



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 02 134 T2 2005.11.24**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 368 352 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 02 134.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB02/00659**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 701 497.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/074774**

(86) PCT-Anmeldetag: **04.03.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **26.09.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.12.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **01.12.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.11.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 487/04**
A61K 31/505, A61P 15/00

(30) Unionspriorität:
0106661 16.03.2001 GB

(73) Patentinhaber:
Pfizer Inc., New York, N.Y., US

(74) Vertreter:
**Krohn, S., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Ass., 79108
Freiburg**

(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:
**DENTON, Stephen M., Sandwich, Kent CT13 9NJ,
GB; KEMP, Mark I., Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB;
NEWMAN, Sandra D., Sandwich, Kent CT13 9NJ,
GB; RAWSON, David J., Sandwich, Kent CT13 9NJ,
GB**

(54) Bezeichnung: **ZYKLISCHE GUANOSINE 3',5'-MONOPHOSPHATE PHOSPHODIESTERASE INHIBITOREN**

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

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

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft pharmazeutisch nützliche Verbindungen, die cyclische Guanosin-3',5'-monophosphatphosphodiesterasen (cGMP PDEs) hemmen. Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen potente Inhibitoren der cyclischen Guanosin-3',5'-monophosphatphosphodiesterase vom Typ 5 (cGMP PDE5) und selektiv gegenüber anderen Phosphodiesterasen, einschließlich PDE6. Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben somit auf einer Vielzahl von therapeutischen Gebieten Nutzen.

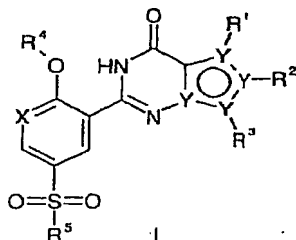
[0002] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind bei der Heil- oder Vorbeugebehandlung von sexuellen Störungen bei Säugetieren von Wert. Insbesondere sind die Verbindungen bei der Behandlung sexueller Funktionsstörungen bei Säugetieren, wie der erektilen Funktionsstörung beim Mann (MED), Impotenz, sexuellen Funktionsstörung bei der Frau (FSD), Funktionsstörung der Klitoris, Störung mit verminderter sexueller Apeptenz bei der Frau (female hypoactive sexual desire disorder), Störung der sexuellen Erregung bei der Frau, Dyspareunie bei der Frau oder Orgasmusstörung bei der Frau (FSOD), sowie sexueller Störungen aufgrund einer Verletzung des Rückenmarks oder einer von einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) induzierten sexuellen Störung von Wert, sind aber auch eindeutig zur Behandlung anderer medizinischer Zustände nützlich, bei denen ein potenter und selektiver cGMP-PDE5-Inhibitor angezeigt ist. Zu derartigen Störungen gehören vorzeitige Wehen, Dysmenorrhö, gutartige Prostatahyperplasie (BPH), Blasenentleerungsstörung, Inkontinenz, stabile, instabile und variierende (Prinzmetal) Angina, Hypertonie, pulmonale Hypertonie, chronisch obstruktive Atemwegserkrankung, koronare Herzkrankheit, Herzdekompensation, Arteriosklerose, Zustände mit vermindertem Blutgefäßdurchgang, beispielsweise postperkutane transluminale koronare Angioplastie (post-PTCA), Erkrankung peripherer Gefäße, Schlaganfall, durch Nitrat induzierte Gewöhnung, Bronchitis, allergisches Asthma, chronisches Asthma, allergische Rhinitis, Augenkrankheiten und -zustände, wie Glaukom, optische Neuropathie, Makuladegeneration, erhöhter Augeninnendruck, retinaler oder arterieller Gefäßverschluss, und Erkrankungen, die durch Störungen der Darmmotilität gekennzeichnet sind, beispielsweise reizbares Darmsyndrom (IBS).

[0003] Zu weiteren medizinischen Zuständen, bei denen ein potenter und selektiver cGMP-PDE5-Inhibitor angezeigt ist und bei denen sich die Behandlung mit erfindungsgemäßen Verbindungen als nützlich erweisen kann, gehören Präeklampsie, Kawasaki-Syndrom, Nitratgewöhnung, Multiple Sklerose, diabetische Nephropathie, Neuropathie, einschließlich autonomer und peripherer Neuropathie und insbesondere diabetischer Neuropathie und deren Symptome (beispielsweise Gastroparesie), periphere diabetische Neuropathie, Alzheimer-Krankheit, akute respiratorische Insuffizienz, Psoriasis, Hautnekrose, Krebs, Metastasen, Haarausfall, Nussknacker-Ösophagus, Analfissuren, Hämorrhoiden, hypoxische Vasokonstriktion, Diabetes, Diabetes mellitus Typ 2, Insulinresistenz-Syndrom, Insulinresistenz, herabgesetzte Glukosetoleranz sowie die Stabilisierung des Blutdrucks während der Hämodialyse.

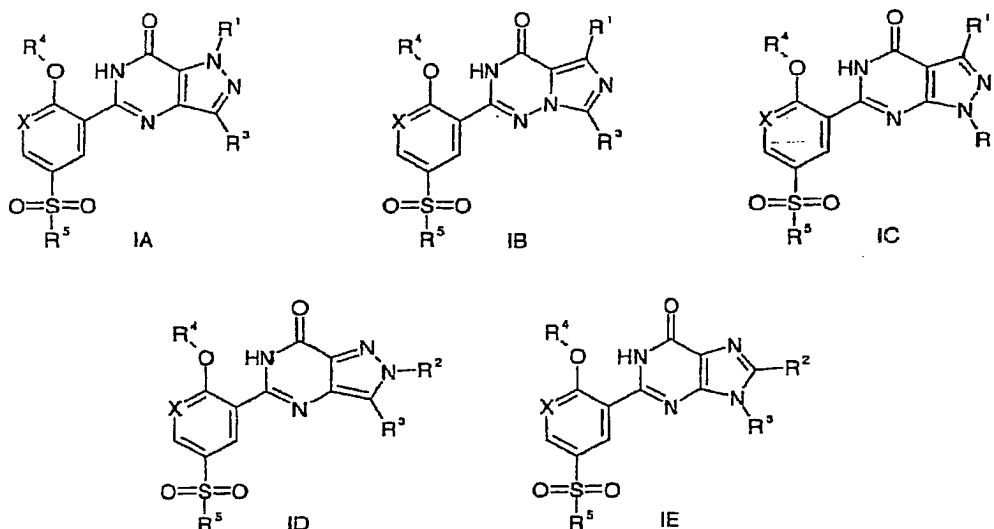
[0004] Besonders bevorzugte sexuelle Störungen schließen MED und FSD ein.

BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0005] Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I



bereitgestellt oder ein pharmazeutisch oder tiermedizinisch unbedenkliches Salz davon, ausgewählt aus den allgemeinen Formeln IA, IB, IC, ID und IE:



worin

X CH oder N darstellt;

R^1 , R^2 und R^3 , sofern vorhanden und an Stickstoff gebunden, unabhängig voneinander H, C_1 - C_6 -Alkyl, Het, C_1 - C_6 -Alkyl-Het, Aryl oder C_1 - C_6 -Alkylaryl darstellen;

R^1 , R^2 und R^3 , sofern vorhanden und an Kohlenstoff gebunden, unabhängig voneinander H, Halogen, Cyano, Nitro, OR^6 , $OC(O)R^6$, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $NR^6C(O)NR^7R^8$, $NR^6C(O)OR^6$, $OC(O)NR^7R^8$, $C(O)NR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} , C_1 - C_6 -Alkyl, Het, C_1 - C_6 -Alkyl-Het, Aryl oder C_1 - C_6 -Alkylaryl darstellen;

worin R^1 und R^2 , sofern vorhanden, optional über eine C-C-, C-N- oder C-O-Bindung miteinander verbunden sein können;

worin R^2 und R^3 , sofern vorhanden, optional über eine C-C-, C-N- oder C-O-Bindung miteinander verbunden sein können;

R^4 H, C_1 - C_6 -Alkyl, Het, C_1 - C_6 -Alkyl-Het, Aryl oder C_1 - C_6 -Alkylaryl darstellt;

R^5 C_1 - C_6 -Alkyl, Het, C_1 - C_6 -Alkyl-Het, Aryl oder C_1 - C_6 -Alkylaryl darstellt;

worin, wenn R^1 , R^2 und R^3 , sofern vorhanden, oder R^4 oder R^5 eine C_1 - C_6 -Alkyl-, Het-, C_1 - C_6 -Alkyl-Het-, Aryl- und C_1 - C_6 -Alkylarylgruppe sind, eine solche C_1 - C_6 -Alkyl-, Het-, C_1 - C_6 -Alkyl-Het-, Aryl- und C_1 - C_6 -Alkylarylgruppe optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR^6 , $OC(O)R^6$, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $NR^6C(O)NR^7R^8$, $NR^6C(O)OR^6$, $OC(O)NR^7R^8$, $C(O)NR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} , C_1 - C_6 -Alkyl, Het, C_1 - C_6 -Alkyl-Het, Aryl oder C_1 - C_6 -Alkylaryl, substituiert und/oder terminiert ist, wobei die letzten fünf Substituentengruppen alle optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{17} , substituiert und/oder terminiert sind;

R^6 H, C_1 - C_6 -Alkyl, Het, C_1 - C_6 -Alkyl-Het, Aryl oder C_1 - C_6 -Alkylaryl darstellt, wobei die letzten fünf Substituentengruppen alle optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{17} , substituiert und/oder terminiert sind;

R^7 und R^8 unabhängig voneinander H, C_1 - C_6 -Alkyl, Het, C_1 - C_6 -Alkyl-Het, Aryl oder C_1 - C_6 -Alkylaryl darstellen, wobei die letzten fünf Substituentengruppen alle optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{17} , substituiert und/oder terminiert sind;

oder

R^7 und R^8 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden können, der optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{17} , substituiert und/oder terminiert ist;

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander H, $C(O)R^6$, SO_2R^{11} , C_1 - C_6 -Alkyl, Het, C_1 - C_6 -Alkyl-Het, Aryl oder C_1 - C_6 -Alkylaryl darstellen, wobei die letzten fünf Substituentengruppen alle optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{17} , substituiert und/oder terminiert sind;

oder

R^9 und R^{10} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden können, der optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$,

$\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, SO_2R^{17} , substituiert und/oder terminiert ist;

R^{11} C_1 - C_6 -Alkyl, Het, C_1 - C_6 -Alkyl-Het, Aryl oder C_1 - C_6 -Alkylaryl darstellt, wobei die letzten fünf Substituentengruppen alle optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR^{12} , OC(O)R^{12} , C(O)R^{12} , C(O)OR^{12} , $\text{NR}^{12}\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{12}\text{C(O)OR}^{12}$, $\text{OC(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{C(O)NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, SO_2R^{17} , substituiert und/oder terminiert sind;

R^{12} H oder C_1 - C_6 -Alkyl darstellt;

R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander H oder C_1 - C_6 -Alkyl darstellen;

oder

R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden können;

R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander H, C(O)R^{12} , SO_2R^{17} oder C_1 - C_6 -Alkyl darstellen;

oder

R^{15} und R^{16} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden können;

R^{17} C_1 - C_6 -Alkyl darstellt;

Het eine optional substituierte heterocyclische Gruppe mit vier bis zwölf Gliedern darstellt, die ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel und Mischungen davon, enthält, worin, wenn R^5 Het ist, Het über C an das Schwefelatom der SO_2 -Gruppe in der allgemeinen Formel I gebunden ist, und mit der Maßgabe, dass R^3 in der Formel IE nicht H darstellt, sofern X CH ist;

mit der Maßgabe, dass, sofern X N ist, R^5 in den Formeln 1A oder 1D nicht C_1 - C_6 -Alkyl, das optional mit einem oder mehreren der Substituenten, ausgewählt aus Halogen, OR^{17} , $\text{NR}^{12}\text{R}^{17}$ oder $\text{NR}^{17}\text{C(O)R}^{17}$, substituiert und/oder terminiert ist, darstellt.

[0006] Der Begriff "Aryl", wenn hierin verwendet, stellt C_1 - C_{11} -Arylgruppen dar, die die Gruppen Phenyl und Naphthyl einschließen.

[0007] Der Begriff "Het", wenn hierin verwendet, schließt vier- bis zwölfgliedrige, vorzugsweise vier- bis zehngliedrige Ringsysteme ein, wobei die Ringe ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel und Mischungen davon, enthalten und wobei die Ringe eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten können oder vom Charakter her nicht aromatisch, teilweise aromatisch oder ganz aromatisch sein können. Die Ringsysteme können monocyclisch, bicyclisch oder verschmolzen sein. Der Begriff schließt somit Gruppen wie gegebenenfalls substituiertes Azetidiny, Pyrrolidiny, Imidazolyl, Indolyl, Furanyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxatriazolyl, Thiatriazolyl, Pyridazinyl, Morpholinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Piperidinyl, Pyrazolyl, Imidazopyridinyl und Piperazinyl ein. Eine Substitution an Het kann an einem Kohlenstoffatom des Het-Rings oder, sofern angebracht, an einem oder mehreren der Heteroatome erfolgen.

[0008] "Het"-Gruppen können auch in Form eines N-Oxids vorliegen.

[0009] Der heterocyclische Ring, der durch R^7 und R^8 , R^9 und R^{10} , R^{13} und R^{14} oder R^{15} und R^{16} (zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind) dargestellt sein kann, kann jeder heterocyclische Ring sein, der wenigstens ein Stickstoffatom enthält, wobei der Ring eine stabile Struktur bildet, wenn er über das kritische Stickstoffatom (das, um Zweifel zu vermeiden, das Atom ist, an das R^7 und R^8 , R^9 und R^{10} , R^{13} und R^{14} oder R^{15} und R^{16} jeweils gebunden sind) an den Rest des Moleküls gebunden ist. In diesem Zusammenhang können heterocyclische Ringe, die durch R^7 und R^8 , R^9 und R^{10} , R^{13} und R^{14} oder R^{15} und R^{16} (zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind) dargestellt sein können, vier- bis zwölfgliedrige, vorzugsweise vier- bis zehngliedrige Ringsysteme einschließen, wobei die Ringe wenigstens ein Stickstoffatom und optional ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthalten und wobei die Ringe eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten können oder vom Charakter her nicht aromatisch, teilweise aromatisch oder ganz aromatisch sein können. Der Begriff schließt demgemäß Gruppen wie Azetidiny, Pyrrolidiny, Imidazolyl, Indolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Morpholinyl, Piperidinyl, Pyrazolyl und Piperazinyl ein.

[0010] Der Begriff " C_1 - C_6 -Alkyl" (der den Alkylteil der Gruppen Alkyl-Het und Alkylaryl einschließt), wenn hierin verwendet, schließt die Gruppen Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl und Hexyl ein. Sofern nicht anders angegeben, können Alkylgruppen bei Vorhandensein einer ausreichenden Anzahl Kohlenstoffatome linear oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt oder cyclisch, acyclisch oder teilcyclisch/acyclisch sein. Bevorzugte C_1 - C_6 -Alkylgruppen zur vorliegenden Verwendung sind C_1 - C_3 -Alkylgruppen. Der Begriff " C_1 - C_6 -Alkylen", wenn hierin verwendet, schließt C_1 - C_6 -Gruppen ein, die zwei bindungsfähige Stellen in der Gruppe aufweisen und ansonsten wie " C_1 - C_6 -Alkyl" definiert sind. Der Begriff "Acy" schließt $\text{C(O)}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl ein.

[0011] In den Begriffen "C₁-C₆-Alkyl-Het" und "C₁-C₆-Alkylaryl" entsprechen "Het" und "Aryl" den vorstehend genannten Definitionen. Substituiertes C₁-C₆-Alkyl-Het und C₁-C₆-Alkylaryl können Substituenten am Ring und/oder an der Alkylkette aufweisen.

[0012] Halogengruppen, mit denen die vorstehend genannten Gruppen substituiert oder terminiert sein können, schließen Fluor, Chlor, Brom und Iod ein.

[0013] Die pharmazeutisch oder tiermedizinisch unbedenklichen Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen, die ein basisches Zentrum enthalten, sind beispielsweise nicht toxische Säureadditionssalze, die mit anorganischen Säuren, wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Iodwasserstoff-, Schwefel- und Phosphorsäure, mit Carbonsäuren oder mit Organosulfonsäuren gebildet werden. Zu Beispielen gehören die Salze HCl, HBr, HI, Sulfat oder Bisulfat, Nitrat, Phosphat oder Hydrogenphosphat, Acetat, Benzoat, Succinat, Saccharat, Fumarat, Maleat, Lactat, Citrat, Tartrat, Gluconat, Camsylat, Methansulfonat, Ethansulfonat, Benzolsulfonat, p-Toluolsulfonat und Pamoat. Erfindungsgemäße Verbindungen können auch pharmazeutisch oder tiermedizinisch unbedenkliche Metallsalze, insbesondere nicht toxische Alkali- und Erdalkalisalze, mit Basen darstellen. Zu Beispielen gehören das Natrium-, Kalium-, Aluminium-, Calcium-, Magnesium-, Zink- und Diethanolaminsalz. Eine Übersicht geeigneter pharmazeutischer Salze ist Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1–19, zu entnehmen.

[0014] Die pharmazeutisch unbedenklichen Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen schließen deren Hydrate ein.

[0015] Darüber hinaus fallen die Polymorphe davon in den Umfang der erfindungsgemäßen Verbindungen und verschiedenen Salze.

[0016] Verbindungen der Formel I, die ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, liegen in zwei oder mehr stereoisomeren Formen vor. Wenn eine Verbindung der Formel I eine Alkenyl- oder Alkenylengruppe enthält, können auch cis- (E) und trans-Isomere (Z) vorliegen. Die vorliegende Erfindung schließt die jeweiligen Stereoisomere der Verbindungen der Formel I und, sofern angebracht, deren jeweiligen tautomeren Formen, zusammen mit Mischungen davon, ein. Die Trennung von Diastereoisomeren oder cis- und trans-Isomeren kann mithilfe herkömmlicher Techniken erreicht werden, zum Beispiel durch fraktionierte Kristallisation, Chromatographie oder HPLC einer stereoisomeren Mischung von Verbindungen der Formel I oder eines geeigneten Salzes oder Derivats davon. Ein einzelnes Enantiomer einer Verbindung der Formel I kann ebenfalls, wie jeweils am besten angebracht, aus einem entsprechenden optisch reinen Zwischenprodukt oder durch Trennung, wie durch HPLC des entsprechenden Racemats unter Verwendung eines geeigneten chiralen Trägers, oder durch fraktionierte Kristallisation der diastereoisomeren Salze, die durch die Reaktion des entsprechenden Racemats mit einer geeigneten optisch aktiven Säure oder Base gebildet werden, hergestellt werden.

[0017] Alle Stereoisomere fallen in den Schutzzumfang der Erfindung.

[0018] Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der Formeln IA, IB, IC, ID und IE, wie vorstehend definiert, worin:

X CH oder N darstellt;

R¹, R² und R³, sofern vorhanden, unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl, Het, C₁-C₆-Alkyl-Het, Aryl oder C₁-C₆-Alkylaryl darstellen, die optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, OR⁶, C(O)OR⁶ und NR⁹R¹⁰, substituiert und/oder terminiert sind;

R⁴ C₁-C₆-Alkyl, Het, C₁-C₆-Alkyl-Het, Aryl oder C₁-C₆-Alkylaryl darstellt, die optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen und OR⁶, substituiert und/oder terminiert sind;

R⁵ C₁-C₆-Alkyl, Het, C₁-C₆-Alkyl-Het, Aryl oder C₁-C₆-Alkylaryl darstellt (diese Gruppen sind alle optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, OR⁶, C(O)OR⁶ und NR⁹R¹⁰, substituiert und/oder terminiert);

worin R⁶, R⁹ und R¹⁰ wie vorstehend definiert sind;

mit der Maßgabe, dass, wenn R⁵ Het ist, He t über C an das Schwefelatom der SO₂-Gruppe I in der allgemeinen Formel I gebunden ist; und

mit der Maßgabe, dass R³ in der Formel IE nicht H darstellt, sofern X CH ist; und

mit der Maßgabe, dass, sofern X N ist, R⁵ in den Formeln 1A oder 1D nicht C₁-C₆-Alkyl, das optional mit einem oder mehreren der Substituenten, ausgewählt aus Halogen, OR¹⁷, NR¹²R¹⁷ oder NR¹⁷C(O)R¹⁷, substituiert und/oder terminiert ist, darstellt.

[0019] Eine bevorzugtere Gruppe von Verbindungen gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der Formeln IA, IB und ID, wie vorstehend definiert, worin:

X CH oder N darstellt und worin X vorzugsweise CH ist;

R¹, R² und R³, sofern vorhanden, unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl, Het oder C₁-C₆-Alkyl-Het darstellen, die optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus OR⁶, C₁-C₆-Alkyl und NR⁹R¹⁰, substituiert und/oder terminiert sind;

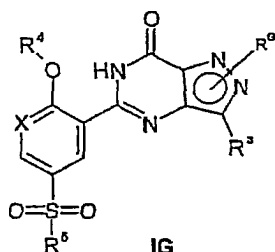
R⁴ C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl-Het, die optional mit OR⁶ substituiert und/oder terminiert sind, darstellt;

R⁵ C₁-C₆-Alkyl, das optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, OR⁶, C(O)OR⁶ und NR⁹R¹⁰, substituiert und/oder terminiert ist, darstellt;

worin R⁶, R⁹ und R¹⁰ wie vorstehend definiert sind;

mit der Maßgabe, dass, sofern X N ist, R⁵ in den Formeln 1A oder 1D nicht C₁-C₆-Alkyl, das optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, OR¹⁷, NR¹²R¹⁷ oder NR¹⁷C(O)R¹⁷, substituiert und/oder terminiert ist, darstellt.

[0020] Eine hierin bevorzugtere Gruppe von Verbindungen sind Verbindungen der allgemeinen Formeln IA und ID, die durch die allgemeine Formel IG dargestellt sein können:



worin die allgemeine Formel IG die Formel IA und ID darstellt, abhängig davon, ob R⁶ R¹ oder R², wie vorstehend definiert, ist.

[0021] Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung gemäß einem bevorzugten Aspekt Verbindungen der allgemeinen Formel IG bereit, worin:

X CH oder N darstellt und worin X vorzugsweise CH ist;

R⁶ R¹ oder R² ist;

R¹, R² und R³, sofern vorhanden, unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl, Het oder C₁-C₆-Alkyl-Het darstellen, die optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus OR⁶, C₁-C₆-Alkyl und NR⁹R¹⁰, substituiert und/oder terminiert sind;

R⁴ C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl-Het, die optional mit OR⁶ substituiert und/oder terminiert sind, darstellt;

R⁵ C₁-C₆-Alkyl, das optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, OR⁶, C(O)OR⁶ und NR⁹R¹⁰, substituiert und/oder terminiert ist, darstellt;

worin R⁶, R⁹ und R¹⁰ wie vorstehend definiert sind

mit der Maßgabe, dass, sofern X N ist, R⁵ nicht C₁-C₆-Alkyl, das optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, OR¹⁷, NR¹²R¹⁷ oder NR¹⁷C(O)R¹⁷, substituiert und/oder terminiert ist, darstellt.

[0022] Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel IG schließt solche ein, worin:

X CH darstellt;

R⁶ R¹ ist und C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkyl-Het darstellt, worin die C₁-C₃-Alkylgruppe optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, OR⁶, C(O)OR⁶ und NR⁹R¹⁰, substituiert und/oder terminiert ist, und worin die C₁-C₃-Alkyl-Het-Gruppe optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, C₁-C₆-Alkyl, OR⁶, C(O)OR⁶ und NR⁹R¹⁰, substituiert und/oder terminiert ist;

R³ C₁-C₆-Alkyl, das optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen und OR⁶, substituiert und/oder terminiert ist, darstellt;

R⁴ C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkyl-Het, die optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen und OR⁶, substituiert und/oder terminiert sind, darstellt;

R⁵ C₁-C₆-Alkyl, das optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen und OR⁶, substituiert und/oder terminiert ist, darstellt.

