid (0,24 ml, 1,0 M in t-Butanol, 0,24 mmol) bei Raumtemperatur für 1 h N-Butyl-2-[4-fluorophenyl]-3-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)pyrimidin-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (52,4 mg, 97%) als cremefarbener Feststoff hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,22 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,19 (t, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,11–6,07 (m, 2H), 4,79 (q, 2H), 3,40 (q, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,00 (t, 3H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ -74,03, -112,61;

MS m/z 460 (M + 1).

Beispiel 69: 2-(4-Fluorphenyl)-7-pyrrolidin-1-yl-3-(2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin

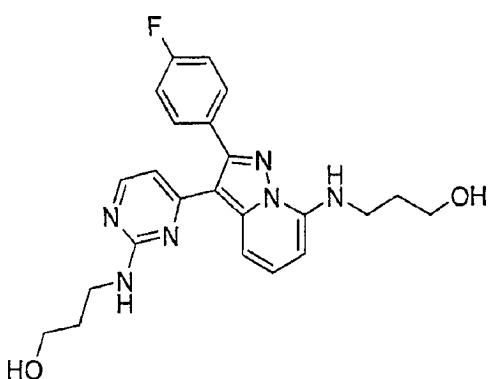


[0302] Die Titelverbindung kann in einer ähnlichen Weise zu den in den vorhergehenden Beispielen beschriebenen Verfahren synthetisiert werden.

¹H-NMR (Aceton-d₆): δ 8,11 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,76 (dd, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,28 (t, 2H), 6,33 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,64 (br s, 4H), 2,06 (m, 8H);

MS m/z 429 (M + 1).

Beispiel 70: 3-[(4-{2-(4-Fluorphenyl)-7-[(3-hydroxypropyl)amino]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-1-ol

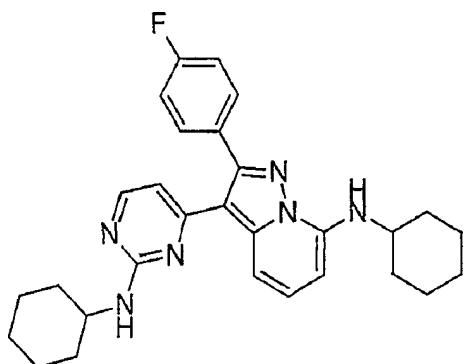


[0303] Die Titelverbindung kann in einer ähnlichen Weise zu den in den vorhergehenden Beispielen beschriebenen Verfahren synthetisiert werden.

¹H-NMR (Aceton-d₆): δ 8,04 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,30 (t, 2H), 6,86 (t, 1H), 6,4 (br s, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,89 (br s, 1H), 3,81 (br s, 2H), 3,62 (m, 5H), 2,03 (m, 2H), 1,84 (m, 2H);

MS m/z 437 (M + 1).

Beispiel 71: N-Cyclohexyl-3-[2-(cyclohexylamino)pyrimidin-4-yl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

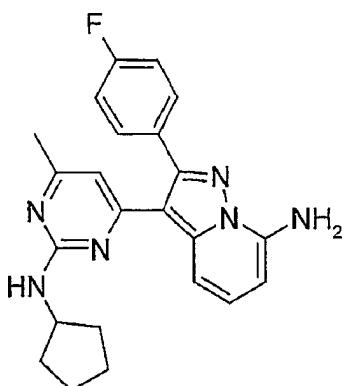


[0304] Die Titelverbindung kann in einer ähnlichen Weise zu den in den vorhergehenden Beispielen beschriebenen Verfahren synthetisiert werden.

¹H-NMR (Aceton-d₆): δ 7,98 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,24 (t, 2H), 6,28 (m, 2H), 6,19 (d, 1H), 3,81 (br s, 1H), 3,61 (br s, 1H), 2,13 (s, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,47 (m, 4H), 1,32 (m, 8H);

MS m/z 485 (M + 1).

Beispiel 72: 3-[2-(Cyclopentylamino)-6-methylpyrimidin-4-yl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



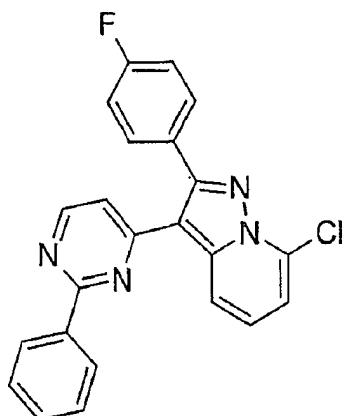
[0305] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 21 beschrieben wurde aus 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-methyl-2-pyrimidinamin (100 mg, 0,237 mmol) und Natriumazid (19 mg, 0,29 mmol) 3-[2-(Cyclopentylamino)-6-methylpyrimidin-4-yl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (9 mg, 9%) gebildet.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,79 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,14 (t, 2H), 6,23 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,19 (br, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,76–1,50 (m, 6H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ -113,52;

MS m/z 403 (M + 1). Dieses Material wurde mit wasserfreiem Hydrogenchlorid in Ether behandelt, um ein Hydrochloridsalz als gelben Feststoff zu liefern.

Beispiel 73: 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)-3-(2-phenylpyrimidin-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin

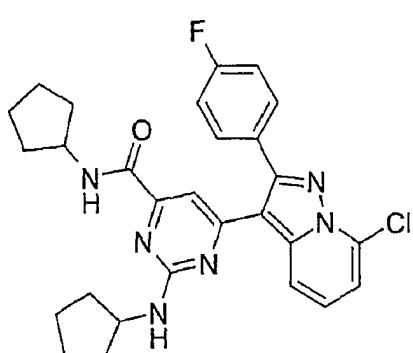


[0306] Zu einer Suspension aus 1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-propin-1-on (36 mg, 0,12 mmol) und Benzamidinhydrochlorid (25 mg, 0,16 mmol) in Ethanol (500 µl) wurde Natriummethoxid (52 µl, 3 M in Ethanol, 0,16 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren gefolgt von Flash-Chromatographie (3:1 Hexan:Ethylacetat) lieferte 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)-3-(2-phenylpyrimidin-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (34 mg, 71%). R_f 0,36 (3:1 Hexan-Ethylacetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,60–8,56 (m, 2H), 8,52–8,48 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,56–7,52 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,22–7,11 (m, 3H), 6,93 (d, 1H);

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ –112,30; MS m/z 401 (M + 1).