[0023] Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel IG schließt solche ein, worin:

X CH darstellt;

R⁶ R¹ darstellt, das Methyl, Ethyl oder C₁-C₃-Alkyl-Het darstellt, worin die C₁-C₃-Alkyl-Het-Gruppe optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, C₁-C₆-Alkyl, OR⁶, C(O)OR⁶ und NR⁹R¹⁰, sub-

stituiert und/oder terminiert ist und worin R^1 vorzugsweise C_1 - C_3 -Alkyl-Het ist, das optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus C_1 - C_6 -Alkyl und OR^6 , substituiert und/oder terminiert ist, und worin die Het-Gruppe eine über ein C-Atom gebundene, 5- oder 6-gliedrige, gesättigte oder ungesättigte heterocyclische Gruppe ist, die wenigstens ein Stickstoffatom enthält und optional Sauerstoff- oder Schwefelatome einschließt, und worin Het besonders bevorzugt eine über ein C-Atom gebundene, 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem oder mehreren Stickstoffatomen ist;

R^3 C_2 - C_4 -Alkyl darstellt und vorzugsweise Ethyl, n-Propyl oder iso-Propyl und besonders bevorzugt Ethyl ist;

R^4 C_2 - C_4 -Alkyl, das optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen und OR^6 , substituiert und/oder terminiert ist, darstellt und worin die C_2 - C_4 -Alkylgruppe vorzugsweise Propyl ist;

R^5 C_1 - C_4 -Alkyl darstellt und worin R^5 vorzugsweise C_1 - C_3 -Alkyl, besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl, am meisten bevorzugt Methyl ist;

worin R^6 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander aus der Methyl- oder Ethylgruppe ausgewählt sind.

[0024] Eine alternative bevorzugte Gruppe von Verbindungen hierin sind Verbindungen der allgemeinen Formel IG, worin:

X CH darstellt;

R^G R^2 darstellt und C_1 - C_6 -Alkyl, Het oder C_1 - C_3 -Alkyl-Het ist, worin die C_1 - C_6 -Alkyl-, Het- oder C_1 - C_3 -Alkyl-Het-Gruppe optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, OR^6 , $C(O)OR^6$ und NR^9R^{10} , substituiert und/oder terminiert ist, und worin R^2 C_1 - C_6 -Alkyl darstellt, wobei die Alkylgruppe geradkettig, verzweigt oder ganz oder teilweise cyclisch sein kann;

R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander C_1 - C_6 -Alkyl, das optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen und OR^6 , substituiert und/oder terminiert ist, darstellen.

[0025] Eine weitere alternative bevorzugte Gruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel IG schließt solche ein, worin:

X CH darstellt;

R^G R^2 darstellt und C_1 - C_5 -Alkyl, Het oder Alkyl-Het ist, worin die Het-Gruppe des Het oder Alkyl-Het eine über C gebundene Het-Gruppe ist, die optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, OR^6 , $C(O)OR^6$ und NR^9R^{10} , substituiert und/oder terminiert ist, worin, sofern R^G Alkyl-Het ist, die Alkyl-Het-Gruppe vorzugsweise eine 5- oder 6-gliedrige, gesättigte oder ungesättigte heterocyclische Gruppe ist, die wenigstens ein Stickstoffatom enthält und optional Sauerstoff- oder Schwefelatome einschließt, und die vorzugsweise eine Pyrrolidinyl- oder eine Imidazolylgruppe ist, und worin, sofern R^G Het ist, die Het-Gruppe eine 4- oder 5-gliedrige heterocyclische Gruppe ist, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält, und die vorzugsweise eine Azetidinygruppe ist, worin das N optional wie vorstehend beschrieben substituiert sein kann, und worin, sofern R^G C_1 - C_5 -Alkyl ist, das Alkyl vorzugsweise Cyclopropylmethyl ist;

R^3 C_2 - C_4 -Alkyl darstellt und vorzugsweise Ethyl, n-Propyl oder iso-Propyl und besonders bevorzugt Ethyl ist;

R^4 C_2 - C_4 -Alkyl darstellt und vorzugsweise Propyl oder Butyl ist;

R^5 C_1 - C_4 -Alkyl darstellt und worin R^5 vorzugsweise C_1 - C_3 -Alkyl, besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl, am meisten bevorzugt Methyl ist;

worin R^6 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander aus der Methyl- oder Ethylgruppe ausgewählt sind.

[0026] Eine alternative zusätzliche Gruppe hierin bevorzugter Verbindungen sind Verbindungen der allgemeinen Formel IG, worin:

X CH ist;

sofern R^G R^1 ist, R^G C_1 - C_3 -Alkyl darstellt, oder R^G C_1 - C_6 -Alkyl-Het darstellt, vorzugsweise C_1 - C_3 -Pyridyl oder -Pyrazolyl, und worin, sofern R^G R^1 ist, R^G besonders bevorzugt C_1 - C_3 -Alkyl, am meisten bevorzugt Methyl ist; oder

sofern R^G R^2 ist, R^G C_1 - C_6 -Alkyl-Het darstellt, worin Het über C gebunden ist und vorzugsweise C_1 - C_3 -Imidazolyl oder -Pyrazolyl ist, oder R^G Het darstellt, worin Het über C gebunden ist und vorzugsweise eine gegebenenfalls N-substituierte Azetidinygruppe ist oder R^G C_1 - C_5 -Alkyl darstellt und vorzugsweise Cyclopropylmethyl oder Methoxyethyl ist und worin, sofern R^G R^1 ist, R^G besonders bevorzugt C_1 - C_3 -Imidazolyl oder C_1 - C_3 -Pyrazolyl oder Cyclopropylmethyl ist;

R^3 C_1 - C_6 -Alkyl, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkyl und besonders bevorzugt Ethyl oder Propyl ist;

R^4 C_1 - C_6 -Alkyl, vorzugsweise n-Butyl, t-Butyl, n-Propyl, Ethyl und besonders bevorzugt Ethyl ist, sofern R^G R^1 ist, und besonders bevorzugt Propyl oder t-Butyl ist, sofern R^G R^2 ist;

R^2 ist;

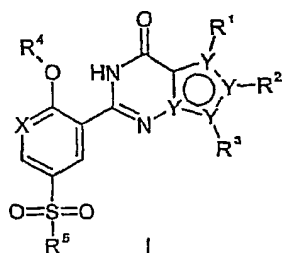
R^5 C_1 - C_3 -Alkyl und vorzugsweise Methyl ist.

[0027] Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formeln IA, IB oder ID schließen, hierin folgende ein: 5-[2-Ethoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-[2-Butoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(2-pyridinylmethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 5-[2-Butoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-3-ethyl-1-(2-pyridinylmethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 5-[2-Butoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-3-ethyl-2-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 3-Ethyl-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1-(2-pyridinylmethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 2-(Cyclopropylmethyl)-3-ethyl-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-[(2S)-1-methylpyrrolidinyl]methyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-[(2R)-1-methylpyrrolidinyl]methyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(3-pyridazinylmethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(3-pyridazinylmethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(2-pyridinylmethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 3-Ethyl-1-[(2S)-1-methylpyrrolidinyl]methyl]-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 5-[2-Butoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-3-ethyl-2-(1-isopropyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(1-isopropyl-3-azetidiny)-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(1-methyl-4-piperidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(1-isopropyl-4-piperidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 1-[2-(Diisopropylamino)ethyl]-3-ethyl-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 2-[2-(Diisopropylamino)ethyl]-3-ethyl-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 3-Ethyl-5-[5-(ethylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1-[(2S)-1-methylpyrrolidinyl]methyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 3-Ethyl-1-[(2S)-1-methylpiperidiny]methyl]-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on oder
 5-Allyl-2-[2-butoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-7-ethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on.
 und pharmazeutisch unbedenkliche Salze, Solvate, Prodrugs oder Polymorphe davon.

[0028] Darüber hinaus fallen radioaktiv markierte Derivate von Verbindungen der Formeln I, IA, IB, IC, ID und IE, die für biologische Studien geeignet sind, in den Schutzzumfang der Erfindung.

[0029] Die vorliegende Erfindung stellt weiterhin Verbindungen der allgemeinen Formel I bereit:



oder ein pharmazeutisch oder tiermedizinisch unbedenkliches Salz und/oder Solvat, Polymorph oder Prodrug davon, worin

Y C oder N darstellt, wobei N in wenigstens einer, aber nicht mehr als zwei der durch Y gekennzeichneten Positionen vorhanden ist;

X CH oder N darstellt;

R¹, R² und R³, sofern vorhanden und an Stickstoff gebunden, unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, Het, C₁-C₆-Alkyl-Het, Aryl oder C₁-C₆-Alkylaryl darstellen;

R¹, R² und R³, sofern vorhanden und an Kohlenstoff gebunden, unabhängig voneinander H, Halogen, Cyano, Nitro, OR⁶, OC(O)R⁶, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, NR⁶C(O)NR⁷R⁸, NR⁶C(O)OR⁶, OC(O)NR⁷R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹, C₁-C₆-Alkyl, Het, C₁-C₆-Alkyl-Het, Aryl oder C₁-C₆-Alkylaryl darstellen;

worin R¹ und R², sofern vorhanden, optional über eine C-C-, C-N- oder C-O-Bindung miteinander verbunden sein können;

worin R² und R³, sofern vorhanden, optional über eine C-C-, C-N- oder C-O-Bindung miteinander verbunden sein können;

R⁴ H, C₁-C₆-Alkyl, Het, C₁-C₆-Alkyl-Het, Aryl oder C₁-C₆-Alkylaryl darstellt;

R⁵ C₁-C₆-Alkyl, Het, C₁-C₆-Alkyl-Het, Aryl oder C₁-C₆-Alkylaryl darstellt;

worin, wenn R¹, R² und R³, sofern vorhanden, oder R⁴ oder R⁵ eine C₁-C₆-Alkyl-, Het-, C₁-C₆-Alkyl-Het-, Aryl- und C₁-C₆-Alkylarylgruppe sind, eine solche C₁-C₆-Alkyl-, Het-, C₁-C₆-Alkyl-Het-, Aryl- und C₁-C₆-Alkylarylgruppe optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR⁶, OC(O)R⁶, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, NR⁶C(O)NR⁷R⁸, NR⁶C(O)OR⁶, OC(O)NR⁷R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹, C₁-C₆-Alkyl, Het, C₁-C₆-Alkyl-Het, Aryl oder C₁-C₆-Alkylaryl, substituiert und/oder terminiert ist, wobei die letzten fünf Substituentengruppen alle optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷, substituiert und/oder terminiert sind;

R⁶ H, C₁-C₆-Alkyl, Het, C₁-C₆-Alkyl-Het, Aryl oder C₁-C₆-Alkylaryl darstellt, wobei die letzten fünf Substituentengruppen alle optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷, substituiert und/oder terminiert sind;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, Het, C₁-C₆-Alkyl-Het, Aryl oder C₁-C₆-Alkylaryl darstellen, wobei die letzten fünf Substituentengruppen alle optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷, substituiert und/oder terminiert sind;

oder

R⁷ und R⁸ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden können, der optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷, substituiert und/oder terminiert ist;

R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander H, C(O)R⁶, SO₂R¹¹, C₁-C₆-Alkyl, Het, C₁-C₆-Alkyl-Het, Aryl oder C₁-C₆-Alkylaryl darstellen, wobei die letzten fünf Substituentengruppen alle optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷, substituiert und/oder terminiert sind;

oder

R⁹ und R¹⁰ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden können, der optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷, substituiert und/oder terminiert ist;

R¹¹ C₁-C₆-Alkyl, Het, C₁-C₆-Alkyl-Het, Aryl oder C₁-C₆-Alkylaryl darstellt, wobei die letzten fünf Substituentengruppen alle optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷, substituiert und/oder terminiert sind;

R¹² H oder C₁-C₆-Alkyl darstellt;

R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander H oder C_1 - C_6 -Alkyl darstellen;

oder

R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden können;

R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander H, $C(O)R^{12}$, SO_2R^{17} oder C_1 - C_6 -Alkyl darstellen;

oder

R^{15} und R^{16} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden können;

R^{17} C_1 - C_6 -Alkyl darstellt;

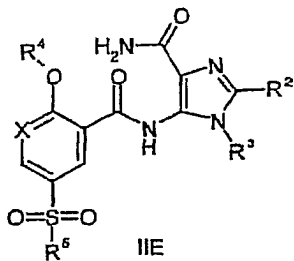
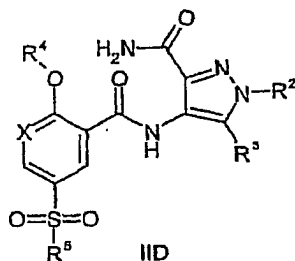
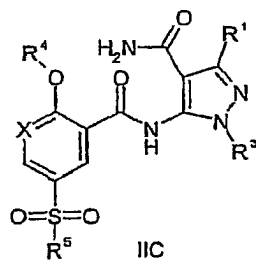
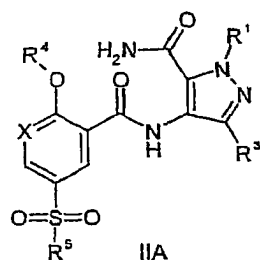
Het eine optional substituierte heterocyclische Gruppe mit vier bis zwölf Gliedern darstellt, die ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel und Mischungen davon, enthält.

HERSTELLUNG

[0030] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden, wie nachstehend erörtert, Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen bereitgestellt.

[0031] Die nachstehenden Verfahren sind für die allgemeinen Syntheseverfahren veranschaulichend, die angepasst werden können, um die erfindungsgemäßen Verbindungen zu erhalten.

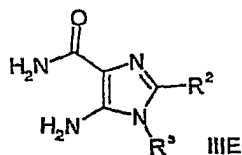
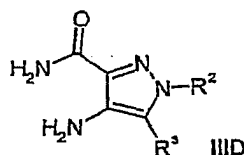
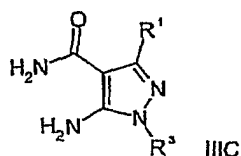
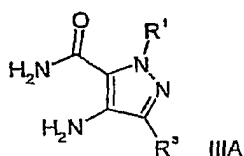
[0032] 1. Verbindungen der Formeln IA, IC, ID und IE können durch Cyclisierung der entsprechenden Verbindungen der Formeln IIA, IIC, IID bzw. IIE:



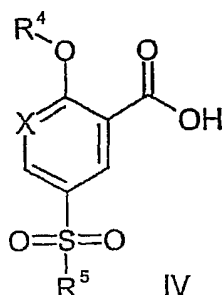
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und X wie vorstehend für Verbindungen der Formeln IA, IC, ID und IE definiert sind, hergestellt werden.

[0033] Diese Cyclisierung kann unter basischen, neutralen oder sauren Bedingungen unter Anwendung bekannter Verfahren der Pyrimidonringbildung ausgeführt werden. Vorzugsweise wird die Cyclisierung unter basischen Bedingungen unter Anwendung eines Alkalimetallsalzes eines Alkohols oder Amins, wie Natriummethoxid, Kalium-tert-butoxid, Cäsiumcarbonat oder Kaliumbis(trimethylsilyl)amid, in Gegenwart eines geeigneten Alkohols als Lösungsmittel beispielsweise bei Rückflusstemperatur (oder, falls ein verschlossenes Gefäß angewendet wird, bei oberhalb der Rückflusstemperatur) ausgeführt. Für den Fachmann ist es offensichtlich, dass, wenn ein Alkohol als Lösungsmittel gewählt wird, ein passender Alkohol der Formel R^4OH verwendet werden kann, wenn es beabsichtigt ist, einen Alkoxidaustausch an Position 2 entweder des Pyridin-3-yl- oder des Phenylsubstituenten zu erleichtern. Umgekehrt kann ein sterisch gehinderter Alkohol (zum Beispiel 3-Methyl-3-pentanol) verwendet werden, um einen Austausch an Position 2 entweder des Pyridin-3-yl- oder des Phenylsubstituenten zu vermeiden. Gegebenenfalls kann ein Äquivalent eines Zusatzstoffes (zum Beispiel R^4OAc) zugegeben werden, um als Hydroxidfänger zu wirken.

[0034] Verbindungen der Formeln IIA, IIC, IID und IIE können durch die Reaktion der entsprechenden Verbindungen der Formeln IIIA, IIIC, IIID bzw. IIIE:



worin R^1 , R^2 und R^3 wie vorstehend für Verbindungen der Formeln IIA, IIC, IID und IIE definiert sind, mit einer Verbindung der Formel IV oder einem Carbonsäurederivat davon:



worin R^4 , R^5 und X wie vorstehend für Verbindungen der Formeln IIA, IIC, IID und IIE definiert sind, hergestellt werden.

[0035] Diese Kupplungsreaktion kann durch herkömmliche Amidbindungstechniken, die dem Fachmann gut bekannt sind, erreicht werden. Beispielsweise kann ein Acylhalogenidderivat (beispielsweise das Chloridderivat) einer Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel IIIA, IIIC, IIID oder IIIE in Gegenwart eines Überschusses an tertiärem Amin, wie Triethylamin oder Pyridin, gegebenenfalls in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie 4-Dimethylaminopyridin, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan oder THF, bei einer Temperatur von etwa 0°C bis Raumtemperatur umgesetzt werden.

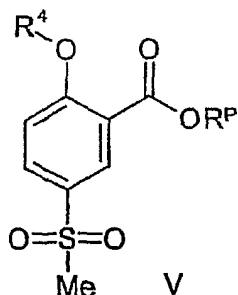
[0036] Eine Vielzahl von anderen Aminosäurekupplungsmethodiken kann zum Kuppeln der Verbindungen der Formeln IIIA, IIIC, IIID oder IIIE mit der Verbindung der Formel IV verwendet werden. Beispielsweise kann die Säure der Formel IV oder ein geeignetes Salz davon (beispielsweise das Natriumsalz) mit einem passenden aktivierenden Reagenz, z. B. einem Carbodiimid, wie 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid oder 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid gegebenenfalls in Gegenwart von 1-Hydroxybenzotriazolhydrat und/oder einem Katalysator, wie 4-Dimethylaminopyridin, einem Halogentrisaminophosphoniumsalz, wie Bromtris(pyrrolidinyl)phosphoniumhexafluorophosphat, oder einem geeigneten Pyridiniumsalz, wie 2-Chlor-1-methylpyridiniumchlorid, oder einem anderen geeigneten Kupplungsmittel, wie O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), aktiviert werden. Jede Art von Kupplungsreaktion kann in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran oder N,N-Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart eines tertiärenamins, wie N-Methylmorpholin oder N-Ethyl-diisopropylamin (beispielsweise wenn entweder die Verbindung der Formel IIIA, IIIC, IIID oder IIIE oder das aktivierende Mittel in Form eines Säureadditionssalzes vorliegt), bei etwa 0°C bis etwa Raumtemperatur durchgeführt werden. Vorzugsweise können etwa 1 bis 2 Moläquivalente des aktivierenden Reagenz und 1 bis 3 Moläquivalente von beliebigem vorliegendem tertiärem Amin angewendet werden.

[0037] Alternativ kann die Carbonsäurefunktion von IV unter Verwendung eines Überschusses eines Reagenz, wie N,N'-Carbonyldiimidazol, in einem passenden Lösungsmittel, beispielsweise Essigsäureethylester, Dichlormethan oder Butan-2-on, bei etwa Raumtemperatur bis etwa 80°C aktiviert werden, gefolgt von der Reaktion des Zwischenproduktimidazolids mit einer Verbindung der Formel IIIA, IIIC, IIID oder IIIE bei etwa 20°C bis etwa 90°C.

[0038] In einer weiteren Variation kann eine Verbindung der Formel IA, IC, ID oder IE, wie vorstehend defi-

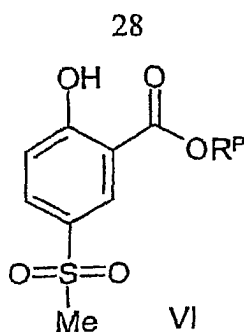
niert, in einem Eintopfverfahren durch Kuppeln einer Verbindung der Formel IIIA, IIIC, IIID oder IIIE mit dem Acylchlorid- oder einem Niederalkylesterderivat der Formel IV und durch Cyclisieren der erhaltenen Zwischenproduktverbindung der Formel IIA, IIC, IID oder IIE unter Verwendung der wie vorstehend beschriebenen Verfahren gebildet werden. Bei Verwendung eines Acylchloridderivats der Formel IV kann ein geeignetes Lösungsmittel (beispielsweise Pyridin) sowohl als Säurefänger als auch als Lösungsmittel der In-situ-Kupplungs- und Cyclisierungsreaktion dienen.

[0039] Verbindungen der Formel IV, worin X CH ist und R⁵ Me ist, können aus Verbindungen der Formel V:



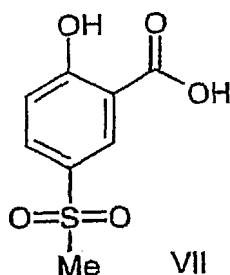
worin R⁴ wie vorstehend für Verbindungen der Formel IV definiert ist und R^P eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure (vorzugsweise eine Niederalkylgruppe, wie Methyl, Ethyl oder t-Butyl) ist, unter Verwendung von Standardverfahren zum Entfernen von Schutzgruppen, hergestellt werden.

[0040] Verbindungen der Formel V können durch die Alkylierung von Verbindungen der Formel VI:

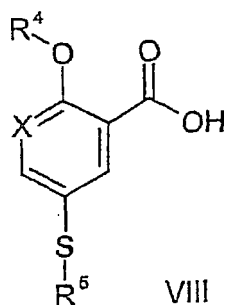


worin R^P wie vorstehend für Verbindungen der Formel V definiert ist, durch die Reaktion mit einer Verbindung der Formel R⁴-L, worin R⁴ wie vorstehend für Verbindungen der Formel V definiert ist und L eine Abgangsgruppe, wie Halogen, vorzugsweise Chlor, Brom oder Iod, ist, beispielsweise bei Raum- bis Rückflusstemperatur in einem geeigneten Lösungsmittel (beispielsweise Acetonitril) in Gegenwart einer geeigneten Base (beispielsweise Cäsiumcarbonat) hergestellt werden.

[0041] Verbindungen der Formel VI können aus Verbindung VII unter Verwendung von Standardbedingungen zum Schützen von Carbonsäuren hergestellt werden.

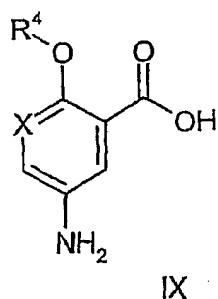


[0042] Alternativ können Verbindungen der Formel IV aus Verbindungen der Formel VIII:



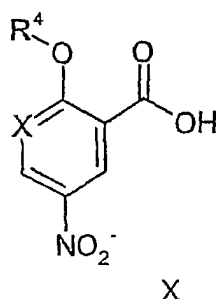
worin R^4 , R^5 und X wie vorstehend für Verbindungen der Formeln IV definiert sind, durch die Reaktion mit einem Oxidationsmittel (beispielsweise Metachlorperbenzoesäure (mCPBA)), beispielsweise bei 0°C bis Raumtemperatur in einem geeigneten Lösungsmittel (beispielsweise Dichlormethan) hergestellt werden.

[0043] Verbindungen der Formel VIII können aus Verbindungen der Formel IX erst durch Bildung eines Diazoniumsalzes als Zwischenprodukt, beispielsweise durch die Wirkung von Natriumnitrit in einer Mischung aus konzentrierter Salzsäure und Eisessig bei etwa -25°C bis etwa 0°C , gefolgt von der Reaktion mit $R^5\text{SSR}^5$ und einem Kupfersalz, vorzugsweise CuBr_2 , beispielsweise zwischen 0°C und Raumtemperatur:



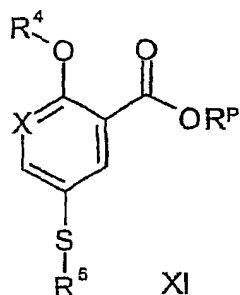
worin R^4 , R^5 und X wie vorstehend für Verbindungen der Formel VIII definiert sind, hergestellt werden.

[0044] Verbindungen der Formel IX können durch Reduktion von Verbindungen der Formel X:



worin R^4 und X wie vorstehend für Verbindungen der Formel IX definiert sind, beispielsweise mit Wasserstoff bei 60 psi in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. $R^4\text{OH}$) bei Raumtemperatur bis 60°C in Gegenwart eines passenden Katalysators (z. B. 10% Palladium auf Aktivkohle) hergestellt werden.

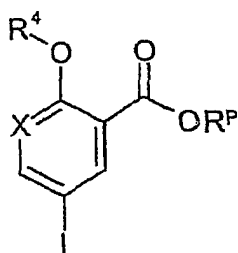
[0045] Alternativ können Verbindungen der Formel VIII aus Verbindungen der Formel XI:



worin R^4 , R^5 und X wie vorstehend für Verbindungen der Formel VIII definiert sind und R^P eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure (vorzugsweise eine Niederalkylgruppe, wie Methyl, Ethyl oder t-Butyl) ist, unter Verwen-

ung von Standardverfahren zum Entfernen von Schutzgruppen, hergestellt werden.

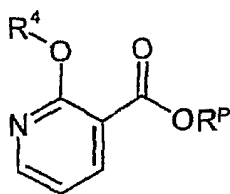
[0046] Verbindungen der Formel XI können aus Verbindungen der Formel XII:



XII

worin R^4 , X und R^P wie vorstehend für Verbindungen der Formel XI definiert sind, durch Umsetzen mit Thioharnstoff (1,1 Äquivalente) und einem Nickel(0)-Katalysator, der in situ aus Bis(triethylphosphin)nickel(II)-chlorid (0,05 Äquivalente) und Natriumcyanborhydrid (0,075 Äquivalente) erzeugt wird, in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. N,N-Dimethylformamid) bei Raumtemperatur bis 80°C, gefolgt von der Addition von R^5 -L (worin R^5 wie vorstehend für Verbindungen der Formel XI definiert ist und L eine Abgangsgruppe, wie Halogen, vorzugsweise Chlor, Brom oder Iod ist) und einer geeigneten Base (z. B. Calciumoxid) hergestellt werden.

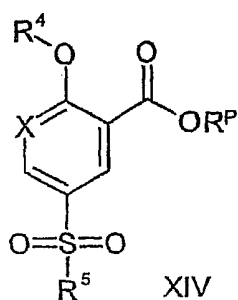
[0047] Verbindungen der Formel XII, worin X N ist, können aus Verbindungen der Formel XIII:



XIII

worin R^4 und R^P wie vorstehend für Verbindungen der Formel XII definiert sind, durch die Reaktion mit N-Iod-succinimid (1 bis 2 Äquivalente) in einer 4 : 1-Mischung aus Trifluoressigsäure und Trifluoressigsäureanhydrid bei Raum- bis Rückflusstemperatur hergestellt werden.

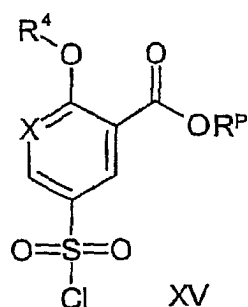
[0048] Alternativ können Verbindungen der Formel IV aus Verbindungen der Formel XIV:



XIV

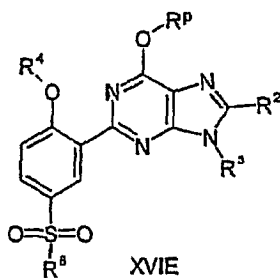
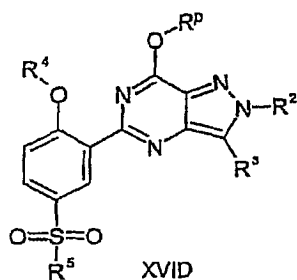
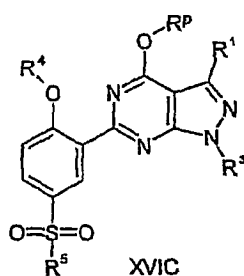
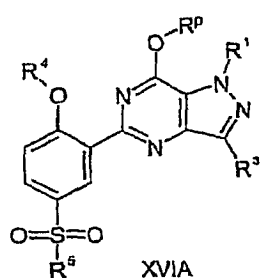
worin R^4 , R^5 und X wie vorstehend für Verbindungen der Formel IV definiert sind und R^P eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure (vorzugsweise eine Niederalkylgruppe, wie Methyl, Ethyl oder t-Butyl) ist, unter Verwendung von Standardverfahren zum Entfernen von Schutzgruppen, hergestellt werden.

[0049] Verbindungen der Formel XIV können aus Verbindungen der Formel XV:



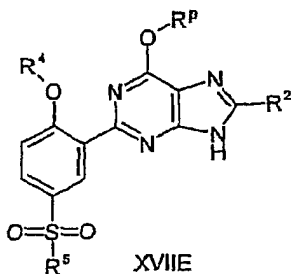
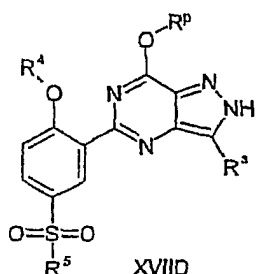
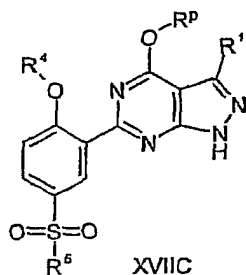
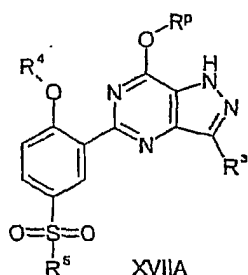
worin R^4 , X und R^P wie vorstehend für Verbindungen der Formel XIV definiert sind, durch die Reaktion mit Natriumsulfit (2 Äquivalente) und Natriumbicarbonat (2 Äquivalente) in Wasser bei Raumtemperatur, gefolgt von der Reaktion mit Natriumcarbonat (2 Äquivalente) und R^5 -L (worin R^5 wie vorstehend für Verbindungen der Formel XIV definiert ist und L eine Abgangsgruppe, wie Halogen, vorzugsweise Chlor, Brom oder Iod ist) in wässrigem Alkohol (vorzugsweise R^4 OH) bei Raum- bis Rückflusstemperatur hergestellt werden.

[0050] 2. Verbindungen der Formeln IA, IC, ID und IE, worin X CH ist, können alternativ durch Entfernen von Schutzgruppen an entsprechenden Verbindungen der Formeln XVIA, XVIC, XVID bzw. XVIIE:



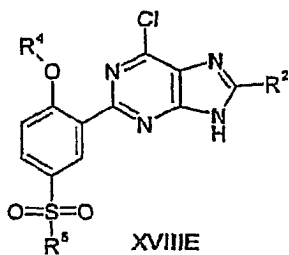
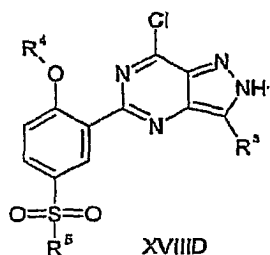
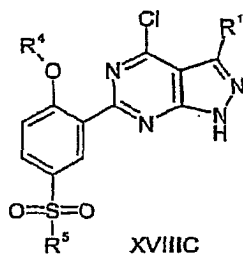
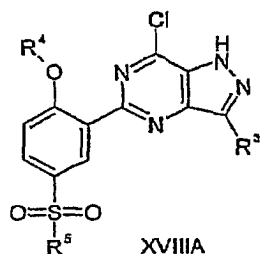
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 wie vorstehend für Verbindungen der Formeln IA, IC, ID und IE definiert sind und R^P eine Schutzgruppe (z. B. Methyl) ist, beispielsweise durch Umsetzen mit 6 M HCl bei Raumtemperatur bis 70°C hergestellt werden.

[0051] Verbindungen der Formeln XVIA, XVIC, XVID und XVIIE können durch Alkylierung der entsprechenden Verbindungen der Formeln XVIIA, XVIIIC, XVIIID bzw. XVIIIE (für den Fachmann ist es offensichtlich, dass XVIIA und XVIIID unterschiedliche tautomere Formen derselben Verbindung sind):



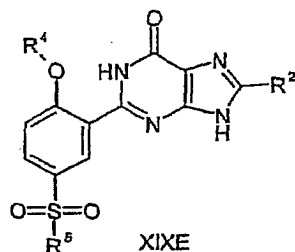
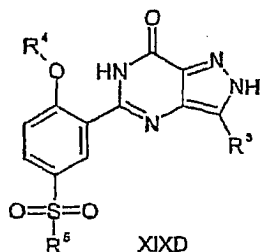
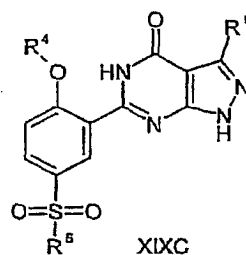
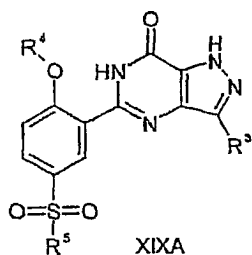
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^P wie vorstehend für Verbindungen der Formeln XVIIA, XVIIC, XVIIID und XVIIE definiert sind, durch Umsetzen mit Verbindungen der Formeln R^1 -L, R^3 -L, R^2 -L bzw. R^3 -L, worin R^1 , R^2 und R^3 wie vorstehend für Verbindungen der Formeln XVIIA, XVIIC, XVIIID und XVIIE definiert sind und L eine Abgangsgruppe, wie Halogen, vorzugsweise Chlor, Brom oder Iod, oder ein Alkyl- oder Arylsulfonat, vorzugsweise Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat, ist, beispielsweise zwischen Raum- und Rückflusstemperatur in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. N,N-Dimethylformamid) in Gegenwart einer geeigneten Base (z. B. Kaliumcarbonat) hergestellt werden.

[0052] Verbindungen der Formeln XVIIIA, XVIIC, XVIIID und XVIIE können durch die Reaktion der entsprechenden Verbindungen der Formeln XVIII A, XVIII C, XVIII D bzw. XVIII E (für den Fachmann ist es offensichtlich, dass XVIII A und XVIII D unterschiedliche tautomere Formen derselben Verbindung sind):



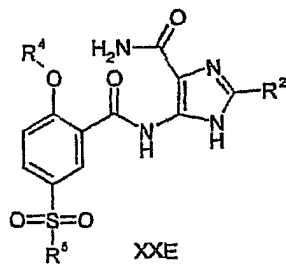
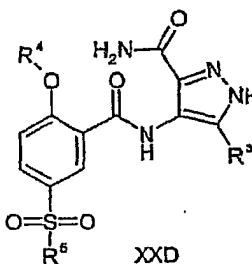
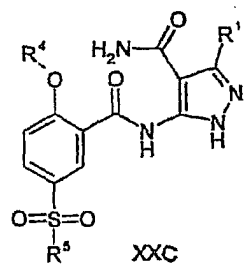
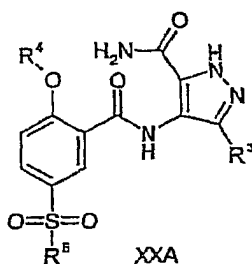
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 wie vorstehend für Verbindungen der Formeln XVIIA, XVIIC, XVIIID und XVIIE definiert sind, mit R^P -OH, worin R^P wie vorstehend für Verbindungen der Formeln XVIIA, XVIIC, XVIIID und XVIIE definiert ist, beispielsweise bei Raum- bis Rückflusstemperatur in Gegenwart einer geeigneten Base (z. B. Kalium-tert-butoxid) hergestellt werden.

[0053] Verbindungen der Formeln XVIII A, XVIII C, XVIII D und XVIII E können durch Umsetzen der entsprechenden Verbindungen der Formeln XIX A, XIX C, XIX D bzw. XIX E (für den Fachmann ist es offensichtlich, dass XIX A und XIX D unterschiedliche tautomere Formen derselben Verbindung sind):



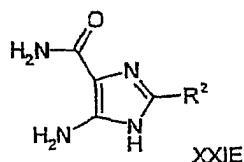
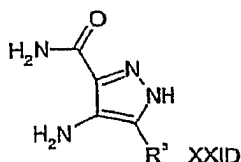
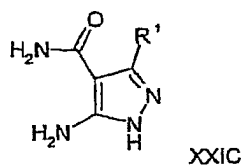
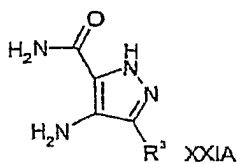
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 wie vorstehend für Verbindungen der Formeln XVIIIA, XVIIIIC, XVIIIID und XVIIIIE definiert sind, mit einem Chloriermittel (z. B. POCl_3) bei Raum- bis Rückflußtemperatur, optional in einem geeigneten Lösungsmittel und optional in Gegenwart von 1 bis 2 Äquivalenten eines Zusatzstoffes (z. B. N,N-Dimethylformamid oder N,N-Dimethylanilin) hergestellt werden. Für den Fachmann ist erkennbar, dass es sich bei den obigen Strukturen, obwohl sie aus Gründen der Klarheit eigene Formelbezeichnungen (XIXA, XIXC, XIXD und XIXE) aufweisen, um eine Untergruppe der Formeln IA, IC, ID und IE handelt, worin R^1 , R^3 , R^2 und R^3 jeweils Wasserstoff sind.

[0054] Verbindungen der Formeln XIXA, XIXC, XIXD und XIXE können durch Cyclisierung der entsprechenden Verbindungen der Formeln XXA, XXC, XXD bzw. XXE (für den Fachmann ist es offensichtlich, dass XXA und XXD unterschiedliche tautomere Formen derselben Verbindung sind):



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 wie vorstehend für Verbindungen der Formeln XIXA, XIXC, XIXD und XIXE definiert sind, unter Verwendung derselben Bedingungen wie für die Herstellung von IA, IC, ID und IE in Verfahren 1 beschrieben hergestellt werden. Für den Fachmann ist erkennbar, dass es sich bei den obigen Strukturen, obwohl sie aus Gründen der Klarheit eigene Formelbezeichnungen (XXA, XXC, XXD und XXE) aufweisen, um eine Untergruppe der Formeln IIA, IIC, IID und IIE handelt, worin R^1 , R^3 , R^2 und R^3 jeweils Wasserstoff sind.

[0055] Verbindungen der Formeln XXA, XXC, XXD und XXE können durch die Reaktion der entsprechenden Verbindungen der Formeln XXIA, XXIC, XXID bzw. XXIE:

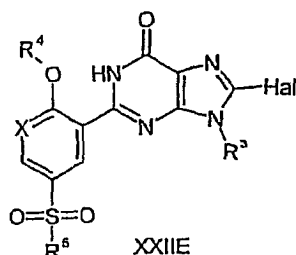
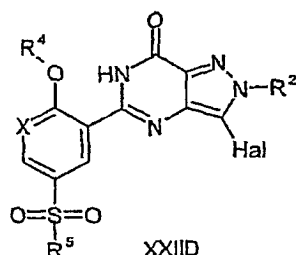
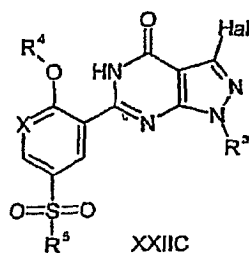
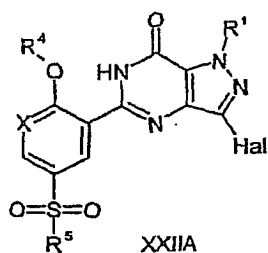


worin R^1 , R^2 und R^3 wie vorstehend für Verbindungen der Formeln XXA, XXC, XXD und XXE definiert sind, mit einer Verbindung der Formel IV oder einem Carbonsäurederivat davon unter Verwendung derselben Bedingungen wie für die Herstellung von IIA, IIC, IID und IIE in Verfahren 1 beschrieben hergestellt werden. Für den Fachmann ist erkennbar, dass es sich bei den obigen Strukturen, obwohl sie aus Gründen der Klarheit eigene Formelbezeichnungen (XXIA, XXIC, XXID und XXIE) aufweisen, um eine Untergruppe der Formeln IIIA, IIIC, IIID und IIIE handelt, worin R^1 , R^3 , R^2 und R^3 jeweils Wasserstoff sind.

[0056] 3. Verbindungen der Formeln IIA, IIC, IID und IIE, worin R^1 , R^2 und R^3 nicht Wasserstoff darstellen, wenn sie an Stickstoff gebunden sind, können alternativ durch die Reaktion der entsprechenden Verbindungen der Formeln XXA, XXC, XXD und XXE (für den Fachmann ist es offensichtlich, dass XXA und XXD unterschiedliche tautomere Formen derselben Verbindung sind) mit Verbindungen der Formeln R^1 -L, R^3 -L, R^2 -L bzw. R^3 -L, worin R^1 , R^2 und R^3 wie vorstehend für Verbindungen der Formeln IIA, IIC, IID und IIE definiert sind und L eine Abgangsgruppe, wie Halogen, vorzugsweise Chlor, Brom oder Iod, oder ein Alkyl- oder Arylsulfonat, vorzugsweise Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat, ist, beispielsweise zwischen Raum- und Rückflusstemperatur in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. N,N-Dimethylformamid) in Gegenwart einer geeigneten Base (z. B. Cäsiumcarbonat) hergestellt werden.

[0057] 4. Verbindungen der Formeln IA, IC, ID und IE, worin R^1 , R^2 und R^3 nicht Wasserstoff darstellen, wenn sie an Stickstoff gebunden sind, können alternativ durch die Reaktion der entsprechenden Verbindungen der Formeln XIXA, XIXC, XIXD und XIXE (für den Fachmann ist es offensichtlich, dass XIXA und XIXD unterschiedliche tautomere Formen derselben Verbindung sind) mit Verbindungen der Formeln R^1 -L, R^3 -L, R^2 -L bzw. R^3 -L, worin R^1 , R^2 und R^3 wie vorstehend für Verbindungen der Formeln IA, IC, ID und IE definiert sind und L eine Abgangsgruppe, wie Halogen, vorzugsweise Chlor, Brom oder Iod, oder ein Alkyl- oder Arylsulfonat, vorzugsweise Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat, ist, beispielsweise zwischen Raum- und Rückflusstemperatur in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. N,N-Dimethylformamid) in Gegenwart einer geeigneten Base (z. B. Cäsiumcarbonat) hergestellt werden.

[0058] 5. Verbindungen der Formeln IA, IC, ID und IE, worin R^1 , R^2 und R^3 , wenn sie an Kohlenstoff gebunden sind, entweder Cyano, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)NR^9R^{10}$, C_1 - C_6 -Alkyl, Het, C_1 - C_6 -Alkyl-Het, Aryl oder C_1 - C_6 -Alkylaryl (wobei die letzten fünf Gruppen alle optional wie in der Definition für R^1 , R^2 und R^3 genauer beschrieben substituiert und/oder terminiert sind) darstellen, können alternativ durch die Reaktion der entsprechenden Verbindungen der Formeln XXIIA, XXIIC, XXIID bzw. XXIII:

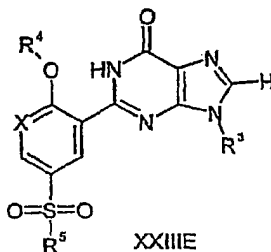
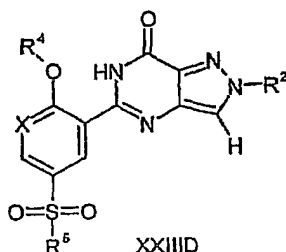
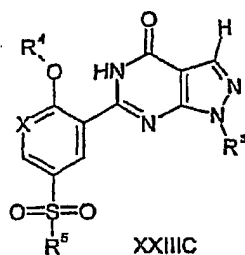
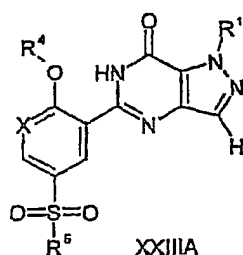


worin X, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ und R¹⁰ wie vorstehend für Verbindungen der Formeln IA, IC, ID und IE definiert sind und Hal Cl, Br oder I (vorzugsweise Br oder I) darstellt, mit R³-FG, R¹-FG, R³-FG bzw. R²-FG, worin R¹, R² und R³ wie vorstehend für Verbindungen der Formeln IA, IC, ID und IE definiert sind und FG die (für den Fachmann offensichtliche) passende funktionelle Gruppe darstellt, die zur Verwendung einer der folgenden Kupplungsbedingungen erforderlich ist, hergestellt werden:

- (a) so genannte "Suzuki"-Bedingungen (z. B. 1,2 Äquivalente Borsäure, 2 Äquivalente K₂CO₃ und 0,1 Äquivalente Pd(PPh₃)₄, bei Rückflusstemperatur in einer 4 : 1-Mischung aus Dioxan und Wasser);
- (b) so genannte "Stille"-Bedingungen (z. B. 1,5 Äquivalente eines Stannans, 10 Äquivalente LiCl, 0,15 Äquivalente CuI und 0,1 Äquivalente Pd(PPh₃)₄, bei Rückflusstemperatur in Dioxan);
- (c) so genannte "Heck"-Bedingungen (z. B. 2 Äquivalente eines Alkens [wie Butylvinylether zur Herstellung von C(O)R⁸ enthaltenden Verbindungen], 1,7 Äquivalente Et₃N und katalytische Mengen Pd(OAc)₂ und P(o-Toluiol)₃ in MeCN zwischen Raum- und Rückflusstemperatur);
- (d) so genannte "Sonogashira"-Bedingungen (z. B. 1,5 bis 5 Äquivalente eines terminalen Alkins und 0,03 Äquivalente Pd(PPh₃)₂Cl₂/CuI in Et₃N und MeCN zwischen Raumtemperatur und 60°C [alternativ gefolgt von Hydrolysebedingungen (z. B. 0,3 Äquivalente HgSO₄, H₂SO₄ in Aceton bei Rückflusstemperatur) zur Herstellung von C(O)R⁸ enthaltenden Verbindungen]);
- (e) Carbonylierungsbedingungen (z. B. Palladium(II)-acetat in Kombination mit 1,2-Bis(diphenylphosphin)-propan (DPPP) in einer Kohlenmonoxidatmosphäre (z. B. bei einem Druck von etwa 70 psi) in Gegenwart eines Überschusses einer nukleophilen Substanz (z. B. Alkohol oder Amin), eines Überschusses einer tertiären Aminbase (z. B. Et₃N) und optional in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels (z. B. Dimethylsulfoxid).

[0059] Für den Fachmann ist erkennbar, dass es sich bei den obigen Strukturen, obwohl sie aus Gründen der Klarheit eigene Formelbezeichnungen (XXIIA, XXIIIC, XXIIID und XXIIIE) aufweisen, um eine Untergruppe der Formeln IA, IC, ID und IE handelt, worin R³, R¹, R³ und R² jeweils Hal sind.

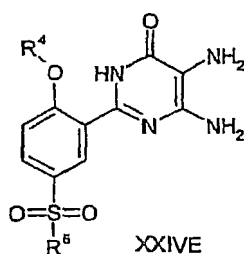
[0060] Verbindungen der Formeln XXIIA, XXIIIC, XXIIID und XXIIIE können durch die Reaktion der entsprechenden Verbindungen der Formeln XXIIIA, XXIIIC, XXIIID bzw. XXIIIE:



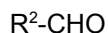
worin X, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ wie vorstehend für Verbindungen der Formeln XXIIA, XXII C, XXII D und XXII E definiert sind, mit dem passenden Halogen hergestellt werden (Bromierung wird beispielsweise durch Umsetzen mit 1,5 bis 2,0 Äquivalenten Brom und 1,5 bis 2,0 Äquivalenten Natriumacetat in Essigsäure zwischen Raum- und Rückflusstemperatur erreicht). Für den Fachmann ist erkennbar, dass es sich bei den obigen Strukturen, obwohl sie aus Gründen der Klarheit eigene Formelbezeichnungen (XXIII A, XXIII C, XXIII D und XXIII E) aufweisen, um eine Untergruppe der Formeln IA, IC, ID und IE handelt, worin R³, R¹, R³ und R² jeweils H sind.

[0061] Verbindungen der Formeln XXIII A, XXIII C, XXIII D und XXIII E können unter analogen Bedingungen wie denjenigen, die für die Herstellung der entsprechenden Verbindungen der Formeln IA, IC, ID und IE in Verfahren 1 beschrieben wurde, hergestellt werden.

[0062] 6. Verbindungen der Formel XIXE können alternativ durch die Reaktion einer Verbindung der Formel XXIVE:



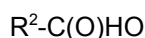
worin R⁴ und R⁵ wie vorstehend für Verbindungen der Formel XIXE definiert sind, mit einer Verbindung der Formel XXVE:



XXVE

worin R² wie vorstehend für Verbindungen der Formel XIXE definiert ist, beispielsweise zwischen Raum- und Rückflußtemperatur, optional in Gegenwart eines geeigneten milden Oxidationsmittels (z. B. Natriummetabisulfit) und optional in einem passenden organischen Lösungsmittel (z. B. N,N-Dimethylacetamid) hergestellt werden.