Beispiel 74: 6-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-2-(cyclopentylamino)pyrimidin-4-carboxamid



a) Methyl-6-[7-chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-(cyclopentylamino)pyrimidin-4-carboxylat

[0307] Zu einer Lösung aus 6-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidincarbonsäure (340 mg, 0,752 mmol) in Methanol (20 ml) wurde (Trimethylsilyl)diazomethan (376 µl, 2,0 M in Hexan, 0,752 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Überschüssiges (Trimethylsilyl)diazomethan wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 3 Tage gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung abgeschreckt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren gefolgt von Flasch-Chromatographie (49-1 zu 29-1 Dichlormethan-Methanol) lieferte Methyl-6-[7-chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-(cyclopentylamino)pyrimidin-4-carboxylat (45 mg, 13%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,44 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,17 (t, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,43 (br, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,76–1,55 (m, 6H);

MS m/z 466 (M + 1).

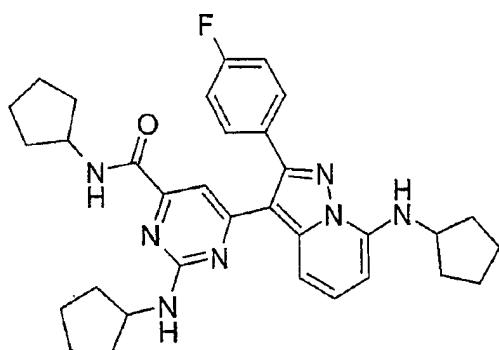
b) 6-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-2-(cyclopentylamino)pyrimidin-4-carboxamid

[0308] Eine Lösung aus Methyl-6-[7-chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-(cyclopentylamino)pyrimidin-4-carboxylat (45 mg, 0,097 mmol) in Cyclopentylamin (1 ml) wurde in einem versiegelten Reagenzglas für 24 Stunden auf 85°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und das überschüssige Cyclopentylamin im Vakuum entfernt. Der resultierende Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und gesättigter wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren gefolgt von Flash-Chromatographie (4:1 Hexan:Ethylacetat) lieferte 6-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-2-(cyclopentylamino)pyrimidin-4-carboxamid (35 mg, 70%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,34 (d, 1H), 7,78 (br, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,31–7,26 (m, 2H), 7,14 (t, 2H), 7,07 (d, 1H), 5,16 (br, 1H), 4,34–4,24 (m, 2H), 2,07–2,00 (m, 4H), 1,80–1,48 (m, 12H);

MS m/z 519 (M + 1). Ein Teil dieses Materials wurde mit wasserfreiem Hydrogenchlorid in Ether behandelt, um ein Hydrochloridsalz als gelben Feststoff zu liefern.

Beispiel 75: N-Cyclopentyl-2-(cyclopentylamino)-6-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-carboxamid

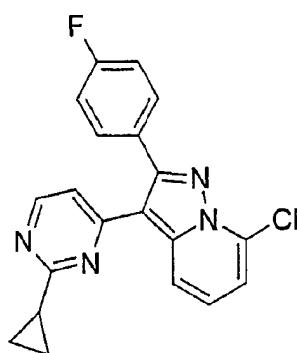


[0309] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 6-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-2-(cyclopentylamino)pyrimidin-4-carboxamid (31 mg, 0,060 mmol) und Cyclopentylamin (1 ml) N-Cyclopentyl-2-(cyclopentylamino)-6-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-carboxamid (24 mg, 71%) gebildet.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,79 (br, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,14 (t, 2H), 6,06 – 6,03 (m, 2H), 5,05 (d, 1H), 4,35–4,20 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 2,18–1,96 (m, 6H), 1,83–1,47 (m, 18H);

MS m/z 568 (M + 1).

Beispiel 76: 7-Chlor-3-(2-cyclopropylpyrimidin-4-yl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin

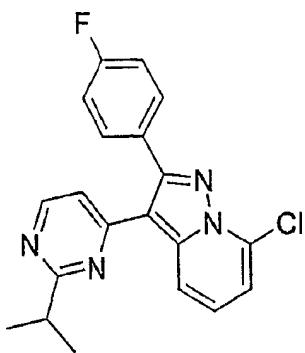


[0310] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 73 beschrieben wurde aus 1-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-propin-1-on (100 mg, 0,335 mmol), Cyclopropylcarbamidinhydrochlorid (53 mg, 0,436 mmol) und Natriummethoxid (145 µl, 3 M in Ethanol, 0,436 mmol) 7-Chlor-3-(2-cyclopropylpyrimidin-4-yl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (75 mg, 61%) gebildet.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,45 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,18–7,07 (m, 3H), 6,78 (d, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,25–1,09 (m, 4H);

MS m/z 365 (M + 1).

Beispiel 77: 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)-3-(2-isopropylpyrimidin-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin

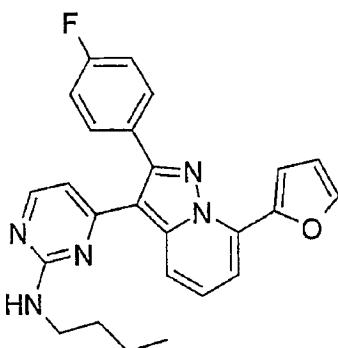


[0311] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 73 beschrieben wurde aus 1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-propin-1-on (100 mg, 0,335 mmol), Isopropylcarbamidinhydrochlorid (53 mg, 0,436 mmol) und Natriummethoxid (145 µl, 3 M in Ethanol, 0,436 mmol) 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)-3-(2-isopropylpyrimidin-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (83 mg, 67%) gebildet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,55 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,19–7,07 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 3,28 (m, 1H), 1,44 (d, 6H);

MS m/z 367 (M + 1).

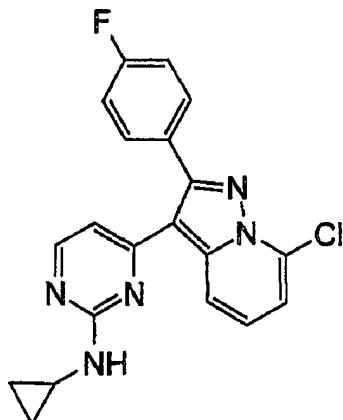
Beispiel 78: N-Butyl-4-[2-(4-fluorphenyl)-7-(2-furyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-amin



[0312] Eine Lösung aus N-Butyl-4-[7-chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-amin (35 mg, 0,089 mmol), 2-Furylboronsäure (30 mg, 0,27 mmol), Natriumcarbonat (155 µl, 2,0 M wäßrig, 0,31 mmol) und Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (3 mg, 0,004 mmol) wurde für 4 Stunden auf 90°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren gefolgt von Flash-Chromatographie (4:1 Hexan:Ethylacetat) lieferte N-Butyl-4-[2-(4-fluorphenyl)-7-(2-furyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-amin (15 mg, 39%) als gelben Feststoff. R_f 0,19 (4:1 Hexan:Ethylacetat);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,35 (d, 1H), 8,11–8,07 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,16 (t, 2H), 6,66 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 5,17 (m, 1H), 3,50 (q, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 0,99 (t, 3H); MS m/z 428 (M + 1).

Beispiel 79: 4-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopropylpyrimidin-2-amin

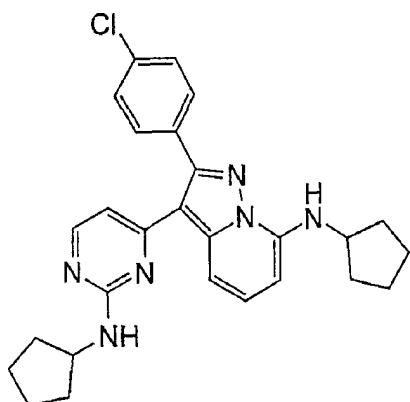


[0313] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 7 beschrieben wurde aus 1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-propin-1-on (2,65 g, 8,9 mmol) und N-Cyclopropylguanidinsulfat (2,27 g, 11,5 mmol) 4-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-pyrimidinamin (1,59 g, 47%) als gelber Feststoff hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,66 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,40 (d, 1H), 6,06 (breit, 1H), 2,90 (m, 1H), 0,91 (m, 2H), 0,70 (m, 2H);

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -112,22; MS m/z 380 (M + 1).

Beispiel 80: 2-(4-Chlorphenyl)-N-cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



a) 1-(3-Brom-4-chlorphenyl)-2-(6-chlor-2-pyridinyl)ethanon

[0314] In einer ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus Ethyl-3-brom-4-chlorbenzoat (42,6 g, 171 mmol) und 6-Chlor-2-picolin (18,7 ml, 171 mmol) 1-(3-Brom-4-chlorphenyl)-2-(6-chlor-2-pyridinyl)ethanon als blaßgelber Feststoff erhalten, der als Mischung der Keton- und Enol-Tautomere existierte.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) des Ketons: δ 8,30 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,69–7,54 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 4,42 (s, 2H); MS m/z 344 (M + 1).

b) 1-(3-Brom-4-chlorphenyl)-2-(6-chlor-2-pyridinyl)ethanonoxim

[0315] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 1-(3-Brom-4-chlorphenyl)-2-(6-chlor-2-pyridinyl)ethanon 1-(3-Brom-4-chlorphenyl)-2-(6-chlor-2-pyridinyl)ethanonoxim (22,0 g, Ausbeute 36% für die zwei Stufen) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,20 (b, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,62–7,53 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,18–7,14 (m, 2H), 4,32 (s, 2H); MS m/z 359 (M + 1).

c) 2-(3-Brom-4-chlorphenyl)-7-chlorpyrazolo[1,5-a]pyridin

[0316] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 1-(3-Brom-4-chlorphenyl)-2-(6-chlor-2-pyridinyl)ethanonoxim (17,57 g, 48,8 mmol) 2-(3-Brom-4-chlorphenyl)-7-chlorpyrazolo[1,5-a]pyridin (10,0 g, 22,0 mmol) als weißer Feststoff erhalten.

lo[1,5-a]pyridin (13,7 g, 82%) erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,28 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,10 (t, 1H), 6,94–6,90 (m, 2H); MS m/z 341 (M + 1).

d) 1-[2-(3-Brom-4-chlorphenyl)-7-chlorpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon

[0317] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 2-(3-Brom-4-chlorphenyl)-7-chlorpyrazolo[1,5-a]pyridin (13,9 g, 40,8 mmol) 1-[2-(3-Brom-4-chlorphenyl)-7-chlorpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (12,5 g, 80%) als brauner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,40 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,61–7,44 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 2,21 (s, 3H); MS m/z 383 (M + 1).

e) 1-[2-(3-Brom-4-chlorphenyl)-7-(cyclopentylamino)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon

[0318] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 1-[2-(3-Brom-4-chlorphenyl)-7-chlorpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (12,5 g, 32,5 mmol) 1-[2-(3-Brom-4-chlorphenyl)-7-(cyclopentylamino)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon als gelber Schaum erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,91 (d, 1H), 7,62–7,41 (m, 4H), 6,16 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,82–1,65 (m, 6H); MS m/z 432 (M + 1).

f) (2E)-1-[2-(3-Brom-4-chlorphenyl)-7-(cyclopentylamino)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on

[0319] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 1-[2-(3-Brom-4-chlorphenyl)-7-(cyclopentylamino)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (2E)-1-[2-(3-Brom-4-chlorphenyl)-7-(cyclopentylamino)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (6,45 g, kombinierte Ausbeute für Stufen (e) und (f) 41%) als brauner Sirup erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,08 (d, 1H), 7,69–7,57 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,0 (b, 3H), 2,62 (b, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,84–1,68 (m, 6H); MS m/z 487 (M + 1).

g) 2-(3-Brom-4-chlorphenyl)-N-cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

[0320] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus (2E)-1-[2-(3-Brom-4-chlorphenyl)-7-(cyclopentylamino)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (3,00 g, 6,15 mmol) 2-(3-Brom-4-chlorphenyl)-N-cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (2,71 g, 80%) als gelber Feststoff erhalten.