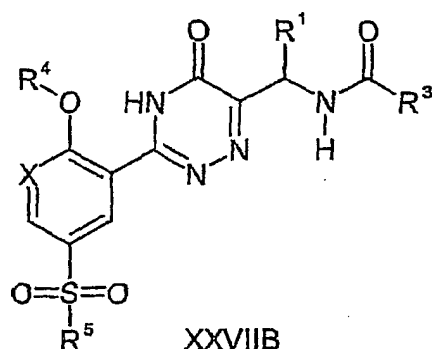
[0063] Verbindungen der Formel XIXE können alternativ durch die Reaktion von Verbindungen der Formel XXIVE, wie vorstehend definiert, mit einer Verbindung der Formel XXVIE:



XXVIE

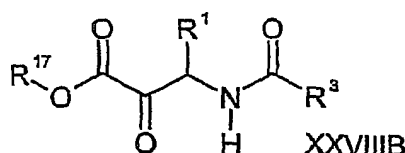
worin R² wie vorstehend für Verbindungen der Formel XIXE definiert ist, oder einem geeigneten Carbonsäurederivat davon (z. B. einem Säurehalogenid oder einem Orthoester) beispielsweise zwischen Raum- und Rückflusstemperatur, optional in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels (z. B. N,N-Dimethylformamid) und/oder einer passenden Base hergestellt werden,

[0064] 7. Verbindungen der Formel IB können durch Cyclisierung von Verbindungen der Formel XXVIIIB:

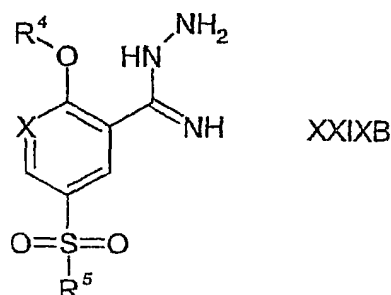


worin R^1 , R^3 , R^4 , R^5 und X wie vorstehend für Verbindungen der Formel IB definiert sind, beispielsweise unter dem Fachmann bekannten Bedingungen hergestellt werden. Zu solchen Bedingungen gehört die Reaktion zwischen Raum- und Rückflusstemperatur in Gegenwart eines geeigneten (Lewis-Säure-)Dehydrierungsmittels (z. B. Phosphoroxychlorid) und eines passenden Lösungsmittels (z. B. 1,2-Dichlorethan) oder wie sonst im Fachgebiet beschrieben hergestellt werden.

[0065] Verbindungen der Formel XXVIIIB können durch die Reaktion von Verbindungen der Formel XXVIIIIB:

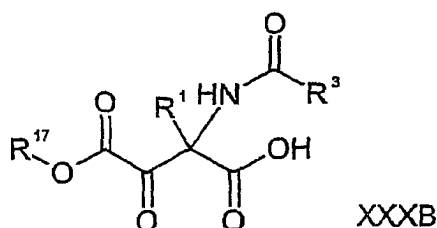


worin R^{17} C_1 - C_6 -Alkyl darstellt und R^1 und R^3 wie vorstehend für Verbindungen der Formel XXVIIIB definiert sind, mit Verbindungen der Formel XXIXB:



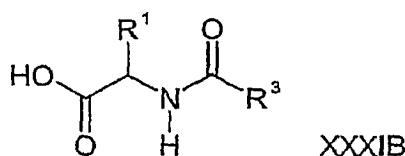
oder einem geeigneten Säureadditionssalz davon (z. B. einem Chlorwasserstoffsalt), worin R^4 , R^5 und X wie vorstehend für Verbindungen der Formel XXVIIIB definiert sind, beispielsweise unter dem Fachmann bekannten Bedingungen hergestellt werden. Zu solchen Bedingungen gehört beispielsweise die Reaktion zwischen Raum- und Rückflusstemperatur in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Ethanol, Ether, 1,4-Dioxan oder N,N-Dimethylformamid).

[0066] Verbindungen der Formel XXVIIIIB können mittels Standardtechniken beispielsweise durch Decarboxylierung von Verbindungen der Formel XXXB:

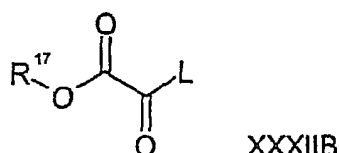


worin R^1 , R^3 und R^{17} wie vorstehend für Verbindungen der Formel XXVIIIIB definiert sind, beispielsweise unter dem Fachmann bekannten Bedingungen hergestellt werden. Zu solchen Bedingungen gehört beispielsweise die Reaktion bei erhöhter Temperatur (z. B. Rückflusstemperatur) in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels (z. B. Methanol oder Ethanol) und optional in Gegenwart einer geeigneten Base (z. B. Natriumhydrogencarbonat).

[0067] Verbindungen der Formel XXXB können durch die Reaktion von Verbindungen der Formel XXXIB:

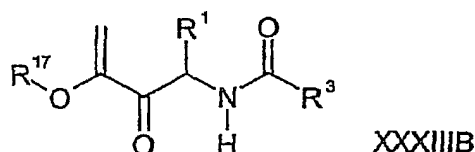


worin R¹ und R³ wie vorstehend für Verbindungen der Formel XXXB definiert sind, mit einer Verbindung der Formel XXXIIB:



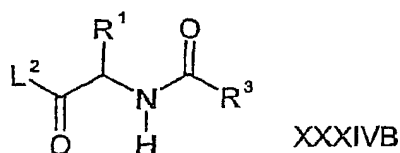
worin R¹⁷ wie vorstehend für Verbindungen der Formel XXXB und wie oben definiert sind, beispielsweise unter dem Fachmann bekannten Bedingungen hergestellt werden. Zu solchen Bedingungen gehört beispielsweise die Reaktion zwischen Raum- und Rückflusstemperatur in Gegenwart eines geeigneten organischen Lösungsmittels (z. B. THF oder Ether), einer passenden Base (z. B. Pyridin, Natriumhydrid, Kalium-tert-butoxid, Lithiumdiisopropylamid, Piperidin oder Triethylamin) optional in Gegenwart eines geeigneten Katalysators (z. B. 4-(Dimethylamino)pyridin) und optional unter vorheriger Umwandlung von XXXIB in ein 1,3-Oxazol-5(4H)-on mit XXXIIB-Überschuss (Dakin-West-Reaktion).

[0068] Verbindungen der Formel XXVIIIIB können alternativ durch die Reaktion einer entsprechenden Verbindung der Formel XXXIIIB:

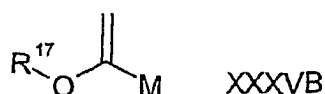


worin R¹, R³ und R¹⁷ wie vorstehend für Verbindungen der Formel XXVIIIIB definiert sind, mit Ozon in einem Sauerstoffstrom, gefolgt von der Reduktion des gebildeten Ozonids beispielsweise in beiden Schritten unter dem Fachmann bekannten Bedingungen hergestellt werden. Zu den Bedingungen für die Ozonierung gehört beispielsweise die Reaktion bei einer Temperatur unterhalb der Umgebungstemperatur (z. B. -70°C) in Gegenwart eines passenden Lösungsmittels (z. B. Dichlormethan). Zu den Bedingungen für die Reduktion des Ozonid-Zwischenprodukts gehört beispielsweise die Reaktion bei einer Temperatur unterhalb der Umgebungstemperatur (z. B. -70°C) mit einem geeigneten Reduktionsmittel (z. B. Dimethylsulfid), gefolgt von der Behandlung (bei derselben Temperatur) mit einer passenden Base (z. B. Pyridin).

[0069] Verbindungen der Formel XXXIIIB können durch die Reaktion einer entsprechenden Verbindung der Formel XXXIVB:



worin L² eine geeignete Abgangsgruppe (z. B. -N(CH₃)OCH₃ oder Halogen) darstellt und R¹ und R³ wie vorstehend für Verbindungen der Formel XXXIIIB definiert sind, mit einer Verbindung der Formel XXXVB:

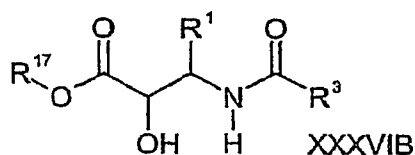


worin M H oder eine geeignete metallhaltige Gruppierung (z. B. Na-, Li-, Mg(II)-Halogenid oder ein Cuprat) darstellt und R¹⁷ wie vorstehend für Verbindungen der Formel XXXIIIB definiert ist, beispielsweise unter dem Fachmann bekannten Bedingungen hergestellt werden. Zu solchen Bedingungen gehört beispielsweise die Reaktion einer Verbindung der Formel XXXIVB zwischen -80°C und Raumtemperatur in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels (z. B. THF) mit einer Mischung, die durch die Reaktion einer Verbindung der Formel XXX-

VB, worin M H darstellt (z. B. Ethylvinylether), eines geeigneten Organolithiumreagenz (z. B. tert-Butyllithium), eines geeigneten Lösungsmittels (z. B. THF) und optional einer Quelle eines geeigneten Metallsalzes (z. B. MgBr_2 -diethyletherat) bei einer Temperatur unterhalb der Umgebungstemperatur (z. B. -78°C) gebildet wird.

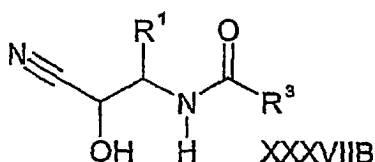
[0070] Verbindungen der Formel XXXIVB können aus entsprechenden Verbindungen der Formel XXXIB, wie vorstehend definiert, unter dem Fachmann bekannten Bedingungen hergestellt werden.

[0071] Verbindungen der Formel XXXIIB können alternativ durch die Reaktion von entsprechenden Verbindungen der Formel XXXVIB:



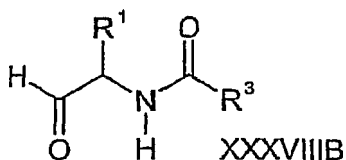
worin R^1 , R^3 und R^{17} wie vorstehend für Verbindungen der Formel XXVIIIIB definiert sind, mit einem Oxidationsmittel (z. B. Dess-Martin-Periodinan), bei -78°C bis Rückflusstemperatur in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. DCM) hergestellt werden.

[0072] Verbindungen der Formel XXXVIB können durch die Reaktion von Verbindungen der Formel XXXVIIIB:



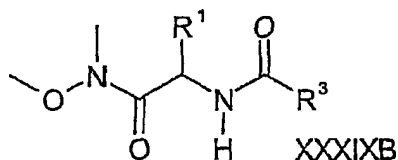
worin R^1 und R^3 wie vorstehend für Verbindungen der Formel XXXVIB definiert sind, mit $\text{HCl}_{(g)}$ in R^{17}OH , worin R^{17} wie vorstehend für Verbindungen der Formel XXXVIB definiert ist, zwischen -10°C und 20°C , gefolgt von einer Reaktion mit einer wässrigen Base (z. B. 10% Na_2CO_3 -Lösung) zwischen 20°C und Rückflusstemperatur hergestellt werden.

[0073] Verbindungen der Formel XXXVIIIB können durch die Reaktion von Verbindungen der Formel XXXVIIIIB:



worin R^1 und R^3 wie vorstehend für Verbindungen der Formel XXXVIIIB definiert sind, mit einer Cyanidquelle (z. B. Acetoncyanhydrin) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. DCM), optional in Gegenwart einer Base (z. B. Et_3N) zwischen 0°C und Rückflusstemperatur hergestellt werden.

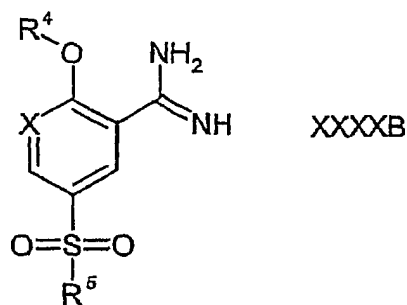
[0074] Verbindungen der Formel XXXVIIIIB können durch die Reaktion von Verbindungen der Formel XX-
XIXB:



worin R^1 und R^3 wie vorstehend für Verbindungen der Formel XXXVIIIIB definiert sind, mit einer Hydridquelle (z. B. LiAlH_4) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. THF) zwischen -78°C und 20°C hergestellt werden.

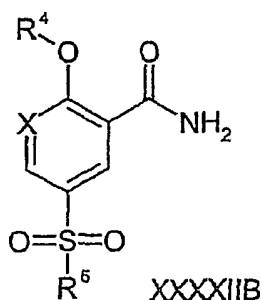
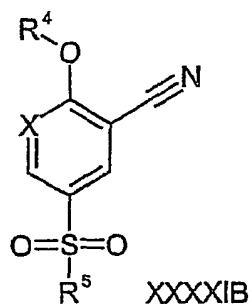
[0075] Verbindungen der Formel XXXIXB können aus Verbindungen der Formel XXXIB unter dem Fachmann bekannten Bedingungen hergestellt werden.

[0076] Verbindungen der Formel XXIXB können mittels Standardtechniken beispielsweise durch die Reaktion einer entsprechenden Verbindung der Formel XXXXB:

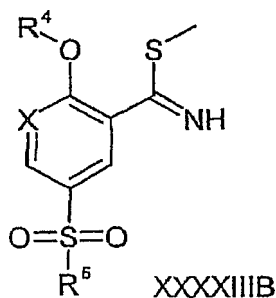


oder eines Säureadditionssalzes davon (z. B. eines Chlorwasserstoffsalzes), worin R^4 , R^5 und X wie vorstehend für Verbindungen der Formel XXIXB definiert sind, mit Hydrazin beispielsweise unter dem Fachmann bekannten Bedingungen hergestellt werden. Zu solchen Bedingungen gehört beispielsweise die Reaktion zwischen -10°C und Raumtemperatur in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels (z. B. eines Niederalkyls (z. B. C_{1-3} -Alkohol), oder wie ansonsten im Stand der Technik beschrieben.

[0077] Verbindungen der Formel XXXXB können aus Verbindungen der Formel XXXXIB hergestellt werden, die wiederum aus Verbindungen der Formel XXXXIIB hergestellt werden können, die wiederum aus Verbindungen der Formel IV oder einem Carbonsäurederivat davon, worin R^4 und R^5 und X wie vorstehend für Verbindungen der Formel XXXXB definiert sind, unter dem Fachmann bekannten Bedingungen hergestellt werden können.



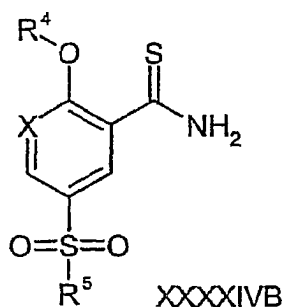
[0078] Verbindungen der Formel XXIXB können alternativ durch die Reaktion von Verbindungen der Formel XXXXIIB:



worin R^4 und R^5 wie vorstehend für Verbindungen der Formel XXIXB definiert sind, mit Hydrazin in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. THF) zwischen 20°C und Rückflusstemperatur hergestellt werden.

[0079] Verbindungen der Formel XXXXIIB können durch die Reaktion von Verbindungen der Formel XXX-

XIVB:



worin R^4 und R^5 wie vorstehend für Verbindungen der Formel XXXXIIB definiert sind, mit einem Methylierungsmittel (z. B. Iodmethan) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Aceton) zwischen 20°C und Rückflusstemperatur hergestellt werden.

[0080] Verbindungen der Formel XXXXIVB können durch die Reaktion von Verbindungen der Formel XXXXIIB mit Lawesson-Reagenz in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Toluol) zwischen 20°C und Rückflusstemperatur hergestellt werden.

[0081] Verbindungen der Formeln IIIA, IIIC, IIID, IIIE, VII, X, XII (worin X CH darstellt), XIII, XV, XXIA, XXIC, XXID, XXIE, XXIVE, XXVE, XXVIE, XXXIB, XXXIIB und XXXVB und Derivate davon können, sofern sie nicht im Handel erhältlich oder nachstehend beschrieben sind, entweder analog zu den vorstehend beschriebenen Verfahren oder durch herkömmliche Syntheseverfahren gemäß Standardtechniken aus leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien unter Verwendung geeigneter Reagenzien und Reaktionsbedingungen erhalten werden. So können beispielsweise Verbindungen der Formel XXIVE beispielsweise durch oder analog zu Verfahren, die in US-Patent 4039544 beschrieben sind, hergestellt werden.

[0082] Substituenten an den Gruppen Aryl und Het in den vorstehend genannten Verbindungen können unter Verwendung von Techniken, die dem Fachmann bekannt sind, eingeführt und untereinander überführt werden.

[0083] Weitere übliche Überführungen untereinander und Umwandlungen von Substituenten oder funktionellen Gruppen, die mit Verbindungen der Formeln I, IA, IB, IC, ID, IE und deren Vorstufen durchgeführt werden können, schließen die nachfolgend beschriebenen Verfahren ein. In diesem Zusammenhang

- (i) kann ein Alkoxy-carbonyl unter sauren oder alkalischen Bedingungen zu Carboxy hydrolysiert werden;
- (ii) kann ein Amino (entweder durch die Reaktion mit einem Alkylierungsmittel oder durch reduktive Alkylierung) zu einem Alkylamino oder Dialkylamino alkyliert werden;
- (iii) kann ein Amino zu einem Acylamino acyliert oder zu einem Sulfonylamino sulfoniert werden.

[0084] Darüber hinaus können bestimmte acyclische Gruppen unter Verwendung von Reagenzien und Bedingungen, die dem Fachmann bekannt und beispielsweise in Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, herausgegeben von AR Katritzky, CW Rees und EFV Scriven, 1. Ausgabe, Elsevier Science Ltd., Band 1–11 (1996), beschrieben sind, in bestimmte heterocyclische Gruppen umgewandelt werden.

[0085] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aus ihren Reaktionsmischungen mit herkömmlichen Techniken isoliert werden.

[0086] Für den Fachmann ist es offensichtlich, dass die funktionellen Gruppen von Zwischenproduktverbindungen im Verlauf der Durchführung der vorstehend beschriebenen Verfahren möglicherweise durch Schutzgruppen geschützt werden müssen.

[0087] Funktionelle Gruppen, die wünschenswerterweise geschützt werden sollen, schließen Hydroxy, Amino und Carbonsäure ein. Zu geeigneten Schutzgruppen für Hydroxy gehören Trialkylsilyl- und Diarylalkylsilylgruppen (z. B. tert-Butyldimethylsilyl, tert-Butyldiphenylsilyl oder Trimethylsilyl), Alkyl (z. B. Methyl oder Methoxyethyl) und Tetrahydropyranyl. Zu geeigneten Schutzgruppen für Amino gehören tert-Butyloxycarbonyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl. Zu geeigneten Schutzgruppen für Carbonsäure gehören C_{1-6} -Alkyl- oder Benzylester.

[0088] Die Anbringung und Entfernung von Schutzgruppen für funktionelle Gruppen kann vor oder nach jedem der vorstehend beschriebenen Reaktionsschritte stattfinden.

[0089] Schutzgruppen können gemäß Techniken, die dem Fachmann bekannt sind, entfernt werden.

[0090] Die Anwendung von Schutzgruppen ist vollständig in "Protective Groups in Organic Chemistry", herausgegeben von JWF McOmie, Plenum Press (1973), "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. Ausgabe, TW Greene & PGM Wutz, Wiley-Interscience (1991) und "Protecting Groups" von Philip J. Kocienski, Thieme, 1994, beschrieben.

[0091] Für den Fachmann ist es offensichtlich, dass, um Verbindungen der Formeln I, IA, IB, IC, ID und IE auf eine alternative und unter gewissen Umständen geeignetere Weise zu erhalten, die einzelnen vorstehend erwähnten Verfahrensschritte in anderer Reihenfolge durchgeführt werden können und/oder die einzelnen Reaktionen in einer anderen Stufe auf dem Gesamtweg ausgeführt werden können (d. h. Substituenten können hinzugefügt werden und/oder chemische Umwandlungen dabei ausgeführt werden, verschiedene Zwischenprodukte zu jenen vorstehend in Verbindung mit einer einzelnen Reaktion erwähnten). Dies hängt unter anderem von Faktoren ab, wie der Beschaffenheit der in einem bestimmten Substrat vorhandenen funktionellen Gruppen, der Verfügbarkeit von Schlüsselzwischenprodukten und der Schutzgruppenstrategie (falls überhaupt), die verfolgt wird. Die Art der einbezogenen Chemie beeinflusst eindeutig die Auswahl an Reagenz, das in den Syntheseschritten angewendet wird, den Bedarf und die Art der Schutzgruppen, die angewendet werden, und die Folge zur Durchführung der Synthese.

[0092] Die pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalze von Verbindungen der Formeln I, IA, IB, IC, ID und IE, die ein basisches Zentrum enthalten, können in herkömmlicher Weise hergestellt werden. Beispielsweise kann eine Lösung der freien Base mit der geeigneten Säure entweder unverdünnt oder in einem geeigneten Lösungsmittel behandelt werden, und das erhaltene Salz kann dann entweder durch Filtration oder durch Verdampfung im Vakuum des Reaktionslösungsmittels isoliert werden. Pharmazeutisch unbedenkliche Basenadditionssalze können in einer analogen Weise durch Behandeln einer Lösung einer Verbindung der Formeln I, IA, IB, IC, ID und IE mit einer geeigneten Base erhalten werden. Beide Salzarten können unter Verwendung von Ionenaustauscherharztechniken gebildet oder ineinander überführt werden.

[0093] Die vorliegende Erfindung umfasst ebenfalls alle geeigneten Isotopenvariationen einer Verbindung der Formeln I, IA, IB, IC, ID oder IE oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon. Eine Isotopenvariation einer Verbindung der Formeln I, IA, IB, IC, ID oder IE oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon ist als eine solche definiert, in der wenigstens ein Atom durch ein Atom mit derselben Atomnummer, aber einer Atommasse, die sich von der Atommasse unterscheidet, die normalerweise in der Natur vorkommt, ersetzt ist. Zu Beispielen für Isotope, die in Verbindungen der Formeln I, IA, IB, IC, ID oder IE und pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon eingearbeitet werden können, gehören Isotope von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor und Chlor, wie ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F bzw. ^{36}Cl . Bestimmte Isotopenvariationen der Verbindungen der Formeln I, IA, IB, IC, ID oder IE und pharmazeutisch unbedenklicher Salze davon, beispielsweise diejenigen, in die ein radioaktives Isotop, wie ^3H oder ^{14}C eingearbeitet ist, sind bei Studien zur Verteilung von Arzneimitteln und/oder Substraten in Geweben nützlich. Die Isotope Tritium, d. h. ^3H , und Kohlenstoff-14, d. h. ^{14}C , sind wegen ihrer einfachen Herstellung und Erfassung besonders bevorzugt. Außerdem kann die Substitution mit Isotopen, wie Deuterium, d. h. ^2H , beispielsweise aufgrund höherer Verstoffwechselungsstabilität, höherer Halbwertszeit in vivo oder geringerer Dosisanforderungen bestimmte therapeutische Vorteile aufweisen und kann deswegen unter einigen Umständen bevorzugt sein. Isotopenvariationen von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln I, IA, IB, IC, ID oder IE und pharmazeutisch unbedenklichen Salzen davon können im Allgemeinen durch herkömmliche Verfahren, wie durch die veranschaulichenden Methoden oder die nachstehend in den Beispielen und Zubereitungen beschriebenen Zubereitungen unter Verwendung passender Isotopenvariationen geeigneter Reagenzien hergestellt werden.

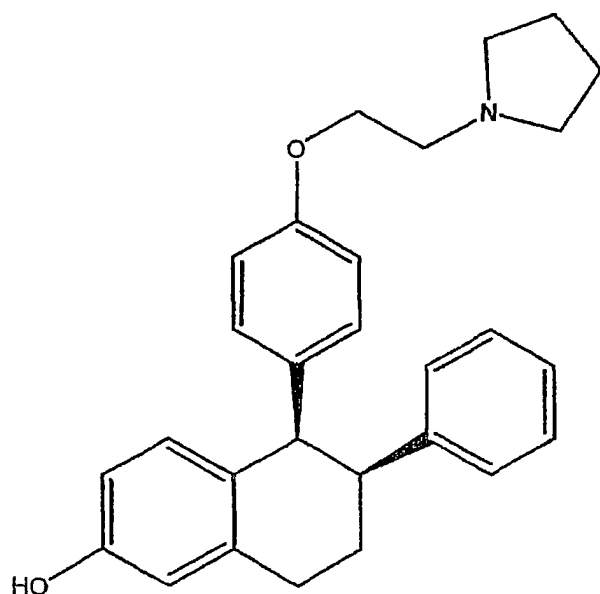
[0094] Für den Fachmann ist es offensichtlich, dass bestimmte geschützte Derivate von Verbindungen der Formeln I, IA, IB, IC, ID und IE, die vor einem letzten Schritt zur Entfernung von Schutzgruppen hergestellt werden können, möglicherweise keine pharmakologische Wirkung als solche besitzen, jedoch in bestimmten Fällen oral oder parenteral verabreicht und danach im Körper unter Bildung von erfindungsgemäßen Verbindungen, die pharmakologisch wirksam sind, verstoffwechselt werden können. Solche Derivate können deshalb als "Prodrugs" beschrieben werden. Weiterhin können bestimmte Verbindungen der Formeln I, IA, IB, IC, ID und IE als Prodrugs anderer Verbindungen der Formeln I, IA, IB, IC, ID bzw. IE dienen.

[0095] Alle geschützten Derivate und Prodrugs von Verbindungen der Formeln I, IA, IB, IC, ID und IE fallen unter den Schutzzumfang der Erfindung.

[0096] Die vorliegende Erfindung umfasst weiterhin die Kombination einer cGMP-PDE₅-Inhibitorverbindung der allgemeinen Formeln I, IA, IB, IC, ID oder IE, wobei die Kombination durch sequenzielle, gleichzeitige oder gemeinsame Verabreichung einer Verbindung der allgemeinen Formeln I, IA, IB, IC, ID oder IE, mit Folgendem verabreicht werden kann:

- (1) einem oder mehreren natürlich vorkommenden oder synthetischen Prostaglandinen oder Estern davon. Zu geeigneten Prostaglandinen zur vorliegenden Verwendung gehören Verbindungen, wie Alprostadil, Prostaglandin E₁, Prostaglandin E₀, 13,14-Dihydroprostaglandin E₁, Prostaglandin E₂, Eprostinol, natürliche, synthetische und halbsynthetische Prostaglandine und Derivate davon, einschließlich derjenigen, die in US 6,037,346, erteilt am 14. März 2000 und hierin durch Bezugnahme eingeschlossen, beschrieben sind, PGE₀, PGE₁, PGA₁, PGB₁, PGF₁ α, 19-Hydroxy-PGA₁, 19-Hydroxy-PGB₁, PGE₂, PGB₂, 19-Hydroxy-PGA₂, 19-Hydroxy-PGB₂, PGE₃ α, Carboprost-Tromethamin, Dinoprost, Tromethamin, Dinoprost, Lipoprost, Gemeprost, Metenoprost, Sulproston, Tiaprost und Moxisylylate; und/oder
- (2) einem oder mehreren α-adrenergen Rezeptorantagonistverbindungen, die auch als α-Adrenozeptoren oder α-Rezeptoren oder α-Blocker bekannt sind. Zu geeigneten Verbindungen zur vorliegenden Verwendung gehören: die α-adrenergen Rezeptoren, die in PCT-Anmeldung WO 99/30697, veröffentlicht am 14. Juni 1998, beschrieben sind, deren Offenbarungen betreffend α-adrenerge Rezeptoren hierin durch Bezugnahme eingeschlossen sind und selektive α₁-Adrenozeptoren oder α₂-Adrenozeptoren und nicht selektive Adrenozeptoren einschließen, wobei geeignete α₁-Adrenozeptoren Phentolamin, Phentolaminmesylat, Trazodon, Alfuzosin, Indoramin, Naftopidil, Tamsulosin, Dapiprazol, Phenoxybenzamin, Idazoxan, Efaran, Yohimbin, Rauwolfalkaloide, Recordati 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS17053, SL 89.0591, Doxazosin, Terazosin, Abanoquil und Prazosin, α₂-Blocker aus US 6,037,346 [14. März 2000] Dibenamin, Tolazolin, Trimazosin und Dibenamin, α-adrenerge Rezeptoren beschrieben in den US-Patenten: 4,188,390, 4,026,894, 3,511,836, 4,315,007, 3,527,761, 3,997,666, 2,503,059, 4,703,063, 3,381,009, 4,252,721 und 2,599,000, wobei jedes hierin durch Bezugnahme eingeschlossen ist, einschließen, α₂-Adrenozeptoren schließen ein: Clonidin, Papaverin, Papaverin-Hydrochlorid optional in Gegenwart eines kardiotonen Mittels wie Pircamin; und/oder
- (3) einem oder mehreren NO-Donorverbindungen (NO-Agonist). Zu geeigneten NO-Donorverbindungen zur vorliegenden Verwendung gehören organische Nitrate, wie Mono-, Di- oder Trinitrate oder organische Nitratester, einschließlich Glycerintrinitrat (auch als Nitroglycerin bekannt), Isosorbid-5-mononitrat, Isosorbiddinitrat, Pentaerythritoltetranitrat, Erythryltetranitrat, Natriumnitroprussid (SNP), 3-Morpholinominsidomin, S-Nitroso-N-acetylpenicillamin (SNAP), S-Nitroso-N-glutathion (SNO-GLU), N-Hydroxy-L-arginin, Amylnitrat, Linsidomin, Linsidominchlorhydrat, (SIN-1) S-Nitroso-N-cystein, Diazeniumdiolate, (NONOate), 1,5-Pentandinitrat, L-Arginin, Ginseng, Zizphi Fructus, Molsidomin, Re-2047, nitrosylierte Maxisylylterivate, wie NMI-678-11 und NMI-937, wie in der veröffentlichten PCT-Anmeldung WO 0012075 beschrieben; und/oder
- (4) einem oder mehreren Kaliumkanalöffnern. Zu geeigneten Kaliumkanalöffnern zur vorliegenden Verwendung gehören Nicorandil, Cromokalim, Levromakalim, Lemakalim, Pinacidil, Cliazoxid, Minoxidil, Charybdoxin, Glyburid, 4-Aminpyridin, BaCl₂; und/oder
- (5) einem oder mehreren dopaminergen Mitteln, vorzugsweise Apomorphin oder einem selektiven D2-, D3- oder D2/D3-Agonisten, wie Pramipexol und Ropirinol (wie in WO 0023056 beansprucht), L-Dopa oder Carbidopa, PNU 95666 (wie in WO 0040226 beansprucht); und/oder
- (6) einem oder mehreren Vasodilanzien. Zu geeigneten Vasodilanzien zur vorliegenden Verwendung gehören Nimodipin, Pinacidil, Cycloandelat, Isoxsuprin, Chlorprumazin, Haloperidol, Rec 15/2739, Trazodon; und/oder
- (7) einem oder mehreren Thromboxan-A₂-Agonisten; und/oder
- (8) einem oder mehreren Ergotalkaloiden. Geeignete Ergotalkaloide sind in US-Patent 6,037,346, erteilt am 14. März 2000, beschrieben und schließen Acetergamin, Brazergolin, Bromergurid, Cianergolin, Delorgotril, Disulergin, Ergonovinmaleat, Ergotamintartrat, Etisulergin, Lergotril, Lysergid, Mesulergin, Metergolin, Metergotamin, Nicergolin, Pergolid, Propisergid, Protergurid, Tergurid ein; und/oder
- (9) einer oder mehreren Verbindungen, die die Wirkung des atrialen natriuretischen Faktors (auch als atriales natriuretisches Peptid bekannt), der natriuretischen Faktoren Typ B und C verändern, wie Inhibitoren oder neutraler Endopeptidase; und/oder
- (10) einer oder mehreren Verbindungen, die das Angiotensin-Converting-Enzym hemmen, wie Enapril, und einem oder mehreren Kombinationsinhibitoren für das Angiotensin-Converting-Enzym und neutrale Endopeptidase, wie Omapatrilat; und/oder
- (11) einem oder mehreren Angiotensin-Rezeptorantagonisten, wie Losartan; und/oder
- (12) einem oder mehreren Substraten für NO-Synthase, wie L-Arginin; und/oder
- (13) einem oder mehreren Calciumkanalblockern, wie Amlodipin; und/oder
- (14) einem oder mehreren Antagonisten von Endothelinrezeptoren und -inhibitoren oder Endothelin-Converting-Enzym; und/oder

- (15) einem oder mehreren Mitteln zum Senken des Cholesterinspiegels, wie Statinen (z. B. Atorvastatin/Lipitor™) und Fibraten; und/oder
- (16) einem oder mehreren Antiaggregantien und Antithrombotika, z. B. tPA, uPA, Warfarin, Hirudin und anderen Thrombininhibitoren, Heparin, Inhibitoren des Thromboplastin-Faktors; und/oder
- (17) einem oder mehreren insulinverstärkenden Mitteln, wie Rezulin, und hypoglykämischen Mitteln, wie Glipizid; und/oder
- (18) einem oder mehreren COX-2-Inhibitoren; und/oder
- (19) Pregabalen; und/oder
- (20) Gabapenten; und/oder
- (21) einem oder mehreren Acetylcholinesterase-Inhibitoren, wie Donezipil; und/oder
- (22) einem oder mehreren steroidal Antiphlogistika; und/oder
- (23) einem oder mehreren Estrogenagonisten und/oder Estrogenantagonisten, vorzugsweise Raloxifen oder Lasofoxifen, (-)-cis-6-Phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol und pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon (Verbindung A unten), deren Herstellung in WO 96/21656 näher beschrieben ist;



Verbindung A

- (24) einem oder mehreren eines weiteren PDE-Inhibitors, insbesondere eines PDE2-, PDE4-, PDE7- oder PDE8-Inhibitors, vorzugsweise eines PDE2-Inhibitors, wobei die Inhibitoren vorzugsweise einen IC_{50} -Wert gegenüber dem jeweiligen Enzym von weniger als 100 nM aufweisen; und/oder
- (25) einem oder mehreren eines NPY-Inhibitors (Neuropeptid Y), insbesondere eines NPY1- oder NPY5-Inhibitors, vorzugsweise eines NPY1-Inhibitors, wobei die NPY-Inhibitoren (einschließlich NPY Y1 und NPY Y5) bevorzugt einen IC_{50} -Wert von weniger als 100 nM, besonders bevorzugt von weniger als 50 nM aufweisen, wobei geeignete NPY- und insbesondere NPY1-Inhibitoren in EP-A-1097718 beschrieben sind; und/oder
- (26) einem oder mehreren intestinal aktiven Peptiden (VIP), VIP-Mimetika, insbesondere vermittelt durch einen oder mehrere der VIP-Rezeptorsubtypen VPAC₁, VPAC oder PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase Activating Peptide), einem oder mehreren eines VIP-Rezeptoragonisten oder eines VIP-Analogen (z. B. Ro-125-1553) oder eines VIP-Fragments, einem oder mehreren eines α -Adrenozeptorantagonisten mit VIP-Kombination (z. B. Invicorp, Aviptadil); und/oder
- (27) einem oder mehreren eines Melanocortin-Rezeptoragonisten oder -modulators oder Melanocortin-Verstärkers, wie Melanotan II, PT-14, PT-141 oder in WO-09964002, WO-00074679, WO-09955679, WO-00105401, WO-00058361, WO-00114879, WP-00113112, WO-09954358 beanspruchte Verbindungen; und/oder
- (28) einem oder mehreren eines Serotonin-Rezeptoragonisten, -antagonisten oder -modulators, insbesondere Agonisten, Antagonisten oder Modulatoren für die Rezeptoren 5HT1A (einschließlich VML 670), 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 und/oder 5HT6, einschließlich derjenigen, die in WO-09902159, WO-00002550 und/oder WO-00028993 beschrieben sind; und/oder
- (29) einem oder mehreren eines Modulators von Noradrenalin-, Dopamin- und/oder Serotonin-Transportern, wie Bupropion, GW-320659; und/oder

- (30) einem oder mehreren eines purinergen Rezeptoragonisten und/oder -modulators; und/oder
- (31) einem oder mehreren eines Neurokinin (NK)-Rezeptorantagonisten, einschließlich derjenigen, die in WO-09964008 beschrieben sind; und/oder
- (32) einem oder mehreren eines Opioid-Rezeptoragonisten, -antagonisten oder -modulators, vorzugsweise Agonisten des ORL-1-Rezeptors; und/oder
- (33) einem oder mehreren eines Agonisten oder Modulators von Oxytocin-/Vasopressinrezeptoren, vorzugsweise ein selektiver Oxytocinagonist oder -modulator; und/oder
- (34) einem oder mehreren Modulatoren von Cannabinoidrezeptoren; und/oder
- (35) einem oder mehreren eines NEP-Inhibitors, vorzugsweise wobei NEP EC 3.4.24.11 ist und besonders bevorzugt wobei der NEP-Inhibitor ein selektiver Inhibitor von EC 3.4.24.11 ist, besonders bevorzugt ist ein selektiver NEP-Inhibitor ein selektiver Inhibitor von EC 3.4.24.11, der einen IC_{50} -Wert von weniger als 100 nM aufweist (z. B. Omapatrilat, Sampatrilat), wobei geeignete NEP-Inhibitorverbindungen in EP-A-1097719 beschrieben sind; und/oder
- (36) einer oder mehreren Verbindungen, die das Angiotensin-Converting-Enzym hemmen, wie Enalapril, und einem oder mehreren Kombinationsinhibitoren für das Angiotensin-Converting-Enzym und neutrale Endopeptidase, wie Omapatrilat; und/oder
- (37) einem oder mehreren trizyklischen Antidepressiva, z. B. Amitriptilin; und/oder
- (38) einem oder mehreren nichtsteroidalen Antiphlogistika; und/oder
- (39) einem oder mehreren Inhibitoren des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE), z. B. Quinapril; und/oder
- (40) einem oder mehreren Antidepressiva (wie Clomipramin und SSRIs (wie Paroxetin und Sertalin)),

wobei die Kombination in Form einer gemeinsamen Verabreichung, gleichzeitigen Verabreichung, zusammenfallenden Verabreichung oder schrittweisen Verabreichung erfolgen kann.

MEDIZINISCHE VERWENDUNG

[0097] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützlich, weil sie pharmakologische Wirkung bei Lebewesen, insbesondere Säugern, einschließlich Menschen, besitzen. Sie sind deshalb als Pharmazeutika sowie zur Verwendung als Tierarzneimittel indiziert.

[0098] Insbesondere hat sich bei den erfindungsgemäßen Verbindungen herausgestellt, dass sie potente und selektive Inhibitoren von cGMP PDE5 sind, beispielsweise wie in den nachstehend beschriebenen Tests gezeigt, und bei der Behandlung von medizinischen Zuständen bei Menschen und bei Tieren, bei denen cGMP PDE5 angezeigt ist und bei denen die Hemmung von cGMP PDE5 erwünscht ist, nützlich sind.

[0099] Mit dem Begriff "Behandlung" schließen wir sowohl therapeutische (heilende), schmerzlindernde als auch vorbeugende Behandlung ein.

[0100] Somit wird gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines medizinischen Zustands, in dem cGMP PDE5 angezeigt ist, bereitgestellt. Es wird weiterhin die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines medizinischen Zustands, in dem die Hemmung von cGMP PDE5 erwünscht ist, bereitgestellt.

[0101] Es wird somit erwartet, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen für die heilende, schmerzlindernde oder vorbeugende Behandlung von sexuellen Funktionsstörungen bei Säugetieren oder einem beliebigen anderen Zustand oder einer solchen Störung, die vorstehend genannt wurde, nützlich sind. Insbesondere sind die Verbindungen bei der Behandlung sexueller Funktionsstörungen bei Säugetieren, wie der erektilen Funktionsstörung beim Mann (MED), Impotenz, sexuellen Funktionsstörung bei der Frau (FSD), Funktionsstörung der Klitoris, Störung mit verminderter sexueller Appetenz bei der Frau (female hypoactive sexual desire disorder), Störung der sexuellen Erregung bei der Frau, Dyspareunie bei der Frau oder Orgasmusstörung bei der Frau (FSOD), sowie sexueller Störungen aufgrund einer Verletzung des Rückenmarks oder einer von einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) induzierten sexuellen Störung von Wert, sind aber auch eindeutig zur Behandlung anderer medizinischer Zustände nützlich, bei denen ein potenter und selektiver cGMP-PDE5-Inhibitor angezeigt ist. Zu derartigen Störungen gehören vorzeitige Wehen, Dysmenorrhö, gutartige Prostatahyperplasie (BPH), Blasenentleerungsstörung, Inkontinenz, stabile, instabile und variierende (Prinzmetal) Angina pectoris, Hypertonie, pulmonale Hypertonie, chronisch obstruktive Atemwegserkrankung, koronare Herzkrankheit, Herzdekompensation, Arteriosklerose, Zustände mit vermindertem Blutgefäßdurchgang, beispielsweise postperkutane transluminale koronare Angioplastie (post-PTCA), Erkrankung peripherer Gefäße, Schlaganfall, durch Nitrat induzierte Gewöhnung, Bronchitis, allergisches Asthma, chronisches Asth-

ma, allergische Rhinitis, Augenkrankheiten und -zustände, wie Glaukom, optische Neuropathie, Makuladegeneration, erhöhter Augeninnendruck, retinaler oder arterieller Gefäßverschluss, und Erkrankungen, die durch Störungen der Darmmotilität gekennzeichnet sind, beispielsweise reizbares Darmsyndrom (IBS).

[0102] Zu weiteren medizinischen Zuständen, bei denen ein potenter und selektiver cGMP-PDE5-Inhibitor angezeigt ist und bei denen sich die Behandlung mit erfindungsgemäßen Verbindungen als nützlich erweisen kann, gehören Präeklampsie, Kawasaki-Syndrom, Nitratgewöhnung, Multiple Sklerose, diabetische Nephropathie, periphere diabetische Neuropathie, Alzheimer-Krankheit, akute respiratorische Insuffizienz, Psoriasis, Hautnekrose, Krebs, Metastasen, Haarausfall, Nussknacker-Ösophagus, Diabetes mellitus, Insulinresistenz-Syndrom, Analfissuren, Hämorrhoiden, hypoxische Vasokonstriktion, sowie die Stabilisierung des Blutdrucks während der Hämodialyse.

[0103] Besonders bevorzugte Zustände umfassen MED und FSD.

[0104] Die Erfindung stellt somit ein Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung eines medizinischen Zustands bei einem Lebewesen (z. B. einem Säuger, einschließlich eines Menschen) bereit, bei dem ein cGMP-PDE5-Inhibitor angezeigt ist, das die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung an ein Lebewesen, das eine solche Behandlung braucht, umfasst.

PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN

[0105] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden normalerweise oral oder auf einem beliebigen parenteralen Weg in Form von pharmazeutischen Zubereitungen, umfassend den Wirkstoff, gegebenenfalls in Form einer nicht toxischen organischen oder anorganischen Säure oder Base, Additionssalz, in einer pharmazeutisch unbedenklichen Dosierungsform verabreicht. In Abhängigkeit von der Störung und dem zu behandelnden Patienten sowie dem Verabreichungsweg können die Zusammensetzungen mit variierenden Dosen verabreicht werden.

[0106] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit anderen Arzneimitteln, die bei der Hemmung von cGMP-PDE, wie cGMP-PDE5, nützlich sind, kombiniert werden.

[0107] Die erfindungsgemäßen Verbindungen, deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze und pharmazeutisch unbedenkliche Solvate jeder Einheit können alleine verabreicht werden, bei der Humantherapie werden sie jedoch im Allgemeinen in Mischung mit einem geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder -träger verabreicht, der gemäß dem vorgesehenen Verabreichungsweg und der pharmazeutischen Standardpraxis ausgewählt ist.

[0108] Beispielsweise können die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Salze oder Solvate davon oral, buccal oder sublingual in Form von Tabletten, Kapseln (einschließlich Weichgelkapseln), Ovula, Elixieren, Lösungen oder Suspensionen, die Geschmacks- oder Färbemittel enthalten können, für sofortige, verzögerte oder gesteuerte, wie die modifizierte, duale, andauernde oder pulsierende, Freisetzungsanwendungen verabreicht werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch über intrakavernöse Injektion verabreicht werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch über schnell dispergierende oder schnell freisetzende Dosierungsformen verabreicht werden.

[0109] Solche Tabletten können Hilfsstoffe, wie mikrokristalline Cellulose, Laktose, Natriumcitrat, Calciumcarbonat, zweibasiges Calciumphosphat, Glycin und Stärke (vorzugsweise Mais-, Kartoffel- oder Tapiokastärke), Sprengmittel, wie Natriumstärkeglycolat, Croscarmellosextrakt und bestimmte Komplexsilikate, und Granulierungsbindemittel, wie Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylzellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose (HPC), Saccharose, Gelatine und Akazia, enthalten. Zusätzlich können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Stearinsäure, Behensäureglycerylester und Talkum, eingeschlossen sein.

[0110] Feste Zusammensetzungen eines ähnlichen Typs können auch als Füllstoffe in Gelatinekapseln angewendet werden. Bevorzugte Hilfsstoffe in dieser Hinsicht schließen Lactose, Stärke, eine Cellulose, Milchezucker oder Polyethylenglykole mit hohem Molekulargewicht ein. Für wässrige Suspensionen und/oder Elixiere können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit verschiedenen Süßungs- oder Geschmacksmitteln, Farbstoffen oder Farbstoffen, mit Emulgier- und/oder Suspensionsmitteln und mit Verdünnungsmitteln, wie Wasser, Ethanol, Propylenglykol und Glycerin, und Kombinationen davon kombiniert werden.

[0111] Dosierungsformen für die modifizierte Freisetzung und pulsierende Freisetzung können Hilfsstoffe wie

diejenigen, die für Dosierungsformen mit sofortiger Freisetzung beschrieben sind, zusammen mit weiteren Hilfsstoffen, die als Modifizierer der Freisetzungsgeschwindigkeit wirken und als Überzug aufgetragen und/oder in den Kern der Einheit aufgenommen werden, enthalten. Zu Modifizierern der Freisetzungsgeschwindigkeit gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylcellulose, Celluloseacetat, Polyethylenoxid, Xanthangummi, Carbomer, Ammoniummethacrylat-Copolymer, hydriertes Rizinusöl, Carnaubawachs, Paraffinwachs, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Methacrylsäure-Copolymer und Mischungen davon. Dosierungsformen für die modifizierte Freisetzung und pulsierende Freisetzung können einen oder eine Kombination aus Hilfsstoffen für die Modifizierung der Freisetzungsgeschwindigkeit enthalten. Hilfsstoffe für die Modifizierung der Freisetzungsgeschwindigkeit können innerhalb der Dosierungsform, d. h. in der Matrix, und/oder auf der Dosierungsform, d. h. auf der Oberfläche oder dem Überzug, vorhanden sein.

[0112] Dosierungsformulierungen für die schnelle Dispersion oder Auflösung (FDDFs) können die folgenden Bestandteile enthalten: Aspartam, Acesulfam-Kalium, Zitronensäure, Croscarmellose-Natrium, Crospovidon, Dioscorbinsäure, Ethylacrylat, Ethylcellulose, Gelatine, Hydroxypropylmethylcellulose, Magnesiumstearat, Mannitol, Methylmethacrylat, Minzegeschmack, Polyethylenglycol, pyrogene Kieselsäure, Siliziumdioxid, Natriumstärkeglycolat, Natriumstearylumarat, Sorbitol, Xylitol. Die hier zur Beschreibung von FDDFs verwendeten Begriffe Dispergieren oder Freisetzen sind von der Löslichkeit der verwendeten Arzneimittelsubstanz abhängig, d. h., wenn die Arzneimittelsubstanz unlöslich ist, kann eine schnell dispergierende Dosierungsform hergestellt werden, und wenn die Arzneimittelsubstanz löslich ist, kann eine schnell auflösende Dosierungsform hergestellt werden.

[0113] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch parenteral, beispielsweise intrakavernös, intravenös, intraarteriell, intraperitoneal, intrathekal, intraventrikulär, intraurethral, intrasternal, intrakranial; intramuskulär oder subkutan, verabreicht werden oder sie können durch Infusionstechniken verabreicht werden. Für eine solche parenterale Verabreichung werden sie am besten in Form einer sterilen wässrigen Lösung, die andere Substanzen enthalten kann, beispielsweise ausreichend Salze oder Glukose, um die Lösung mit dem Blut isotonisch zu machen, verwendet. Die wässrigen Lösungen sollten, falls erforderlich, geeignet gepuffert sein (vorzugsweise auf einen pH-Wert von 3 bis 9). Die Zubereitung von geeigneten parenteralen Formulierungen unter sterilen Bedingungen wird leicht durch dem Fachmann gut bekannte pharmazeutische Standardtechniken ausgeführt.

[0114] Zur oralen und parenteralen Verabreichung an menschliche Patienten liegt das tägliche Dosisniveau der erfindungsgemäßen Verbindungen oder Salze oder Solvate davon gewöhnlich bei 10 bis 500 mg (in einzelnen oder verteilten Dosen).

[0115] Somit können beispielsweise die Tabletten oder Kapseln der erfindungsgemäßen Verbindung oder Salze oder Solvate davon 5 mg bis 250 mg Wirkstoff zur Verabreichung ein- oder zwei- oder mehrmals, wie geeignet, enthalten. Der Arzt bestimmt in jedem Fall die tatsächliche Dosierung, die für jeden einzelnen Patienten am geeignetsten ist, und sie schwankt mit dem Alter, dem Gewicht und der Reaktion des jeweiligen Patienten. Die vorstehenden Dosierungen sind für den durchschnittlichen Fall beispielhaft. Es kann natürlich einzelne Fälle geben, in denen höhere oder niedrigere Dosierungsbereiche angebracht sind, und solche fallen innerhalb des Schutzzumfangs dieser Erfindung. Für den Fachmann ist es offensichtlich, dass bei der Behandlung bestimmter Zustände (einschließlich MED und FSD) erfindungsgemäße Verbindungen als Einzeldosis im Bedarfsfall (d. h. wenn erforderlich oder erwünscht) eingenommen werden können.