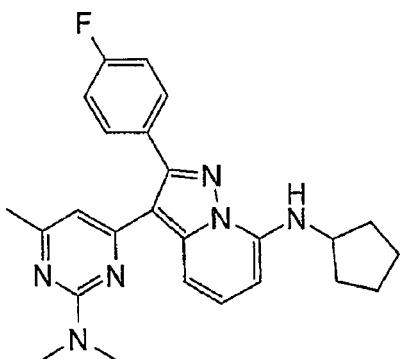
¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,08 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,53 (t, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,83–1,49 (m, 12H); MS m/z 551 (M + 1).

h) 2-(4-Chlorphenyl)-N-cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

[0321] Zu einer Lösung aus 2-(3-Brom-4-chlorphenyl)-N-cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (200 mg, 0,36 mmol) in Toluol (15 ml) wurden 2,2'-Azobisisobutyronitril (30 mg, 0,18 mmol) und Tributylzinnhydrid (282 mg, 97 mmol) gegeben. Nach Refluxieren für 24 Stunden wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Aufkonzentrieren gefolgt von Reinigung durch Flash-Chromatographie (30:70 Ethylacetat/Hexan) ergab 2-(4-Chlorphenyl)-N-cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin als weißen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,02 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,03 (m, 2H), 5,17 (br, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 2,18–2,05 (m, 4H), 1,82–1,50 (m, 12H). MS m/z 474 (M + 1).

Beispiel 81: N-Cyclopentyl-3-(2-(dimethylamino)-6-methylpyrimidin-4-yl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

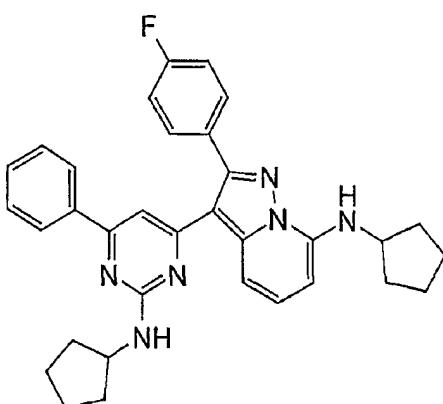


[0322] Die Titelverbindung wurde in einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 8 synthetisiert, um ein klares Öl zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,63–7,60 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,07 (t, 2H), 6,14 (s, 1H), 5,98–5,96 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,17 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,14–2,06 (m, 2H), 1,78–1,59 (m, 6H).

MS m/z 431 (M + 1). Dieses Material wurde mit wasserfreiem Hydrogenchlorid in Ether behandelt, um das entsprechende HCl-Salz als gelben Feststoff zu ergeben.

Beispiel 82: N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-6-phenylpyrimidin-4-yl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

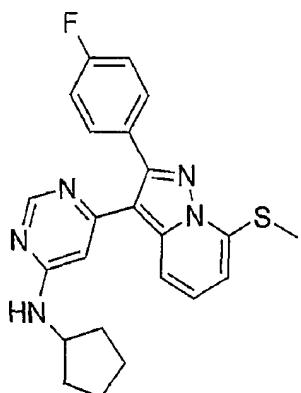


[0323] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-phenylpyrimidin-2-amin (60 mg, 0,12 mmol) und Cyclopentylamin (1 ml) N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-6-phenylpyrimidin-4-yl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (64,1 mg, 97%) als klares Öl gebildet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,84–7,46 (m, 5H), 7,44–7,33 (m, 4H), 7,22 (t, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,10–6,07 (m, 2H), 5,24 (d, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,17 (m, 4H), 1,87–1,59 (m, 12H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ –113,49; MS m/z 533 (M + 1). Dieses Material wurde mit wasserfreiem Hydrogenchlorid in Ether behandelt, um das entsprechende HCl-Salz als orangefarbenen Feststoff zu ergeben.

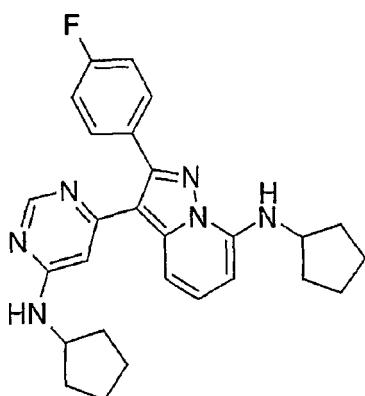
Beispiel 83: N-Cyclopentyl-6-[2-(4-fluorphenyl)-7-(methylthio)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin



[0324] Die Titelverbindung konnte in einer ähnlichen Weise zu der in Beispiel 56 beschriebenen synthetisiert werden, um einen pfirsichfarbenen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,60 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,15 (t, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,95 (br, 1H), 3,58 (br, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,85–1,50 (m, 6H), 1,38–1,22 (m, 2H);
MS m/z 420 ($M + 1$).

Beispiel 84: N-Cyclopentyl-3-[6-(cyclopentylamino)pyrimidin-4-yl]-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



[0325] Die Titelverbindung konnte in einer ähnlichen Weise zu der in den vorhergehenden Beispielen beschriebenen synthetisiert werden, um einen hellbraunen Feststoff zu ergeben. R_f 0,18 (3:1 Hexan-Ethylacetat);
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,58 (s, 1H), 7,74–7,64 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,16 (t, 2H), 6,05–5,98 (m, 3H), 4,98 (br, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,53 (br, 1H), 2,18–2,13 (m, 2H), 1,84–1,55 (m, 12H), 1,38–1,33 (m, 2H);
MS m/z 457 ($M + 1$).