Beispielhafte Tablettenformulierung

[0116] Im Allgemeinen kann eine Tablettenformulierung typischerweise etwa 0,01 mg bis 500 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung (oder eines Salzes davon) enthalten, während das Gewicht der Tablettenfüllstoffe im Bereich von 50 mg bis 1000 mg liegen kann. Hier ist eine beispielhafte Formulierung einer 10-mg-Tablette dargestellt.

Bestandteil	Gew.-%
Verbindung aus Beispiel 19	10,000*
Lactose	64,125
Stärke	21,375

Croscarmellose-Natrium	3,000
Magnesiumstearat	1,500

*Diese Menge wird typischerweise in Abhängigkeit von der Wirksamkeit des Arzneimittels angepasst.

[0117] Solche Tabletten können mittels Standardverfahren, beispielsweise direkter Komprimierung oder eines Nass- oder Trockengranulierungsverfahrens, hergestellt werden. Die Tablettenkerne können mit passenden Überzügen beschichtet werden.

[0118] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch intranasal oder durch Inhalation verabreicht werden und werden zweckmäßigerweise in Form eines Trockenpulverinhalators oder einer Aerosolspray-Darreichung aus einem unter Druck stehenden Behälter, Pumpe, Spray oder Vernebler unter Verwendung eines geeigneten Treibmittels, beispielsweise Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan, einem Hydrofluoralkan, wie 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134A™) oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227EA™), Kohlendioxid oder einem geeigneten Gas, abgegeben. Im Fall eines unter Druck stehenden Aerosols kann die Dosierungseinheit durch Bereitstellung eines Ventils zur Abgabe einer abgemessenen Menge bestimmt werden. Der unter Druck stehende Behälter, Pumpe, Spray oder Vernebler können eine Lösung oder Suspension des Wirkstoffs, beispielsweise unter Verwendung eines Gemisches von Ethanol und dem Treibmittel als dem Lösungsmittel, die zusätzlich ein Gleitmittel, beispielsweise Sorbitantriöleat, enthalten können, enthalten. Kapseln und Patronen (beispielsweise aus Gelatine hergestellt) zur Verwendung in einem Inhalator oder Insufflator können so formuliert werden, dass sie ein Pulvergemisch einer erfindungsgemäßen Verbindung und eine geeignete Pulvergrundlage, wie Laktose oder Stärke, enthalten.

[0119] Aerosol- oder Trockenpulverformulierungen werden vorzugsweise derart bemessen, dass jede abgemessene Dosis oder "Stoß" 1 bis 50 mg der erfindungsgemäßen Verbindung zur Freisetzung an den Patienten enthält. Die tägliche Gesamtdosis liegt bei einem Aerosol im Bereich von 1 bis 50 mg, die in einer einzigen Dosis oder gewöhnlicher in verteilten Dosen über den Tag verabreicht werden kann.

[0120] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch für die Abgabe über einen Zerstäuber formuliert werden. Formulierungen für Zerstäubergeräte können die folgenden Bestandteile als Lösungsvermittler, Emulgatoren oder Suspendiermittel enthalten: Wasser, Ethanol, Glycerol, Propylenglycol, niedermolekulare Polyethylenglycole, Natriumchlorid, Fluorkohlenstoffe, Polyethylenglycolether, Sorbitantriöleat, Oleinsäure.

[0121] Alternativ können die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Salze oder Solvate davon in Form eines Suppositoriums oder Pessars verabreicht werden, oder sie können lokal in Form eines Gels, eines Hydrogels, einer Lotion, einer Lösung, einer Creme, einer Salbe oder eines stäubenden Pulvers aufgetragen werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Salze oder Solvate davon können auch dermal verabreicht werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Salze oder Solvate davon können auch transdermal, beispielsweise unter Verwendung eines Hautpflasters, verabreicht werden. Sie können auch auf dem Okularen, pulmonaren oder rektalen Weg verabreicht werden.

[0122] Zur ophthalmischen Verwendung können die Verbindungen als mikronisierte Suspensionen in isotonscher, pH-eingestellter, steriler Salzlösung oder vorzugsweise als Lösungen in isotonscher, pH-eingestellter, steriler Salzlösung optional in Kombination mit einem Konservierungsmittel, wie einem Benzalkoniumchlorid, formuliert werden. Alternativ können sie in eine Salbe, wie Vaseline, formuliert werden.

[0123] Zum lokalen Auftragen auf die Haut können die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Salze oder Solvate davon als eine geeignete Salbe, die den Wirkstoff suspendiert oder gelöst in beispielsweise einer Mischung mit einem oder mehreren der Nachstehenden enthält, formuliert werden: Mineralöl, flüssige Vaseline, weiße Vaseline, Propylenglycol, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Verbindung, emulgierendes Wachs und Wasser. Alternativ können sie als eine geeignete Lotion oder Creme, suspendiert oder gelöst in beispielsweise einer Mischung aus einem oder mehreren der Nachstehenden, formuliert werden: Mineralöl, Sorbitanmonostearat, ein Polyethylenglycol, flüssiges Paraffin, Polysorbat 60, Cetylsterwachs, Cetylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalkohol und Wasser.

[0124] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit einem Cyclodextrin verwendet werden. Cyclodextrine bilden bekanntermaßen Einschluss- und Nichteinschlusskomplexe mit Arzneimittelmolekülen. Die Bildung eines Arzneimittel-Cyclodextrin-Komplexes kann die Löslichkeit, die Lösungsgeschwindigkeit, die Bioverfügbarkeit und/oder die Stabilitätseigenschaften eines Arzneimittelmoleküls verändern. Arzneimittel-Cyclodextrin-Komplexe sind im Allgemeinen in den meisten Dosierungsformen und bei den meisten Verabreichungswegen nützlich. Als eine Alternative zur direkten Komplexbildung mit dem Arzneimittel kann das

Cyclodextrin als Hilfszusatzstoff, z. B. als ein Träger, Verdünnungsmittel oder Lösungsvermittler, verwendet werden. Alpha-, Beta- und Gammacyclodextrine werden am häufigsten verwendet und geeignete Beispiele sind in WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 und WO-A-98/55148 beschrieben.

[0125] Im Allgemeinen ist bei Menschen orale Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen der bevorzugte Weg, der am bequemsten ist und beispielsweise bei MED die gut bekannten Nachteile, die mit intrakavernöser (i. k.) Verabreichung verbunden sind, vermeidet. Ein bevorzugtes orales Dosierschema bei MED für einen typischen Mann liegt bei 25 bis 250 mg der Verbindung, wenn erforderlich. In Fällen, wo der Empfänger unter Schluckstörung oder unter Beeinträchtigung der Arzneimittelabsorption nach oraler Verabreichung leidet, kann das Arzneimittel parenteral, sublingual oder buccal verabreicht werden.

[0126] Zur tiermedizinischen Verwendung wird eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein tiermedizinisch unbedenkliches Salz davon oder ein tiermedizinisch unbedenkliches Solvat oder Prodrug davon als eine geeignete unbedenkliche Formulierung gemäß normaler tiermedizinischer Praxis verabreicht und der Tierarzt bestimmt das Dosierschema und den Verabreichungsweg, die für ein bestimmtes Tier am geeignetsten sind.

[0127] Somit wird gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung eine pharmazeutische Formulierung bereitgestellt, die eine erfindungsgemäße Verbindung in Mischung mit einem pharmazeutisch oder tiermedizinisch unbedenklichen Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger einschließt.

[0128] Zusätzlich zu der Tatsache, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen cyclische Guanosin-3',5'-monophosphatphosphodiesterasen (cGMP PDEs) hemmen und besonders potente und selektive Inhibitoren von cGMP PDE5 darstellen, können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch den Vorteil aufweisen, dass sie wirksamer sind, weniger toxisch sind und einen breiteren Wirkungsbereich aufweisen, stärker sind, weniger Nebenwirkungen hervorrufen, leichter absorbiert werden oder andere nützliche pharmakologische Eigenschaften aufweisen können als Verbindungen, die aus dem Stand der Technik bekannt sind.

BIOVERFÜGBARKEIT

[0129] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorzugsweise oral bioverfügbar. Orale Bioverfügbarkeit bezieht sich auf den Anteil eines oral verabreichten Arzneimittels, das den systemischen Kreislauf erreicht. Die Faktoren, die die orale Bioverfügbarkeit eines Arzneimittels bestimmen, sind Lösung, Membranpermeabilität und Verstoffwechselungsstabilität. Üblicherweise wird zur Bestimmung der oralen Bioverfügbarkeit eine Untersuchungskaskade aus zuerst In-vitro- und anschließend In-vivo-Techniken verwendet.

[0130] Die Lösung, die Solubilisierung des Arzneimittels durch den wässrigen Inhalt des Magen-Darm-Trakts (MDT), kann anhand von In-vitro-Löslichkeitsversuchen vorhergesagt werden, die bei einem zur Nachahmung des MDT geeigneten pH-Wert durchgeführt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben vorzugsweise eine Mindestlöslichkeit von 50 mcg/ml. Die Löslichkeit kann anhand von Standardverfahren, die auf dem Fachgebiet bekannt sind, wie in Adv. Drug Delict. Rev. 23, 3–25, 1997, beschrieben, bestimmt werden.

[0131] Die Membranpermeabilität bezieht sich auf die Passage der Verbindung durch die Zellen des MDT. Die Lipophilie ist eine Schlüsseleigenschaft bei dieser Vorhersage und wird durch In-vitro-Messungen für $\log D_{7.4}$ mit organischen Lösungsmitteln und Puffern bestimmt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben bevorzugt einen $\log D_{7.4}$ von –2 bis +4, besonders bevorzugt von –1 bis +2. Der $\log D$ kann anhand von Standardverfahren, die auf dem Fachgebiet bekannt sind, wie in J. Pharm. Pharmacol. 1990, 42: 144, beschrieben, bestimmt werden.

[0132] Versuche mit einzelligen Schichten, wie Caco-2, leisten wesentliche Beiträge zur Vorhersage einer günstigen Membranpermeabilität in Gegenwart von Effluxtransportern, wie p-Glycoprotein, dem so genannten Caco-2-Flux. Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben vorzugsweise einen Caco-2-Flux von mehr als $2 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$, besonders bevorzugt von mehr als $5 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$. Der Caco-Flux kann anhand von Standardverfahren, die auf dem Fachgebiet bekannt sind, wie in J. Pharm. Sci. 1990, 79, 595–600, beschrieben, bestimmt werden.

[0133] Die Verstoffwechselungsstabilität betrifft die Fähigkeit des MDT oder der Leber, Verbindungen während des Absorptionsverfahrens zu verstoffwechseln: der First-pass-Effekt. Versuchssysteme, wie Mikrosome, Hepatozyten usw., können die Verstoffwechselungsanfälligkeit voraussagen. Die Verbindungen aus den Beispielen zeigen im Versuchssystem vorzugsweise eine Verstoffwechselungsstabilität, die der einer hepatischen Extraktion von weniger als 0,5 entspricht. Beispielhafte Versuchssysteme und Datenmanipulationen sind in

Curr. Opin. Drug Disc. Devel., 201, 4, 36–44, Drug Met. Disp., 2000, 28, 1518–1523, beschrieben.

[0134] Aufgrund des Zusammenspiels der vorstehenden Prozesse können weitere Belege für die orale Bioverfügbarkeit eines Arzneimittels bei Menschen durch In-vivo-Tierversuche erhalten werden. Die absolute Bioverfügbarkeit wird in diesen Studien durch die Verabreichung der Verbindung über den oralen Weg entweder getrennt oder in Mischungen erhalten. Für absolute Bestimmungen (% absorbiert) wird auch der intravenöse Weg verwendet. Beispiele für die Beurteilung der oralen Bioverfügbarkeit bei Tieren sind Disp., 2001, 29, 82–87; J. Med Chem., 1997, 40, 827–829, Drug Met. Disp., 1999, 27, 221–226, zu entnehmen.

[0135] Die biologischen Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden anhand der folgenden Testverfahren ermittelt.

Phosphodiesterase (PDE)-Hemmwirkung

[0136] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind potente und selektive cGMP-PDE5-Inhibitoren. In-vitro-PDE-Hemmwirkungen bei cyclischer Guanosin-3',5'-monophosphat(cGMP) und cyclischer Adenosin-3',5'-monophosphat(cAMP)-phosphodiesterase wurden durch Messung ihrer IC_{50} -Werte (die Konzentration an Verbindung, die für eine 50%ige Hemmung von Enzymwirkung erforderlich ist) bestimmt.

[0137] Die erforderlichen PDE-Enzyme wurden aus einer Vielzahl von Quellen, einschließlich menschlicher Schwellkörper, humaner Thrombozyten, Humanherzventrikel, Humanskelettmuskel und Hundenetzhaut, im Wesentlichen durch das Verfahren von W. J. Thompson und M. M. Appleman (Biochem., 1971, 10, 311) isoliert. Insbesondere wurde das cGMP-spezifische PDE (PDE5) und das cGMP-hemmende cAMP PDE (PDE3) aus humanem Schwellkörpergewebe oder humanen Thrombozyten erhalten, das cGMP-stimulierte PDE (PDE2) wurde aus humanem Schwellkörper oder humanen Thrombozyten erhalten, das Calcium/Calmodulin (Ca/CAM)-abhängige PDE (PDE1) aus Humanherzventrikel, das cAMP-spezifische PDE (PDE4) aus rekombinantem geklontem oder humanem Skelettmuskel und das Fotorezeptor-PDE (PDE6) aus Hunde- oder Menschenetzhaut erhalten. Die Phosphodiesterasen 7–11 wurden aus humanen rekombinanten Klonen in voller Länge erhalten, die in SF9-Zellen transfiziert worden waren.

[0138] Die Versuche wurden entweder unter Verwendung einer Modifizierung des "Chargenverfahrens" von W. J. Thompson et al. (Biochem., 1979, 18, 5228) oder unter Verwendung eines Scintillation Proximity Assay für den direkten Nachweis von AMP/GMP unter Verwendung einer Modifizierung des Protokolls, das von Amersham plc unter dem Produktcode TRKQ7090/7100 beschrieben ist, durchgeführt. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Wirkung der PDE-Inhibitoren anhand eines Assays einer unveränderten Enzymmenge in Gegenwart unterschiedlicher Inhibitorkonzentrationen und geringem Substrat (cGMP oder cAMP im Verhältnis 3 : 1 nicht markiert zu [3H]-markiert bei einer Konzentration von $\sim 1/2 K_m$) untersucht wurde, sodass $IC_{50} \cong K_i$. Das endgültige Assayvolumen wurde mit Assaypuffer [20 mM Tris-HCl pH 7,4, 5 mM $MgCl_2$, 1 mg/ml bovines Serumalbumin] auf 102 μ l aufgefüllt. Die Reaktionen wurden mit Enzym eingeleitet, 30–60 min lang bei 30°C inkubiert, was <30% Substratumsatz ergab, und mit 50 μ l Yttriumsilicat-SPA-Kügelchen (mit 3 mM des fraglichen nicht markierten cyclischen Nukleotids für PDE3, PDE9 und PDE11) beendet. Die Träger wurden erneut versiegelt, 20 min lang geschüttelt und danach konnten sich die Kügelchen innerhalb von 30 min im Dunkeln absetzen und wurden mit einem Zählgerät TopCount (Packard, Meriden, CT) ausgezählt. Radioaktivitätseinheiten wurden in % Wirkung einer nicht gehemmten Kontrolle (100%) umgewandelt, gegen die Inhibitorkonzentration aufgetragen und die IC_{50} -Werte für den Inhibitor mithilfe der "Best Fit"-Option von Microsoft Excel oder einem firmeneigenen Äquivalent ermittelt. Die Ergebnisse dieser beiden Versuche zeigen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen potente und selektive Inhibitoren von cGMP-spezifischem PDE5 sind.

Funktionelle Wirkung

[0139] Diese lässt sich in vitro durch Bestimmen der Kapazität einer erfindungsgemäßen Verbindung zum Verstärken von durch Natriumnitroprussid induzierter Entspannung von vorkontrahierten Kaninchenschwellkörpergewebestreifen, wie von S. A. Ballard et al. (Brit. J. Pharmacol., 1996, 118 (suppl.), abstract 153P) beschrieben, bewerten.

In-vivo-Wirkung

[0140] Diese kann durch Untersuchung der erfindungsgemäßen Verbindungen an anästhesierten Hunden zum Bestimmen deren Fähigkeit, nach i. v.-Verabreichung die Druckerhöhung in dem Schwellkörper des Penis zu verstärken, die durch intrakavernöse Injektion von Natriumnitroprussid unter Verwendung eines Verfahrens

induziert wurde, das auf jenem beschrieben von Trigo-Rocha et al. (Neurourol. and Urodyn., 1994, 13, 71) basiert, bestimmt werden.

Sicherheitsprofil

[0141] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können bei variierenden i. v.- und p. o.-Dosen an Tieren, wie Maus und Hund, unter Beobachten von beliebigen unerwünschten Wirkungen getestet werden.

In-vitro-Stoffwechsel

[0142] In-vitro-Verstoffwechselungsversuche wurden mit humanen hepatischen Mikrosomfraktionen durchgeführt. Humanes Lebergewebe in Transplantationsqualität wurden vom International Institute for the Advancement of Medicine (Exton, PA, USA) erhalten. Mikrosome wurden gemäß dem Verfahren hergestellt, das in Biochemical Pharmacology, 1966, 48, 2147–2156 beschrieben sind, und bei -80°C aufbewahrt. Die Konzentration von Protein und Cytochrom P450 wurde mit Standardverfahren bestimmt, die in Journal of Biological Chemistry, 1951, 193, 265–275 und Journal of Biological Chemistry, 1964, 239, 2370–2378 beschrieben sind.

[0143] Es wurden Inkubationen von Mikrosomen (1,5 ml) mit $0,5\text{ }\mu\text{M}$ Cytochrom P450, 200 mM Phosphatpuffer (pH 7,4), $0,1\text{ M}$ MgCl_2 , $0,1\text{ M}$ Isozitroneisäure, 1 Einheit/ml Isocitratdehydrogenase und 20 mM β -NADP hergestellt. Nach 5-minütiger Vorinkubation bei 37°C wurden die zu untersuchenden Verbindungen zugegeben, sodass eine anfängliche Substratkonzentration von $1\text{ }\mu\text{M}$ erreicht wurde. Die Mischung wurde bei 37°C inkubiert und nach 60 min Proben ($100\text{ }\mu\text{l}$) für die Analyse entnommen. Die Verstoffwechselung der Proben wurde durch die Zugabe von NaOH ($0,1\text{ M}$) mit einem internen Standard (der so gewählt wurde, dass er ähnliche physikalisch-chemische Eigenschaften wie die zu untersuchenden Verbindungen aufwies) beendet, gefolgt von einer Extraktion mit Ethylacetat (2 ml). Die Extrakte wurden zur Trockne eingedampft und mit LC-MS/MS (binäre Pumpe Hewlett Packard HP 1100, Hypersil HS100 C18, Innendurchmesser $5\text{ cm} \times 4,6\text{ mm}$, $5\text{-}\mu\text{m}$ -Säule mit einer mobilen Phase aus 2 mM Ammoniumacetat in 90 : 10 Methanol/Wasser, wässriger Anteil mit Eisessig auf pH 4 eingestellt und einer Durchflussgeschwindigkeit von 1 ml/min) analysiert. Der Massenspektrometer war ein Sciex API 2000 mit Schnittstelle für Elektrosprayionisation im Erfassungsmodus Multiple Reaction Monitoring (MRM) für positive Ionen. Als Gas für das entgegenströmende Gas (Curtain-Gas), den Zerstäuber, das Elektrospray und das Kollisionsgas wurde Stickstoff verwendet, die Elektrospray-Temperatur betrug 100°C . Typische Spannungen waren: IS = 5,2 kV, RNG = 380 V, Q0 = -10 V , IQ1 = -11 V , ST = -15 V , RO1 = -11 V , MU = Verstärkung gemäß dem Sciex-Benutzerhandbuch eingestellt. Die Kollisionsenergie betrug 55 eV bei hoher MRM, OR = 65 V. Die Verweilzeit betrug 200 msec mit einer Pause von 50 msec. Die Daten wurden unter Verwendung von MExpress v 1.1 gesammelt und mit Macquan 1.5 (PE Sciex) verarbeitet. Die Konstanten für die Verschwinderate (k) humaner Mikrosomzubereitungen wurde durch lineare Regression des log-Verhältnisses (zu untersuchende Verbindung/interner Standard) in Abhängigkeit von der Zeit ermittelt. Die In-vitro-Halbwertszeit humaner Mikrosome wurde anhand der Gleichung $t_{1/2} = \ln 2/k$ ermittelt. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen Halbwertszeiten in humanen Lebermikrosomen (HLM) haben, die höher sind als die HLM-Halbwertszeiten aus dem Stand der Technik bekannter Verbindungen.

[0144] Somit liegt ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen darin, dass sie längere In-vitro-Halbwertszeiten in Mikrosomen haben als bekannte Verbindungen. Solche besseren In-vitro-Halbwertszeiten in Mikrosomen sind ein Anzeichen für eine geringere In-vivo-Clearance.

[0145] Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen, wie diejenigen in Beispiel 1–22, 24–26 und 28–29, haben IC_{50} -Werte von weniger als etwa 30 nM für das PDE5-Enzym. Mehr bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen, wie diejenigen in Beispielen 1–3, 5, 7–19, 24–25 und 28–29, haben IC_{50} -Werte von weniger als etwa 10 nM für das PDE5-Enzym.

[0146] Hierin besonders bevorzugt sind Verbindungen, die einen IC_{50} -Wert von weniger als etwa 30 nM, und besonders bevorzugt weniger als 10 nM für das PDE5-Enzym aufweisen und insbesondere weniger als 5 nM für das PDE5-Enzym in Kombination mit einer Selektivität von mehr als der 10-fachen, besonders bevorzugt mehr als der 50-fachen, besonders bevorzugt mehr als der 100-fachen und am meisten bevorzugt mehr als der 200-fachen Selektivität für das PDE5-Enzym im Vergleich zum PDE6-Enzym.

[0147] Eine insbesondere bevorzugte Untergruppe der im vorigen Abschnitt beschriebenen Verbindungen sind die Verbindungen, deren Halbwertszeit in humanen Lebermikrosomen (HLM) mehr als etwa 30 Minuten, besonders bevorzugt mehr als 60 Minuten und am meisten bevorzugt mehr als 120 Minuten beträgt – wenn

gemäß den vorstehend beschriebenen Verfahren gemessen. Hierin bevorzugte Verbindungen haben HLM-Halbwertszeiten von mehr als oder gleich etwa 30 Minuten, einschließlich der Verbindungen aus Beispiel 1, 2, 9, 11, 12, 14, 18 und 19.

[0148] Für den Fachmann ist es offensichtlich, dass eine erhöhte HLM-Halbwertszeit für Verbindungen, deren Clearance im Wesentlichen über den von Cytochrom P450 vermittelten Stoffwechsel erfolgt, ein Anzeichen für eine reduzierte Clearance beim Menschen ist.

BEISPIELE UND ZUBEREITUNGEN

[0149] Die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen und der Zwischenprodukte zur Verwendung hierin werden durch die nachstehenden Beispiele und Zubereitungen erläutert.

[0150] Spektren von ^1H Kernspinresonanzmessungen (NMR) wurden unter Verwendung von entweder einem Varian-Unity-300- oder einem Varian-Inova-400-Spektrometer aufgezeichnet und stimmten in allen Fällen mit den vorgeschlagenen Strukturen überein. Charakteristische chemische Verschiebungen (δ) werden in parts per million feldabwärts von Tetramethylsilan unter Verwendung herkömmlicher Abkürzungen für die Bedeutungen der Hauptpeaks: beispielsweise s, Singulett, d, Dublett, t, Triplett, q, Quartett, m, Multiplett, br, breit, angegeben.

[0151] Massenspektren (m/z) wurden unter Verwendung eines Trio-Massenspektrometers von Fisons Instruments im Modus Thermospray-Ionisation (TSP) oder unter Verwendung von Finnigan Navigator im Modus Elektrospray-Ionisation (ES), positiv und/oder negativ, aufgezeichnet.

[0152] Die optische Drehung wurde mit einem Polarimeter Perkin Elmer 341 gemessen.

[0153] Der Begriff "Säulenchromatographie", wie vorliegend verwendet, verweist auf eine Normalphasenchromatographie mit Kieselgel (0,04–0,06 mm).

Glossar

DCM	Dichlormethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
KHMDS	Kaliumbis(trimethylsilyl)amid
Me	Methyl
Schmp.	Schmelzpunkt
KOE	Kern-Overhauser-Effekt

Synthese von Zwischenprodukten

Zubereitung 1

Methyl-2-hydroxy-5-(methylsulfonyl)benzoat

[0154] Eine Lösung aus 2-Hydroxy-5-(methylsulfonyl)benzoesäure (5,80 g, 26,8 mmol, hergestellt gemäß dem Verfahren in J. Chem. Soc., Perkin Trans, 1978, 6, 633–638) in MeOH (150 ml) wurde bei 0°C mit HCl (g) gesättigt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 3 Stunden lang auf Rückfluss erwärmt. Der sich beim Abkühlen gebildete Feststoff wurde filtriert und getrocknet, was die Titelverbindung ergab (4,40 g, 19,1 mmol, 71%).

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,10 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,10 (s, 3H). MS (TSP) m/z 248 (MNH_4^+).

Zubereitung 2

Methyl-2-ethoxy-5-(methylsulfonyl)benzoat

[0155] Eine Mischung, die die Titelverbindung von Zubereitung 1 (4,40 g, 19,1 mmol), Iodethan (4,88 g, 31,2

mmol), K_2CO_3 (3,10 g, 22,5 mmol) in MeCN (100 ml) enthielt, wurde 18 h lang auf 70°C erwärmt. Die Mischung wurde abgekühlt; filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab (4,70 g, 18,2 mmol, 95%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,20 (q, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,50 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 276 (MNH_4^+), 259 (MH^+).

Zubereitung 3

2-Ethoxy-5-(methylsulfonyl)benzoesäure

[0156] Eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 2 (4,80 g, 18,6 mmol) in MeOH (80 ml) und 1 M NaOH (22 ml, 22 mmol) wurde 24 h lang bei 20°C gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit Wasser (20 ml) versetzt. Die Mischung wurde mit 2 M HCl auf pH 1 angesäuert und mit EtOAc (2×50 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und im Vakuum zu einem gelben Feststoff eingeeengt. Verreiben mit Ethylether ergab die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs (3,80 g, 15,6 mmol, 84%); Schmp. 139–141°C.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,40 (q, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,60 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 262 (MNH_4^+).

Analyse, berechnet für $C_{10}H_{12}O_5S$: C, 49,17; H, 4,95; Gefunden: C, 49,07; H, 4,90.

Zubereitung 4

3-Ethyl-1-(2-methoxyethyl)-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxamid und

Zubereitung 5

5-Ethyl-1-(2-methoxyethyl)-4-nitro-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0157] Eine Mischung aus 3-Ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxamid (1,62 g, 8,80 mmol, hergestellt gemäß dem Verfahren in WO 9849166), 2-Bromethylmethylether (1,23 g, 8,85 mmol) und Cäsiumcarbonat (2,90 g, 8,92 mmol) in N,N-Dimethylformamid (20 ml) wurde 20 h lang bei 20°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand zwischen EtOAc (125 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) aufgetrennt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Schicht wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (EtOAc/MeOH, 97 : 3) gereinigt, was die Titelverbindung von Zubereitung 4 ergab (831 mg, 3,43 mmol, 39%).

1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,38 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,82 (q, 2H), 1,19 (t, 3H).

MS m/z 260 (MNH_4^+)

und die Titelverbindung von Zubereitung 5 (793 mg, 3,27, 37%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,98 (q, 2H), 1,18 (t, 3H).

MS m/z 243 (MH^+).

Zubereitung 6

4-Amino-5-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0158] Eine Mischung aus der Titelverbindung von Zubereitung 5 (500 mg, 2,07 mmol) und 10% Palladium auf Aktivkohle (50 mg) in Ethanol (20 ml) wurde 18 h lang bei 50 psi und 20°C hydriert. Die Reaktionsmischung wurde durch Arbocel[®] filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab (395 mg, 1,86 mmol, 90%).

1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,01 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,57 (q, 2H), 1,03 (t, 3H).

MS m/z 213 (MH^+).

Zubereitung 7

4-[[2-Ethoxy-5-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-5-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0159] Eine Mischung aus der Titelverbindung von Zubereitung 3 (244 mg, 1,00 mmol), der Titelverbindung von Zubereitung 6 (212 mg, 1,00 mmol), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (135 mg, 1,00 mmol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (192 mg, 1,00 mmol) und Et₃N (101 mg, 1,00 mmol) in DCM (10 ml) wurde 18 h lang bei 20°C gerührt. Nach der Zugabe von weiterem DCM (10 ml) und Wasser (10 ml) wurde die Mischung ausgeschüttelt und die Schichten wurden getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit EtOAc verrieben, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab (260 mg, 0,59 mmol, 59%); Schmp. 190–192°C.

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,10 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,35 (q, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,70 (q, 2H), 1,40 (t, 3H), 1,05 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 439 (MH⁺).

Hochauflösende MS m/z, berechnet für C₁₉H₂₇N₄O₆S: 439,1646; gefunden: 439,1644 (MH⁺).

Zubereitung 8

Methyl-2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)benzoat

[0160] Eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 1 (6,00 g, 25,2 mmol) in MeCN (200 ml) wurde mit Cäsiumcarbonat (12,4 g, 38,1 mmol) versetzt und die Mischung 1 h lang bei 20°C gerührt. Nach der Zugabe von 1-Iod-2-methylpropan (15,1 g, 82,0 mmol) wurde die Mischung 18 h lang auf Rückfluss erwärmt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Nach der Zugabe von DCM (200 ml) und Wasser (150 ml) wurde die Mischung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab (6,85 g, 23,9 mmol, 95%); Schmp. 76–81°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (d, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,20 (Nonett, 1H), 1,10 (d, 6H).

MS (TSP) m/z 304 (MNH₄⁺).

Analyse, berechnet für C₁₃H₁₈O₅S × 0,2H₂O: C, 53,85; H, 6,40. Gefunden: C, 54,06; H, 6,26.

Zubereitung 9

2-Isobutoxy-5-(methylsulfonyl)benzoesäure

[0161] Herstellung mit 81% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 8 unter Befolgung desselben Verfahrens wie bei der Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 3; Schmp. 149–153°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,10 (d, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,30 (Nonett, 1H), 1,15 (d, 6H).

MS (TSP) m/z 290 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₁₂H₁₆O₅S × 0,125H₂O: C, 52,49; H, 5,97. Gefunden: C, 52,35; H, 5,82.

Zubereitung 10

3-Ethyl-4-[[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-1-(2-pyridinylmethyl)-1H-pyrazol-5-carboxamid

[0162] Herstellung mit 59% Ausbeute durch Umsetzen der Titelverbindung von Zubereitung 9 mit 4-Amino-3-ethyl-1-(2-pyridinylmethyl)-1H-pyrazol-5-carboxamid (hergestellt gemäß dem Verfahren in WO 9954333) unter Verwendung desselben Verfahrens wie bei der Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 7; Schmp. 225–227°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,70 (br s, 1H), 9,45 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (undeutlich, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,70 (br s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,10 (d, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,70 (q, 2H), 2,40 (Nonett, 1H), 1,20 (t, 3H), 1,10 (d, 6H).

MS (TSP) m/z 500 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₂₄H₂₉N₅O₅S: C, 57,69; H, 5,85; N, 14,02. Gefunden: C, 57,64; H, 5,82; N, 14,03.

Zubereitung 11

Methyl-2-(2-methoxyethoxy)-5-(methylsulfonyl)benzoat

[0163] Eine Mischung aus der Titelverbindung von Zubereitung 1 (2,00 g, 8,69 mmol), 1-Brom-2-methoxyethan (2,55 g, 18,4 mmol) und K_2CO_3 (1,44 g, 10,4 mmol) in MeCN (30 ml) wurde 4 Tage lang auf 70°C erwärmt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (100% DCM) gereinigt, was die Titelverbindung ergab (2,33 g, 8,09 mmol, 93%).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).

MS (ES+) m/z 306 (MNH_4^+), 289 (MH^+).

Analyse, berechnet für $C_{12}H_{16}O_6S \times 0,15H_2O$: C, 49,53; H, 5,65. Gefunden: C, 49,49; H, 5,47.

Zubereitung 12

2-(2-Methoxyethoxy)-5-(methylsulfonyl)benzoesäure

[0164] Herstellung mit 86% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 12 unter Befolgung desselben Verfahrens wie bei der Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 3.

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,10 (s, 3H).

MS (ES+) m/z 292 (MNH_4^+), 275 (MH^+).

Analyse, berechnet für $C_{11}H_{14}O_6S$: C, 48,16; H, 5,14. Gefunden: C, 47,83; H, 5,08.

Zubereitung 13

3-Ethyl-4-[[2-(2-methoxyethoxy)-5-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-1-(2-pyridinylmethyl)-1H-pyrazol-5-carboxamid

[0165] Herstellung mit 44% Ausbeute durch Umsetzen der Titelverbindung von Zubereitung 12 mit 4-Amino-3-ethyl-1-(2-pyridinylmethyl)-1H-pyrazol-5-carboxamid (hergestellt gemäß dem Verfahren in WO 9954333) unter Verwendung desselben Verfahrens wie bei der Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 7.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,80 (br s, 1H), 8,85 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,50 (br m, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,20 (drei undeutliche Multipletts, 3H), 5,65 (s, 2H), 4,45 (br m, 2H), 3,90 (br m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,65 (q, 2H), 1,20 (t, 3H).

MS (ES+) m/z 502 (MH^+).

Zubereitung 14

Methyl-2-butoxy-5-(methylsulfonyl)benzoat

[0166] Herstellung in 94% Ausbeute unter Befolgung eines analogen Verfahrens, das zur Synthese der Titelverbindung von Zubereitung 11 verwendet wurde, jedoch unter Verwendung von Iodbutan als Alkylierungsmittel.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,85 (Quintett, 2H), 1,55 (Sextett, 2H), 1,00 (t, 3H).

MS (ES+) m/z 304 (MNH_4^+), 287 (MH^+).

Analyse, berechnet für $C_{13}H_{18}O_5S$: C, 54,53; H, 6,34. Gefunden: C, 54,31; H, 6,33.

Zubereitung 15

2-Butoxy-5-(methylsulfonyl)benzoesäure

[0167] Herstellung mit 93% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 14 unter Befolgung desselben Verfahrens wie bei der Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 3.

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,85 (Quintett 2H), 1,55 (Hextett, 2H), 1,00 (t, 3H).

MS (ES+) m/z 290 (MNH_4^+), 273 (MH^+).

Analyse, berechnet für $C_{12}H_{16}O_5S$: C, 52,93; H, 5,92. Gefunden: C, 52,67; H, 5,85.

Zubereitung 16

4-[[2-Butoxy-5-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-3-ethyl-1-(2-pyridinylmethyl)-1H-pyrazol-5-carboxamid

[0168] Herstellung mit 60% Ausbeute durch Umsetzen der Titelverbindung von Zubereitung 15 mit 4-Amino-3-ethyl-1-(2-pyridinylmethyl)-1H-pyrazol-5-carboxamid (hergestellt gemäß dem Verfahren in WO 9954333) unter Verwendung desselben Verfahrens wie bei der Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 7.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,80 (br s, 1H), 9,45 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,55 (br m, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,25 (undeutliches Multiplett, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,70 (br s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,35 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,70 (q, 2H), 2,00 (Quintett, 2H), 1,55 (Sextett, 2H), 1,20 (t, 3H), 1,00 (t, 3H).

MS (ES+) m/z 500 (MH⁺).

Zubereitung 17

Methyl-5-(methylsulfonyl)-2-(2-pyridinylmethoxy)benzoat

[0169] Herstellung in 22% Ausbeute unter Befolgung eines analogen Verfahrens, das zur Synthese der Titelverbindung von Zubereitung 11 verwendet wurde, jedoch unter Verwendung von 2-(Brommethyl)pyridinhydrobromid als Alkylierungsmittel; Schmp. 189–192°C.

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

MS (TSP) m/z 322 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₁₅H₁₅NO₅S: C, 56,06; H, 4,71; N, 4,36. Gefunden: C, 55,89; H, 4,59; N, 4,38.

Zubereitung 18

5-(Methylsulfonyl)-2-(2-pyridinylmethoxy)benzoesäure

[0170] Herstellung mit 78% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 17 unter Befolgung desselben Verfahrens wie bei der Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 3.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,55 (d, 1H), 7,80 (zwei undeutliche Multipletts, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,10 (s, 3H).

Zubereitung 19

3-Ethyl-4-[[5-(methylsulfonyl)-2-(2-pyridinylmethoxy)benzoyl]amino]-1H-pyrazol-5-carboxamid

[0171] Herstellung mit 50% Ausbeute durch Umsetzen der Titelverbindung von Zubereitung 18 mit 4-Amino-3-ethyl-1H-pyrazol-5-carboxamid (hergestellt gemäß dem Verfahren in WO 9849166) unter Verwendung desselben Verfahrens wie bei der Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 7; Schmp. 134–138°C.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 13,00 (br s, 1H), 10,60 (br s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,40 (br s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40–7,50 (zwei Multipletts, 2H), 7,35 (br m, 1H), 7,25 (br m, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,75 (q, 2H), 1,15 (t, 3H).

Analyse, berechnet für C₂₀H₂₁N₅O₅S × 1,0EtOAc: C, 54,22; H, 5,50; N, 13,18. Gefunden: C, 53,92; H, 5,50; N, 13,11.

Zubereitung 20

3-Ethyl-4-[[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-1-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-1H-pyrazol-5-carboxamid

[0172] Herstellung mit 55% Ausbeute durch Umsetzen der Titelverbindung von Zubereitung 9 mit 4-Amino-3-ethyl-1-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-1H-pyrazol-5-carboxamid (hergestellt gemäß dem Verfahren in WO 9954333) unter Verwendung desselben Verfahrens wie bei der Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 7; Schmp. 207–214°C.

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,55 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,40 (undeutliches Multiplett, 2H), 2,10 (Nonett, 1H), 1,05 (t, 3H), 0,95 (d, 6H).

MS (TSP) m/z 503 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₂₃H₃₀N₆O₅S × 0,1H₂O: C, 54,76; H, 6,04; N, 16,66. Gefunden: C, 54,37; H, 6,19; N,

17,06.

Zubereitung 21

3-Ethyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxamid und

Zubereitung 22

5-Ethyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-4-nitro-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0173] Eine Mischung aus 3-Ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxamid (20,0 g, 109 mmol, hergestellt gemäß dem Verfahren in WO 9849166), 4-(2-Chlorethyl)morpholin-Hydrochlorid (22,2 g, 120 mmol), K_2CO_3 (29,9 g, 217 mmol) und Cäsiumcarbonat (7,08 g, 21,7 mmol) in N,N-Dimethylformamid (100 ml) wurde 18 h lang bei 55°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand zwischen EtOAc (350 ml) und Wasser (500 ml) aufgetrennt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht wurde mit weiterem EtOAc (150 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (EtOAc/MeOH, 100 : 0–80 : 20, gefolgt von EtOAc/MeOH/ NH_3 , 80 : 20 : 1) gereinigt, was die Titelverbindung von Zubereitung 21 ergab (16,21 g, 54,5 mmol, 50%); Schmp. 132–133°C.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (br s, 1H), 6,40 (br s, 1H), 4,45 (t, 2H), 3,60 (m, 4H), 2,90 (q, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,25 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 298 (MH^+).

Analyse, berechnet für $C_{12}H_{19}N_5O_4$: C, 48,48; H, 6,44; N, 23,56. Gefunden: C, 48,44; H, 6,46; N, 23,48.

und die Titelverbindung von Zubereitung 22 (7,83 g, 26,3 mmol, 24%); 145–147°C. Es sei bemerkt, dass die Regioisomere auf der Grundlage von KOE-Studien zugeordnet wurden.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 (br s, 1H), 6,00 (br s, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,00 (q, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,30 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 298 (MH^+).

Analyse, berechnet für $C_{12}H_{19}N_5O_4$: C, 48,48; H, 6,44; N, 23,56. Gefunden: C, 48,46; H, 6,45; N, 23,33.

Zubereitung 23

4-Amino-5-ethyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0174] Weiße Kristalle der Titelverbindung wurden mit 91% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 22 unter Verwendung desselben Verfahrens wie bei der Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 6 hergestellt; Schmp. 152–153°C.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,55 (br s, 1H), 5,20 (br s, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 2,60 (q, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,20 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 268 (MH^+).

Analyse, berechnet für $C_{12}H_{21}N_5O_2$: C, 53,92; H, 7,98; N, 26,20. Gefunden: C, 53,73; H 8,01; N, 25,85.

Zubereitung 24

4-[[2-Butoxy-5-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-5-ethyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0175] Herstellung mit 67% Ausbeute durch Umsetzen der Titelverbindung von Zubereitung 23 mit der Titelverbindung von Zubereitung 15 unter Verwendung desselben Verfahrens wie bei der Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 7; Schmp. 182–185°C.

1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,00 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (br s, 1H), 7,20 (br s, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,70 (zwei Multipletts, 4H), 2,45 (m, 4H), 1,80 (Quintett, 2H), 1,40 (Sextett, 2H), 1,05 (t, 3H), 0,85 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 522 (MH^+).

Analyse, berechnet für $C_{24}H_{35}N_5O_6S \times 0,25H_2O$: C, 54,78; H, 6,80; N, 13,31. Gefunden: C, 54,62; H, 6,91; N, 13,36.

Zubereitung 25

5-Ethyl-4-[[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-1-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0176] Herstellung mit 66% Ausbeute durch Umsetzen der Titelverbindung von Zubereitung 9 mit 4-Amino-5-ethyl-1-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-1H-pyrazol-3-carboxamid (hergestellt gemäß dem Verfahren in WO 9954333) unter Verwendung desselben Verfahrens wie bei der Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 7; Schmp. 201–206°C.

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,85 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (br s, 1H), 7,20 (br s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,80 (q, 2H), 2,15 (Nonett, 1H), 1,00 (t, 3H), 0,90 (d, 6H).

MS (TSP) m/z 503 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₂₃H₃₀N₆O₅S × 0,5H₂O: C, 53,99; H, 6,11; N, 16,43. Gefunden: C, 53,64; H, 6,20; N, 16,59.

Zubereitung 26

5-Ethyl-4-[[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0177] Herstellung mit 68% Ausbeute durch Umsetzen der Titelverbindung von Zubereitung 9 mit der Titelverbindung von Zubereitung 23 unter Verwendung desselben Verfahrens wie bei der Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 7; Schmp. 200–203°C.

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,85 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (br s, 1H), 7,20 (br s, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,70 (zwei Multipletts, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,15 (Nonett, 1H), 1,05 (t, 3H), 0,90 (d, 6H).

MS (TSP) m/z 522 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₂₄H₃₅N₅O₆S × 0,5H₂O: C, 54,32; H, 6,84; N, 13,20. Gefunden: C, 54,20; H, 7,00; N, 13,33.

Zubereitung 27

Methyl-5-(methylsulfonyl)-2-propoxybenzoat

[0178] Herstellung in 76% Ausbeute unter Befolgung eines analogen Verfahrens, das zur Synthese der Titelverbindung von Zubereitung 11 verwendet wurde, jedoch unter Verwendung von 1-Brompropan als Alkylierungsmittel.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,90 (Sextett, 2H), 1,10 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 290 (MNH₄⁺), 273 (MH⁺).

Zubereitung 28

5-(Methylsulfonyl)-2-propoxybenzoesäure

[0179] Herstellung mit 73% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 27 unter Befolgung desselben Verfahrens wie bei der Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 3; Schmp. 148–152°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,00 (Sextett, 2H), 1,15 (t, 3H).

MS (ES⁺) m/z 281 (MNa⁺).

Analyse, berechnet für C₁₁H₁₄O₅S × 0,1H₂O: C, 50,80; H, 5,50. Gefunden: C, 50,74; H, 5,38.

Zubereitung 29

3-Ethyl-4-[[5-(methylsulfonyl)-2-propoxybenzoyl]amino]-1-(2-pyridinylmethyl)-1H-pyrazol-5-carboxamid

[0180] Herstellung mit 69% Ausbeute durch Umsetzen der Titelverbindung von Zubereitung 28 mit 4-Amino-3-ethyl-1-(2-pyridinylmethyl)-1H-pyrazol-5-carboxamid (hergestellt gemäß dem Verfahren in WO 9954333) unter Verwendung desselben Verfahrens wie bei der Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 7.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,80 (s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (t, 1H),

7,40 (d, 1H), 7,30 (undeutlich, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,70 (br s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,70 (q, 2H), 2,10 (Sextett, 2H), 1,20 (t, 3H), 1,10 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 486 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₂₃H₂₇N₅O₅S × 0,2H₂O: C, 56,47; H, 5,65; N, 14,32. Gefunden: C, 56,37; H, 5,59; N, 14,37.

Zubereitung 30

1-(Cyclopropylmethyl)-3-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxamid und

Zubereitung 31

1-(Cyclopropylmethyl)-5-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0181] Eine Suspension von 3-Ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxamid (40,0 g, 217 mmol, hergestellt gemäß dem Verfahren in WO 9849166) in trockenem DMF (300 ml) wurde mit Cäsiumcarbonat (77,8 g, 239 mmol) behandelt. Diese wurde mit einer einzigen Portion Cyclopropylmethylbromid (32,2 g, 239 mmol) versetzt und die gebildete Suspension 6 h lang bei 20°C gerührt. Nach dem Einengen im Vakuum wurde der Rückstand zwischen EtOAc (200 ml) und Wasser (200 ml) aufgetrennt und das unlösliche Material durch Filtrieren entfernt. Der Feststoff wurde zwischen Wasser (200 ml) und DCM (200 ml) aufgetrennt und nicht gelöster Feststoff durch Filtrieren entfernt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum zu einem Feststoff eingengt (~40 g). Die beiden Regioisomere wurden durch Kristallisation der Rohmischung getrennt. Die lipophilere Komponente (R_f = 0,27, DCM : MeOH 98 : 2) kristallisierte aus einer Mischung aus DCM (50 ml) und Diisopropylether (200 ml) aus, was 1-(Cyclopropylmethyl)-3-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxamid ergab (11,9 g, 50,0 mmol, 23%). Die Kristallisation der Stammlösungen aus MeCN ergab die polarere Komponente (R_f = 0,19, DCM : MeOH 98 : 2) (10,0 g, 42,0 mmol), wobei anhand von KOE-Studien bestätigt wurde, dass es sich um 1-(Cyclopropylmethyl)-5-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-3-carboxamid handelte. Die Stammlösungen enthielten weitere Materialien in Form einer Mischung aus Regioisomeren (20,0 g, 84,0 mmol).

1-(Cyclopropylmethyl)-3-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxamid

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (br s, 1H), 6,00 (br s, 1H), 4,20 (d, 2H), 2,90 (q, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,25 (t, 3H), 0,55 (m, 2H), 0,40 (m, 2H).

MS (TSP) m/z 239 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₁₀H₁₄N₄O₃: C, 50,41; H, 5,92; N, 23,52. Gefunden: C, 50,38; H, 5,93; N, 23,12.

1-(Cyclopropylmethyl)-5-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-3-carboxamid

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (br s, 1H), 5,85 (br s, 1H), 4,00 (d, 2H), 2,95 (q, 2H), 1,25 (undeutliches Multiplett, 1H), 1,25 (t, 3H), 0,60 (m, 2H), 0,40 (m, 2H).

MS (TSP) m/z 239 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₁₀H₁₄N₄O₃: C, 50,41; H, 5,92; N, 23,52. Gefunden: C, 50,30; H, 5,90; N, 23,39.

Zubereitung 32

4-Amino-1-(cyclopropylmethyl)-5-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0182] Herstellung mit 92% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 31 unter Verwendung des Verfahrens zur Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 6; Schmp. 143–145°C.

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7,00 (br s, 1H), 6,90 (br s, 1H), 4,40 (br s, 2H), 3,80 (d, 2H), 2,50 (q, 2H), 1,10 (m, 1H), 1,00 (t, 3H), 0,40 (m, 2H), 0,30 (m, 2H).

MS (TSP) m/z 209 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₁₀H₁₆N₄O: C, 57,67; H, 7,74; N, 26,91. Gefunden: C, 57,58; H, 7,78; N, 26,76.