Beispiel 85: Biologische Aktivität

[0326] Im folgenden Beispiel bedeutet "MEM" minimales essentielles Medium ("Minimal Essential Media"); "FBS" bedeutet fötales Rinderserum ("Fetal Bovine Serum"); "NP40" und "Igepal" sind Tenside; "MOI" bedeutet Multiplizität der Infektion ("Multiplicity of Infection"); "NaOH" bedeutet Natriumhydroxid; "MgCl₂" bedeutet Magnesiumchlorid; "dATP" bedeutet Desoxyadenosin-5'-triphosphat; "dUTP" bedeutet Desoxyuridin-5'-triphosphat; "dCTP" bedeutet Desoxycytidin-5'-triphosphat; "dGTP" bedeutet Desoxyguanosin-5'-triphosphat; "GuSCN" bedeutet Guanidiniumthiocyanat; "EDTA" bedeutet Ethyldiamintetraessigsäure; "TE" bedeutet Tris-EDTA; "SCC" bedeutet Natriumchlorid/Natriumcitrat; "APE" bedeutet eine Lösung aus Ammoniumacetat, Ammoniumphosphat und EDTA; "PBS" bedeutet phosphatgepufferte Kochsalzlösung; und "HRP" bedeutet Meerrettichperoxidase.

(a) Gewebekultur und HSV-Infektion

[0327] Vero 76-Zellen wurden in MEM mit Earle-Salz, L-Glutamin, 8% FBS (Hyclone, A-1111-L) und 100 Einheiten/ml Penicillin – 100 µg/ml Streptomycin gehalten. Für die Testbedingungen wurde FBS auf 2% reduziert. Zellen werden in Gewebekulturplatten mit 96 Vertiefungen mit einer Dichte von 5×10^4 Zellen/Vertiefung nach

Inkubation für 45 min bei 37°C in Gegenwart von HSV-1 oder HSV-2 übergeimpft (MOI = 0,001). Testverbindungen werden zu den Vertiefungen gegeben, und die Platten werden bei 37°C für 40–48 Stunden inkubiert. Zelllysate werden wie folgt hergestellt: Das Medium wurde entfernt und gegen 150 µl/Vertiefung 0,2 N NaOH mit 1% Igepal CA 630 oder NP-40 ausgetauscht. Die Platten wurden für bis zu 14 Tage bei Raumtemperatur in einer befeuchteten Kammer zur Verhinderung von Verdampfung inkubiert.

(b) Vorbereitung der Detektion von DNA

[0328] Für die Detektionssonde wurde ein Gel-gereinigtes, Digoxigenin-markiertes 710-bp PCR-Fragment der HSV UL-15-Sequenz verwendet. PCR-Bedingungen schlossen 0,5 µM Primer, 180 µM dTTP, 20 µM dUTP-Digoxigenin (Boehringer Mannheim 1558706), jeweils 200 µM von dATP, dCTP und dGTP, 1X-PCR-Puffer II (Perkin Elmer), 2,5 mM MgCl₂, 0,025 Einheiten/µl AmpliTaq Gold-Polymerase (Perkin Elmer) und 5 ng Gel-gereinigte HSV-DNA auf 100 µl ein. Die Verlängerungsbedingungen waren 10 min bei 95°C, gefolgt von 30 Zyklen von 95°C für 1 min, 55°C für 30 s und 72°C für 2 min. Die Amplifikation wurde mit einer 10-minütigen Inkubation bei 72°C vervollständigt. Primer wurden ausgewählt, um eine 728 bp-Sonde zu amplifizieren, die einen Abschnitt des HSV1 UL15 offenen Leserasters umfaßt (Nukleotide 249–977). Einsträngige Transkripte wurden mit Promega M13 Wizard Kits gereinigt. Das Endprodukt wurde 1:1 mit einer Mischung aus 6 M GuSCN, 100 mM EDTA und 200 µg/ml Heringssperma-DNA vermischt und bei 4°C gelagert.

(c) Zubereitung von Einfangplatten

[0329] Das Einfang-DNA-Plasmid (HSV UL13-Region in pUC) wurde durch Schneiden mit XbaI linearisiert, für 15 min bei 95°C denaturiert und unmittelbar in Reacti-Bind-DNA Coating Solution (Pierce, 17250, verdünnt 1:1 mit TE-Puffer, pH 8) auf 1 ng/µl verdünnt. 75 µl/Vertiefung wurden zu weißen Platten mit 96 Vertiefungen von Corning (#3922 oder 9690) gegeben und bei Raumtemperatur für wenigstens 4 h inkubiert, bevor zweimal mit 300 µl/Vertiefung 0,2 × SSC/0,05% Tween-20 (SSC/T-Puffer) gewaschen wurde. Die Platten wurden dann über Nacht bei Raumtemperatur mit 150 µl/Vertiefung 0,2 N NaOH, 1% IGEPAL und 10 µg/ml Heringssperma-DNA inkubiert.