Zubereitung 33

1-(Cyclopropylmethyl)-5-ethyl-4-[[5-(methylsulfonyl)-2-propoxybenzoyl]amino]-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0183] Herstellung mit 26% Ausbeute durch Umsetzen der Titelverbindung von Zubereitung 28 mit der Titelverbindung von Zubereitung 32 unter Verwendung desselben Verfahrens wie bei der Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 7; Schmp. 185–186°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10,30 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,70 (br s, 1H), 5,25 (br s, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,95 (q, 2H), 2,05 (Sextett, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,20 (t, 3H), 1,10

(t, 3H), 0,65 (m, 2H), 0,45 (m, 2H).

MS (TSP) m/z 449 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₂₁H₂₈N₄O₅S × 0,2H₂O: C, 55,79; H, 6,33; N, 12,39. Gefunden: C, 55,66; H, 6,33; N, 12,49.

Zubereitung 34

tert-Butyl-(2S)-2-[[5-(aminocarbonyl)-3-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-1-yl]methyl]-1-pyrrolidincarboxylat und

Zubereitung 35

tert-Butyl-(2S)-2-[[3-(aminocarbonyl)-5-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-1-yl]methyl]-1-pyrrolidincarboxylat

[0184] Eine Mischung aus 3-Ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxamid (8,20 g, 44,6 mmol, hergestellt gemäß dem Verfahren in WO 9849166), tert-Butyl-(2S)-2-[[[4-methylphenyl)sulfonyl]oxy]methyl]-1-pyrrolidincarboxylat (17,4 g, 49,0 mmol, hergestellt gemäß dem Verfahren in WO 9926944), und Cäsiumcarbonat (16,0 g, 49,2 mmol) in N,N-Dimethylformamid (100 ml) wurde 4 Tage lang bei 20°C und dann 18 h lang bei 50°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand zwischen EtOAc (300 ml) und Wasser (300 ml) aufgetrennt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht wurde mit weiterem EtOAc (2 × 200 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 100 : 0–91 : 9) teilweise gereinigt, und die Regioisomere anschließend durch weitere Säulenchromatographie (Et₂O/EtOAc, 100 : 0–50 : 50) getrennt, was die Titelverbindung von Zubereitung 34 ergab (1,23 g, 3,35 mmol, 7,5%); Schmp. 68–75°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (br s, 1H), 5,90 (br s, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,90 (q, 2H), 1,70–2,00 (zwei Multipletts, 4H), 1,30 (s, 9H), 1,25 (t, 3H).

MS (ES⁺) m/z 390 (MNa⁺), 368 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₁₆H₂₅N₅O₅ × 0,15 Et₂O: C, 52,29; H, 7,07; N, 18,25. Gefunden: C, 52,29; H, 7,07; N, 18,26.

und die Titelverbindung von Zubereitung 35 (5,32 g, 14,5 mmol, 33%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10 (br s, 1H), 6,25 (br s, 1H), 4,20–4,40 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,20–3,40 (m, 2H), 2,90–3,10 (m, 2H), 1,60–1,90 (zwei Multipletts, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,20 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 385 (MH₄⁺), 368 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₁₆H₂₅N₅O₅: C, 52,31; H, 6,86; N, 19,06. Gefunden: C, 51,95; H, 6,92; N, 18,94.

Zubereitung 36

3-Ethyl-1-[[[(2S)-1-methylpyrrolidinyl]methyl]-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxamid

[0185] HCl wurde 10 min lang bei 0°C durch eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 34 (2,52 g, 6,87 mmol) in EtOAc (100 ml) geparlt. Die Lösung wurde 90 min lang bei 0°C gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Nach der Zugabe von DCM (150 ml) und 10% Na₂CO₃ (150 ml) wurde die Mischung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt, was eine Rohversion von 3-Ethyl-4-nitro-1-[(2S)-pyrrolidinylmethyl]-1H-pyrazol-5-carboxamid (1,21 g, ~4,5 mmol) in Form eines viskosen gelben Öls ergab. Dieses wurde in DCM (100 ml) gelöst und mit 37% wässriger Formaldehydlösung (0,91 ml, 13,5 mmol) versetzt. Nach der Zugabe von NaBH(OAc)₃ (2,39 g, 11,3 mmol) wurde die Mischung 75 min lang bei 20°C gerührt. Nach der Zugabe von DCM (150 ml) und gesättigtem NaHCO₃ (150 ml) wurde die Mischung ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde weiter mit DCM (50 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 98 : 2–90 : 10) gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab (349 mg, 1,24 mmol, 18%); Schmp. 148–151°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (br s, 1H), 6,20 (br s, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,90 (q, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 2,00 (undeutliches Multiplett, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 282 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₁₂H₁₉N₅O₃ × 0,1H₂O: C, 50,91; H, 6,84; N, 24,74. Gefunden: C, 51,01; H, 6,82; N, 24,45.

Zubereitung 37

4-Amino-3-ethyl-1-[[[(2S)-1-methylpyrrolidinyl]methyl]-1H-pyrazol-5-carboxamid

[0186] Herstellung mit 83% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 36 unter Verwendung des Verfahrens zur Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 6.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,20 (dd, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,80 (br s, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,50 (q, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,60–1,80 (m, 4H), 1,20 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 252 (MH⁺).

Zubereitung 38

tert-Butyl-(2R)-2-[[[5-(aminocarbonyl)-3-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-1-yl]methyl]-1-pyrrolidincarboxylat und

Zubereitung 39

tert-Butyl-(2R)-2-[[[3-(aminocarbonyl)-5-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-1-yl]methyl]-1-pyrrolidincarboxylat

[0187] Herstellung aus 3-Ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxamid (hergestellt gemäß dem Verfahren in WO 9849166) und tert-Butyl-(2R)-2-[[[4-(methylphenyl)sulfonyl]oxy]methyl]-1-pyrrolidincarboxylat (hergestellt gemäß dem Verfahren in WO 9926944) unter Befolgung des Verfahrens zur Synthese der Titelverbindungen von Zubereitungen 34 und 35.

[0188] tert-Butyl-(2R)-2-[[[5-(aminocarbonyl)-3-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-1-yl]methyl]-1-pyrrolidincarboxylat wurde mit einer Ausbeute von 14% erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (br s, 1H), 6,10 (br s, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,70–2,00 (zwei Multipletts, 4H), 1,30 (s, 9H), 1,25 (t, 3H).

MS (ES⁺) m/z 390 (MNa⁺), 368 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₁₆H₂₅N₅O₅ × 0,25Et₂O × 0,25H₂O: C, 52,30; H, 7,23; N, 17,94. Gefunden: C, 52,49; H, 7,14; N, 17,60.

[0189] tert-Butyl-(2R)-2-[[[3-(aminocarbonyl)-5-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-1-yl]methyl]-1-pyrrolidincarboxylat wurde mit einer Ausbeute von 28% erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10 (br s, 1H), 6,60 (br s, 1H), 4,20–4,40 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,20–3,40 (m, 2H), 2,90–3,10 (m, 2H), 1,60–1,90 (zwei Multipletts, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,20 (t, 3H).

MS (ES⁺) m/z 390 (MNa⁺), 368 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₁₆H₂₅N₅O₅ × 0,2H₂O × 0,2EtOAc: C, 51,92; H, 7,00; N, 18,02. Gefunden: C, 51,60; H, 7,05; N, 18,10.

Zubereitung 40

5-Ethyl-4-nitro-1-[(2R)-pyrrolidinylmethyl]-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0190] HCl wurde 10 min lang bei 0°C durch eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 39 (4,03 g, 11,0 mmol) in EtOAc (150 ml) geperlt. Die Lösung wurde 60 min lang bei 0°C gerührt und dann im Vakuum eingengt. Nach der Zugabe von DCM (150 ml) und 10% Na₂CO₃ (150 ml) wurde die Mischung ausgeschüttelt. Nach der Abtrennung der wässrigen Phase wurde sie mit DCM (50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingengt, was die Titelverbindung in Form eines kristallinen Feststoffs ergab (1,78 g, 6,64 mmol, 61%); Schmp. 151–153°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (br s, 1H), 6,15 (br s, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,65–1,85 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,25 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 268 (MH⁺).

Zubereitung 41

5-Ethyl-1-[[[(2R)-1-methylpyrrolidinyl]methyl]-4-nitro-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0191] Eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 40 (1,78 g, 6,64 mmol) in DCM (75 ml) wurde mit Formaldehyd (37% wässrige Lösung, 1,60 ml, 19,8 mmol) versetzt und 15 min lang bei 20°C gerührt. Nach der Zugabe von NaBH(OAc)₃ (3,49 g, 16,5 mmol) wurde die Mischung weitere 4 h lang gerührt. Nach der Zugabe

von DCM (75 ml) und gesättigtem NaHCO_3 (100 ml) wurde die Mischung ausgeschüttelt. Nach der Abtrennung der wässrigen Phase wurde sie mit DCM (50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 96 : 4–90 : 10) gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines cremefarbenen Feststoffs ergab (1,35 g, 4,80 mmol, 73%); Schmp. 111–116°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,15 (br s, 1H), 6,30 (br s, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,00 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,25 (q, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,55–1,70 (m, 3H), 1,20 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 282 (MH^+).

Zubereitung 42

4-Amino-5-ethyl-1-[(2R)-1-methylpyrrolidinyl]methyl]-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0192] Herstellung mit 83% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 41 unter Verwendung des Verfahrens zur Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 6; Schmp. 130–133°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,60 (br s, 1H), 5,20 (br s, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,95 (br s, 2H), 3,85 (dd, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,60 (q, 2H), 2,20 (undeutliches Multiplett, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,60–1,90 (m, 4H), 1,20 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 252 (MH^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O} \times 0,2\text{H}_2\text{O}$: C, 56,54; H, 8,46; N, 27,47. Gefunden: C, 56,86; H, 8,42; N, 27,41.

Zubereitung 43

3-Ethyl-4-nitro-1-(3-pyridazinylmethyl)-1H-pyrazol-5-carboxamid und

Zubereitung 44

5-Ethyl-4-nitro-1-(3-pyridazinylmethyl)-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0193] Eine Mischung aus 3-Ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxamid (15,7 g, 85,6 mmol, hergestellt gemäß dem Verfahren in WO 9849166), 3-(Chlormethyl)pyridazin (11,0 g, 85,6 mmol, hergestellt gemäß dem Verfahren in WO 0023449) und Cäsiumcarbonat (27,8 g, 85,6 mmol) in N,N-Dimethylformamid (200 ml) wurde 18 h lang bei 20°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand zwischen DCM (200 ml) und 10% wässrigem Na_2CO_3 (100 ml) aufgetrennt. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Schicht wurde mit weiterem DCM (6 \times 50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (EtOAc/MeOH, 95 : 5–90 : 10) gereinigt, was die Titelverbindung von Zubereitung 43 ergab (Es sei bemerkt, dass die Regioisomere auf der Grundlage von KOE-Studien zugeordnet wurden.) (4,09 g, 14,8 mmol, 17%).

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,20 (d, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 2,85 (q, 2H), 1,20 (t, 3H).

MS (ES^+) m/z 299 (MNa^+), 277 (MH^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3$: C, 47,82; H, 4,38; N, 30,42. Gefunden: C, 47,71; H, 4,31; N, 30,24

und die Titelverbindung von Zubereitung 44 (8,00 g, 29,0 mmol, 34%):

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,20 (d, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,05 (q, 2H), 1,10 (t, 3H).

MS (ES^+) m/z 299 (MNa^+), 277 (MH^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3$: C, 47,82; H, 4,38; N, 30,42. Gefunden: C, 47,70; H, 4,31; N, 30,13.

Zubereitung 45

4-Amino-5-ethyl-1-(3-pyridazinylmethyl)-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0194] Die Titelverbindung wurde mit 34% Ausbeute in Form eines cremefarbenen Feststoffs aus der Titelverbindung von Zubereitung 44 unter Befolgung des Verfahrens zur Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 6 hergestellt; Schmp. 177–185°C.

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,20 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (br s, 1H), 7,00 (br s, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,28 (s, 1H), 2,60 (q, 2H), 0,90 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 264 (MNH_4^+), 247 (MH^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O} \times 0,16\text{H}_2\text{O}$: C, 53,38; H, 5,85; N, 34,08. Gefunden: C, 53,20; H, 5,78; N, 33,75.

Zubereitung 46

5-Ethyl-4-[[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-1-(3-pyridazinylmethyl)-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0195] Eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 9 (250 mg, 0,92 mmol) und N,N-Dimethylformamid (20 mg) in DCM (5 ml) wurde bei 0°C mit Oxalylchlorid (233 mg, 1,84 mmol) versetzt. Die Lösung wurde auf 20°C erwärmt, 3 h lang gerührt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde erneut in DCM (5 ml) gelöst und mit der Titelverbindung von Zubereitung 45 (253 mg, 0,92 mmol) und Pyridin (145 mg, 1,84 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 18 h lang bei 20°C gerührt. Nach der Zugabe von DCM (40 ml) und gesättigtem Na₂HCO₃ (30 ml) wurde die Mischung ausgeschüttelt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und mit DCM (2 × 10 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 99 : 1–90 : 10) gereinigt, was die Titelverbindung in Form von cremefarbenen Kristallen ergab (360 mg, 0,77 mmol, 81%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,20 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,70 (br s, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,40 (br s, 1H), 4,10 (d, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,90 (q, 2H), 2,40 (Nonett, 1H), 1,10 (t, 3H), 1,05 (d, 6H).

MS (TSP) m/z 518 (MNH₄⁺), 501 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₂₃H₂₈N₆O₅S × 1,5H₂O: C, 52,36; H, 5,92; N, 15,93. Gefunden: C, 52,48; H, 5,55; N, 15,74.

Zubereitung 47

4-Amino-3-ethyl-1-(3-pyridazinylmethyl)-1H-pyrazol-5-carboxamid

[0196] Die Titelverbindung wurde mit 41% Ausbeute in Form eines hellrosa Feststoffs aus der Titelverbindung von Zubereitung 43 unter Befolgung des Verfahrens zur Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 6 hergestellt; Schmp. 171–174°C.

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,10 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,55 (br s, 2H), 7,00 (d, 1H), 5,80 (s, 2H), 2,50 (q, 2H), 1,10 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 247 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₁₁H₁₄N₆O: C, 53,64; H, 5,73; N, 34,13. Gefunden: C, 53,53; H, 5,74; N, 33,87.

Zubereitung 48

3-Ethyl-4-[[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-1-(3-pyridazinylmethyl)-1H-pyrazol-5-carboxamid

[0197] Die Titelverbindung wurde mit 85% Ausbeute durch Umsetzen der Titelverbindung von Zubereitung 9 mit der Titelverbindung von Zubereitung 47 unter Befolgung desselben Verfahrens wie bei der Synthese der Titelverbindung von Zubereitung 46 hergestellt; Schmp. 196–200°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,50 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,70 (br s, 1H), 4,10 (d, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,80 (q, 2H), 2,30 (Nonett, 1H), 1,20 (t, 3H), 1,10 (d, 6H).

MS (ES⁺) m/z 523 (MNa⁺), 501 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₂₃H₂₈N₆O₅S × 1,15H₂O: C, 52,99; H, 5,86; N, 16,12. Gefunden: C, 52,74; H, 5,93; N, 16,14.

Zubereitung 49

5-Ethyl-4-[[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-1-(2-pyridinylmethyl)-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0198] Herstellung mit 57% Ausbeute durch Umsetzen der Titelverbindung von Zubereitung 9 mit 4-Amino-5-ethyl-1-(2-pyridinylmethyl)-1H-pyrazol-3-carboxamid (hergestellt gemäß dem Verfahren in WO 9954333) unter Befolgung desselben Verfahrens wie bei der Synthese der Titelverbindung von Zubereitung 7.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,20 (br s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,75 (br s, 1H), 5,50 (br s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,10 (d, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,85 (q, 2H), 2,40 (Nonett, 1H), 1,05 (undeutliches Multiplett, 3H), 1,05 (d, 6H).

MS (TSP) m/z 500 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₂₄H₂₉N₅O₅S × 0,25DCM × 0,6H₂O: C, 54,79; H, 5,82; N, 13,17. Gefunden: C, 54,68; H, 5,64; N, 13,10.

Zubereitung 50

3-Ethyl-1-[[[(2S)-1-methylpyrrolidinyl]methyl]-4-[[5-(methylsulfonyl)-2-propoxybenzoyl]amino]-1H-pyrazol-5-carboxamid

[0199] Herstellung in Form eines weißen Feststoffs mit 64% Ausbeute durch Umsetzen der Titelverbindung von Zubereitung 28 mit der Titelverbindung von Zubereitung 37 unter Befolgung desselben Verfahrens wie zur Synthese der Titelverbindung von Zubereitung 46 hergestellt; Schmp. 217–221°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,30 (br s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,60 (br s, 1H), 4,20–4,40 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,10 (undeutliches Multiplett, 1H), 2,75 (q, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,05 (undeutliches Multiplett, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,25 (t, 3H), 1,10 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 492 (MH⁺).

Hochauflösende MS m/z, berechnet für C₂₃H₃₄N₅O₅S: 492,2275; gefunden: 492, 2265 (MH⁺).

Zubereitung 51

1-(1-Benzhydryl-3-azetidinyl)-3-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxamid und

Zubereitung 52

1-(1-Benzhydryl-3-azetidinyl)-5-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0200] Eine Mischung aus 3-Ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxamid (4,64 g, 25,3 mmol, hergestellt gemäß dem Verfahren in WO 9849166) und Cäsiumcarbonat (8,24 g, 25,3 mmol) in MeCN (170 ml) wurde mit 1-Benzhydryl-3-azetidinylmethansulfonat (8,03 g, 25,3 mmol, hergestellt gemäß dem Verfahren in J. Org. Chem. 1991, 56, 6729–30) versetzt. Die Mischung wurde 2 h lang auf 75°C erwärmt und dann im Vakuum eingeeengt. Nach der Zugabe von Wasser (200 ml) und EtOAc (200 ml) wurde die Mischung ausgeschüttelt. Der unlösliche Feststoff am Übergang wurde abfiltriert und getrocknet, was die Titelverbindung von Zubereitung 52 ergab. Die beiden Schichten des Filtrats wurden getrennt, und die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit EtOAc (50 ml) verrieben und der gebildete Feststoff abfiltriert, mit heißem DCM/MeOH (90 : 10, 50 ml) gewaschen und getrocknet, was mehr der Titelverbindung von Zubereitung 52 ergab. Die Stammlösungen und Waschlösungen wurden vereinigt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 98 : 2–95 : 5) gereinigt, was die Titelverbindung von Zubereitung 51 sowie eine weitere geringe Menge der Titelverbindung von Zubereitung 52 ergab. Die Identität der Regioisomere wurde mit Hilfe von KOE-Studien bestätigt.

Gesamtausbeute der Titelverbindung von Zubereitung 51: 5,80 g, 14,3 mmol, 56%; Schmp. 178–180°C.

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,35 (br s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 7,40 (d, 4H), 7,20 (t, 4H), 7,15 (t, 2H), 4,90 (Quintett, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,50 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,85 (q, 2H), 1,20 (t, 3H).

Analyse, berechnet für C₂₂H₂₃N₅O₃ × 0,125H₂O: C, 64,80; H, 5,74; N, 17,18. Gefunden: C, 65,14; H, 5,70; N, 16,82.

Gesamtausbeute der Titelverbindung von Zubereitung 52: 2,90 g, 7,16 mmol, 28%; Schmp. 254–257°C.

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7,90 (br s, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,40 (d, 4H), 7,20 (t, 4H), 7,15 (t, 2H), 5,20 (Quintett, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,90 (q, 2H), 1,05 (t, 3H).

Analyse, berechnet für C₂₂H₂₃N₅O₃ × 0,25H₂O: C, 64,46; H, 5,78; N, 17,08. Gefunden: C, 64,57; H, 5,68; N, 16,77.

Zubereitung 53

5-Ethyl-1-(1-isopropyl-3-azetidinyl)-4-nitro-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0201] Eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 52 (2,92 g, 7,20 mmol) in DCM (80 ml) wurde bei 0°C mit 1-Chlorethylchlorformiat (1,03 g, 7,20 mmol) versetzt. Die Lösung wurde 30 min lang auf 20°C erwärmt und dann 1 h lang auf Rückfluss erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und mit DCM (80 ml) azeotrop destilliert. Der Rückstand wurde in MeOH (80 ml) gelöst und 45 min lang auf Rückfluss erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und erneut in THF (60 ml) gelöst. Nach Zugabe von Aceton (1,25 g, 21,6 mmol) und Et₃N (0,73 g, 7,22 mmol) wurde die Lösung 30 min lang bei 20°C gerührt. Nach der Zugabe von Na(OAc)₃BH (1,68 g, 7,92 mmol) und AcOH (0,23 ml) wurde die Mischung 1 h lang bei 20°C gerührt. Nach der Zugabe von weiterem Aceton (1,25 g) wurde die Mischung 18 h lang bei 20°C gerührt. Nach der Zugabe von gesättigtem NaHCO₃ (100 ml) und EtOAc (100 ml) wurde die Mischung ausgeschüttelt.

Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 95 : 5–90 : 10) gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines kristallinen Feststoffs ergab (1,14 g, 4,05 mmol, 56%); Schmp. 184–187°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,95 (br s, 1H), 5,75 (br s, 1H), 4,90 (Quintett, 1H), 3,80 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 2,95 (q, 2H), 2,50 (Heptett, 1H), 1,25 (t, 3H), 1,00 (d, 6H).

MS (TSP) m/z 282 (MH^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3 \times 0,01\text{Et}_2\text{O} \times 0,12\text{H}_2\text{O}$: C, 50,88; H, 6,86; N, 24,64. Gefunden: C, 51,26; H, 6,89; N, 24,30.

Zubereitung 54

4-Amino-5-ethyl-1-(1-isopropyl-3-azetidiny)-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0202] Herstellung mit 56% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 53 mithilfe desselben Verfahrens wie bei der Bildung der Titelverbindung von Zubereitung 6; Schmp. 195–200°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,60 (br s, 1H), 5,20 (br s, 1H), 4,75 (Quintett, 1H), 3,90 (br s, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,50 (q, 2H), 2,45 (Heptett, 1H), 1,10 (t, 3H), 0,95 (d, 6H).

MS (TSP) m/z 252 (MH^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O} \times 0,15\text{H}_2\text{O}$: C, 56,74; H, 8,45; N, 27,57. Gefunden: C, 56,97; H, 8,52; N, 27,24.

Zubereitung 55

4-[[2-Butoxy-5-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-5-ethyl-1-(1-isopropyl-3-azetidiny)-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0203] Herstellung mit 62% Ausbeute durch Umsetzen der Titelverbindung von Zubereitung 15 mit der Titelverbindung von Zubereitung 54 unter Befolgung desselben Verfahrens wie bei der Synthese der Titelverbindung von Zubereitung 7; Schmp. 198–201°C.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,00 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (br s, 1H), 5,00 (Quintett, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,70 (q, 2H), 1,80 (Quintett, 2H), 1,40 (Sextett, 2H), 1,10 (t, 3H), 0,95 (d, 6H), 0,90 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 506 (MH^+).

Hochauflösende MS m/z , berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: 506,2432; gefunden: 506,2424 (MH^+).

Zubereitung 56

3-Ethyl-1-(1-isopropyl-3-azetidiny)-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxamid

[0204] Herstellung mit 42% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 51 unter Verwendung des Verfahrens zur Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 53; Schmp. 153–156°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10 (br s, 1H), 6,05 (br s, 1H), 5,10 (Quintett, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 2,90 (q, 2H), 2,45 (Heptett, 1H), 1,25 (t, 3H), 0,95 (d, 6H).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3 \times 0,125\text{H}_2\text{O}$: C, 50,82; H, 6,84; N, 24,70. Gefunden: C, 51,05; H, 6,78; N, 24,44.

Zubereitung 57

4-Amino-3-ethyl-1-(1-isopropyl-3-azetidiny)-1H-pyrazol-5-carboxamid

[0205] Herstellung in Form eines hellrosa Feststoffs mit 69% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 56 unter Verwendung des Verfahrens zur Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 6; Schmp. 150–156°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,70 (Quintett, 1H), 3,80 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 2,90 (br s, 2H), 2,60 (q, 2H), 2,50 (Heptett, 1H), 1,25 (t, 3H), 1,00 (d, 6H).

MS (TSP) m/z 252 (MH^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O} \times 0,125\text{H}_2\text{O}$: C, 56,83; H, 8,45; N, 27,62. Gefunden: C, 57,01; H, 8,62; N, 27,37.

Zubereitung 58

3-Ethyl-4-[[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-1-(1-isopropyl-3-azetidiny)-1H-pyrazol-5-carboxamid

[0206] Herstellung mit 71% Ausbeute durch Umsetzen der Titelverbindung von Zubereitung 9 mit der Titelverbindung von Zubereitung 57 unter Befolgung desselben Verfahrens wie bei der Synthese der Titelverbindung von Zubereitung 7; Schmp. 