(d) Hybridisierung

[0330] Siebenundzwanzig (27) µl Zelllysat wurden mit 45 µl Hybridisierungslösung kombiniert (Endkonzentration: 3 M GuSCN, 50 mM EDTA, 100 µg/ml Lachssperma DNA, 5 × Denhardt-Lösung, 0,25 × APE und 5 ng der Digoxigenin-markierten Detektionssonde). APE ist 1,5 M NH₄-Acetat, 0,15 M Ammoniumphosphat und 5 mM EDTA, eingestellt auf pH 6,0. Mineralöl (50 µl) wurde zur Verhinderung von Verdampfung hinzugegeben. Die Hybridisierungsplatten wurden bei 95°C für 10 Minuten inkubiert, um die DNA zu denaturieren, und dann bei 42°C über Nacht inkubiert. Die Vertiefungen wurden 6-mal mit 300 µl/Vertiefung SSC/T-Puffer gewaschen und dann mit 75 µl/Vertiefung Anti-Digoxigenin-HRP-konjugiertem Antikörper (Boehringer Mannheim 1207733, 1:5000 in TE) für 30 min bei Raumtemperatur inkubiert. Die Vertiefungen wurden 6-mal mit 300 µl/Vertiefung mit PBS/0,05% Tween-20 gewaschen, bevor 75 µl/Vertiefung SuperSignal LBA-Substrat (Pierce) hinzugegeben wurden. Die Platten wurden bei Raumtemperatur für 30 Minuten inkubiert, und die Chemilumineszenz wurde in einem Wallac Victor-Lesegerät gemessen.

(e) Ergebnisse

[0331] Die folgenden Ergebnisse wurden für HSV-1 erhalten.

Beispiel Nr.	IC ₅₀ (μ M)
1	0,3
2	0,7
3	0,5
4	0,6
5	5,0
6	0,2
7	3,9
8	0,8
9	8,0
10	5,0
11	1,0
12	0,5
13	6,0
14	5,0
15	5,0
16	40,0
17	3,0
18	20,0
19	2,5
20	3,0
21	1,0
22	5,0
23	1,0
24	10,0
25	15,0
26	1,5
27	1,3
28	2,0
29	0,3
30	5,0
31	1,0
32	5,0
33	0,2
34	0,3

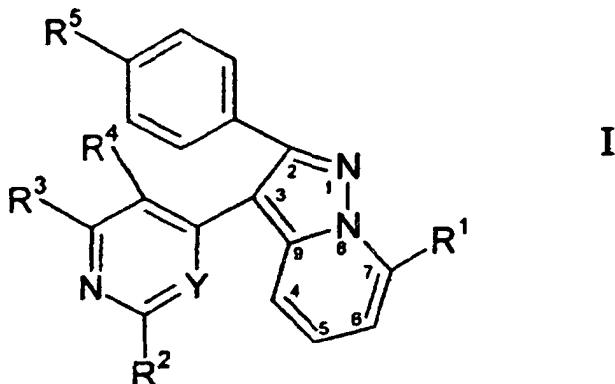
Beispiel Nr.	IC ₅₀ (μ M)
35	0,9
36	0,8
37	15,0
38	5,0
39	1,0
40	15,0
41	6,0
42	10,0
43	3,0
44	4,0
45	5,0
46	7,0
47	0,4
48	0,3
49	1,2
50	5,0
51	5,0
53	1,0
54	0,5
55	1,2
57	0,7
58	10,5
59	4,0
61	>20
68	>20
69	4,2
72	4,4
73	>20
74	>20
75	>20
76	>20
77	>20
78	0,95
79	>20

<u>Beispiel Nr.</u>	<u>IC₅₀ (μM)</u>
80	0,54
81	>20
82	>20
83	1,3
84	1,3

[0332] Die Ergebnisse zeigen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich zur Behandlung und Prophylaxe von viralen Herpes-Infektionen sind.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



worin:

R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, -NR⁷R⁸, Ay, -NR⁷Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -NH(CH₂)_nAy besteht:

R⁷ und R⁸ jeweils gleich oder verschieden sind und unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, Alkylhydroxy, Amin, Alkylamin, Alkylcarboxy, Alkylcarboxamid, Alkyl-alkoxycarbonyl, Alkylthioamid, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamid, Alkylether, -(CH₂)_n-Cycloalkyl, -(CH₂)_nNHCOR⁹ und -(CH₂)_mSO₂NHCOR⁹ besteht;

I 1-6 ist;

m 0-6 ist;

R⁹ H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkylhydroxy, Amin, Alkylamin, Alkylcarboxy oder Alkylether ist;

Ay Aryl ist:

Het eine 5- oder 6gliedrige heterocyclische oder Heteroaryl-Gruppe ist:

R^2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-OAv$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2Av$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Av$, Av , Het , $-NH(CH_2)_nHet$ und $-O(CH_2)_nHet$ besteht:

n 0, 1 oder 2 ist:

R¹⁰ Alkyl oder Alkenyl ist:

X N oder CH ist:

R³ und R⁴ jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkylhydroxy, Alkylamin, Alkylether, -OR⁷, -OAy, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, Carboxy, Carboxamid, -SO₂NHR⁹, Het und Ay besteht; und

P⁵ Halogen ist:

R-Halogene ist,
wobei R³ nicht -NR⁷Ay ist, wenn Y CH ist:

wenn R nicht -NR-Ar ist, wenn Y CH ist,
und pharmazeutisch akzeptable Salze oder Solvate davon

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, Ay, Het, -NH(CH₂)_nHet und -NH(CH₂)_nAy besteht.

3 Verbindung gemäß Anspruch 1, worin $R^1-NR^7R^8$ ist

4. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus

-NR⁷R⁸, -OR⁷, -OAy, -S(O)_nR⁷, -S(O)_nAy, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -O(CH₂)_mHet besteht.

5. Verbindung gemäß Anspruch 4, worin R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -NR⁷R⁸ und Het besteht.

6. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, worin Y CH ist.

7. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, worin Y N ist.

8. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, worin R³ und R⁴ jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Hydroxy, Alkyl, Alkylhydroxy, Alkylamin, Alkylether, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, Carboxy und Ay besteht.

9. Verbindung gemäß Anspruch 8, worin R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Alkylhydroxy, Alkylamin, Alkylether und Ay besteht.

10. Verbindung gemäß Anspruch 8, worin R⁴ H ist.

11. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, worin R⁵ Fluor ist.

12. Verbindung, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgenden besteht:

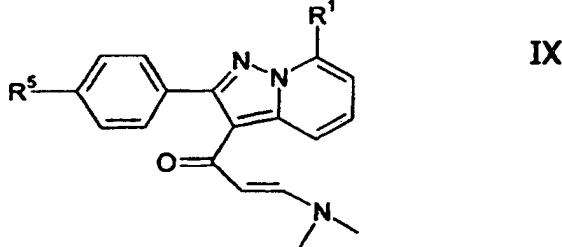
N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 2-(4-Bromphenyl)-N-butyl-3-[2-(butylamino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-3-[2-(butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-3-[2-(cyclopropylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-methyl-2-pyrimidinamin;
 N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-6-methyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyri-
 din-7-amin;
 2-(4-Bromphenyl)-N-butyl-3-[2-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 2-(4-Bromphenyl)-N-butyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-3-[2-(dimethylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-(2-Amino-4-pyrimidinyl)-N-cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-{[3-(4-morpholinyl)propyl]amino}-4-pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyri-
 din-7-amin;
 N-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-hydrazinopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-6-methyl-2-pyrimidinamin;
 N-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-6-methyl-2-pyrimidi-
 namin;
 N-Cyclopentyl-3-{2-(cyclopentylamino)-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]-4-pyrimidinyl}-2-(4-fluorophen-
 yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 [6-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]methanol;
 {[4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-(methyl)amino]essigsäure;
 N-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-6-phenyl-2-pyrimidin
 amin-hydrochlorid;
 N¹-[3-[2-(Cyclopentylamino)-6-phenyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]-1,2-ethandi-
 amin;
 3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 {2-(Cyclopentylamino)-6-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-4-pyrimidinyl}me-
 thanol;
 3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N-(4-methoxyphenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 Methyl-{[3-[2-(cyclopentylamino)-6-methyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]ami-
 no}acetat;
 {[3-[2-(Cyclopentylamino)-6-methyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]amino}essig-
 säure;
 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-2-pyrimidinamin;
 6-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidincarbonsäure;
 N-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;

N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyridinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-hydrazino-4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(1-pyrrolidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin;
 4-[2-(4-Fluorophenyl)-7-(1-pyrrolidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dimethyl-2-pyrimidinamin;
 3-(2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl)-N-cyclopropyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N,N-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin;
 N-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(4-morpholinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin;
 N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(methylsulfinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-{(4-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}amino)-1-propanol;
 3-[2-(Allylamino)-4-pyrimidinyl]-N-butyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(4-morpholinyl)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 2-(4-{4-[7-(Butylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-1-piperazinyl)ethanol;
 N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-{2-[4-(2-methoxyethyl)-1-piperazinyl]-4-pyrimidinyl}pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-{2-[(2-pyridinylmethyl)amino]-4-pyrimidinyl}pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-{[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino}-4-pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyri-
 din-7-amin;
 N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-{[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino}-4-pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-{2-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]-4-pyrimidinyl}pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N-(2-methoxyethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-6-[(dimethylamino)methyl]-2-pyrimidina-
 min;
 N-Cyclopentyl-3-{2-(cyclopentylamino)-6-[(dimethylamino)methyl]-4-pyrimidinyl}-2-(4-fluorophenyl)pyra-
 zolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-5-methyl-2-pyrimidinamin; und
 N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-5-methyl-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyri-
 din-7-amin;
 N-Allyl-3-[2-(butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N-propylpyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)-3-pyridin-4-ylpyrazolo[1,5-a]pyridin;
 N-[2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]-N-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]amin;
 2-(4-Fluorophenyl)-N-methyl-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N,N-Diethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 2-(4-Fluorophenyl)-7-iod-3-pyridin-4-ylpyrazolo[1,5-a]pyridin;
 7-Brom-2-(4-fluorophenyl)-2-pyridin-4-ylpyrazolo[1,5-a]pyridin;
 N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-pyridin-4-ylpyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 2-(4-Fluorophenyl)-7-(1H-imidazol-1-yl)-3-pyridin-4-ylpyrazolo[1,5-a]pyridin;
 2-(4-Fluorophenyl)-3,7-bis(2-fluoropyridin-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin;
 N-{4-[3-{2-[(3-Aminopropyl)amino]pyridin-4-yl}-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]pyridin-2-yl}pro-
 pan-1,3-diamin;
 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propylpyridin-2-amin;
 N-Butyl-4-[7-chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyridin-2-amin;
 N-Butyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)pyrimidin-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 2-(4-Fluorophenyl)-7-pyrrolidin-1-yl-3-(2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin;
 3-[(4-{2-(4-Fluorophenyl)-7-[(3-hydroxypropyl)amino]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl)amino]pro-
 pan-1-ol;
 N-Cyclohexyl-3-[2-(cyclohexylamino)pyrimidin-4-yl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 3-[2-(Cyclopentylamino)-6-methylpyrimidin-4-yl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-phenylpyrimidin-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin;
 6-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-2-(cyclopentylamino)pyrimidin-4-carbo-
 xamid;
 N-Cyclopentyl-2-(cyclopentylamino)-6-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyri-
 midin-4-carboxamid;
 7-Chlor-3-(2-cyclopropylpyrimidin-4-yl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin;
 7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-isopropylpyrimidin-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin;
 N-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(2-furyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-amin;
 4-[7-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopropylpyrimidin-2-amin;
 2-(4-Chlorophenyl)-N-cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;

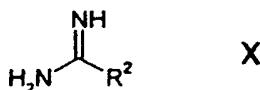
N-Cyclopentyl-3-[2-(dimethylamino)-6-methylpyrimidin-4-yl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin; N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-6-phenylpyrimidin-4-yl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin; N-Cyclopentyl-6-[2-(4-fluorophenyl)-7-(methylthio)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin; und N-Cyclopentyl-3-[6-(cyclopentylamino)pyrimidin-4-yl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin, und pharmazeutisch akzeptable Salze oder Solvate davon.

13. N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Solvat davon.
14. N-Butyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo(1,5-a]pyridin-7-amin oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Solvat davon.
15. 3-[2-(Butylamino)-4-pyrimidinyl]-N-cyclopropyl-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Solvat davon.
16. N-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(4-morpholinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamin oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Solvat davon.
17. N-Butyl-3-[2-(butylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Solvat davon.
18. Pharmazeutische Formulierung, die eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 umfaßt.
19. Pharmazeutische Formulierung gemäß Anspruch 18, die ferner einen pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Verdünnungsstoff umfaßt.
20. Pharmazeutische Formulierung gemäß Anspruch 18, die ferner ein antivirales Mittel umfaßt, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Aciclovir und Valaciclovir besteht.

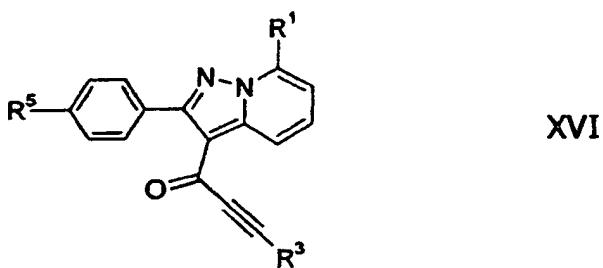
21. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17, worin Y N ist; R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -OAy, -S(O)_nR⁷, -S(O)_nAy, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -O(CH₂)_mHet besteht; und R³ und R⁴ beide H sind, wobei das Verfahren das Umsetzen einer Verbindung der Formel (IX):



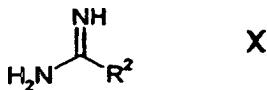
mit einem Amin der Formel (X) umfaßt:



22. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17, worin Y N ist; R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -OAy, -S(O)_nR⁷, -S(O)_nAy, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -O(CH₂)_mHet besteht; R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Alkylhydroxy, Alkylamin, Alkylether, -NR⁷R⁸, worin R⁷ und R⁸ nicht H sind, -NR⁷Ay, worin R nicht H ist, Carboxy, Carboxamid, -SO₂NHR⁹, Het und Ay besteht; und R⁴ H ist, wobei das Verfahren das Umsetzen einer Verbindung der Formel (XVI):

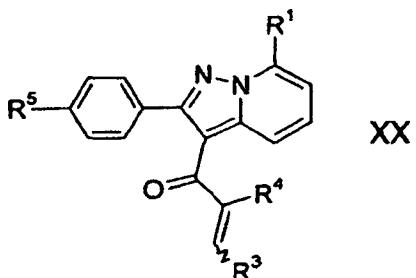


mit einem Amin der Formel (X) umfaßt:

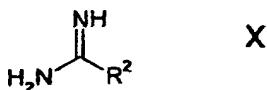


23. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17, worin Y N ist und R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -OAy, -S(O)_nR⁷, -S(O)_nAy, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, Ay, Het, -NH(CH₂)_mHet und -O(CH₂)_mHet besteht, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:

a) Umsetzen einer Verbindung der Formel (XX):

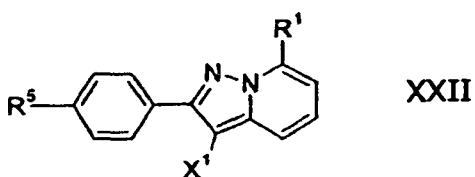


mit einem Amin der Formel (X):



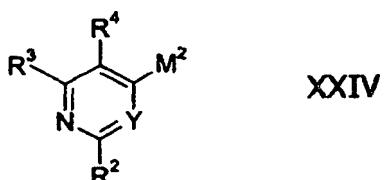
zur Herstellung einer intermediären Verbindung; und
b) Oxidieren der intermediären Verbindung.

24. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17, wobei das Verfahren das Umsetzen einer Verbindung der Formel (XXII):



worin X¹ Chlor, Brom oder Iod ist;

mit einer Verbindung der Formel (XXIV) umfaßt:

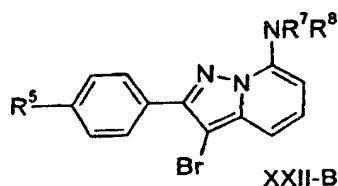


worin M² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -B(OH)₂, -B(ORa)₂, -B(Ra)₂, -Sn(Ra)₃, Zn-Halogenid, ZnRa und Mg-Halogenid besteht, worin Ra Alkyl oder Cycloalkyl ist und Halogenid Halogen ist.

25. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 21 bis 24, das ferner den Schritt der Umwandlung der Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder Solvats davon zur einer anderen Ver-

bindung der Formel (I) oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz oder Solvat davon umfaßt.

26. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (XXII-B):



worin R⁵ Halogen ist; und

R⁷ und R⁸ jeweils gleich oder verschieden sind und unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, Alkylhydroxy, Amin, Alkylamin, Alkylcarboxy, Alkylcarboxamid, Alkylalkoxycarbonyl, Alkylthioamid, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamid, Alkylether, Ay, -(CH₂)_i-Cycloalkyl, -(CH₂)_nNHCOR⁹ und -(CH₂)_mSO₂NHCOR⁹ besteht;

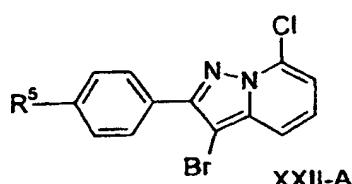
i 1–6 ist;

m 0–6 ist;

R⁹ H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkylhydroxy, Amin, Alkylamin, Alkylcarboxy oder Alkylether ist; und

Ay Aryl ist;

wobei das Verfahren das Umsetzen einer Verbindung der Formel (XXII-A):



mit einem Amin der Formel HNR⁷R⁸ umfaßt.

27. Radiomarkierte Verbindung gemäß Anspruch 1.

28. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Verwendung in der Therapie.

29. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Herpesvirusinfektionen in einem Tier.

30. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Zuständen oder Krankheiten, die mit Herpesvirusinfektionen in einem Tier verbunden sind.

31. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 umfaßt, zur Verwendung in der Prophylaxe oder Behandlung von Herpesvirusinfektionen in einem Tier.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen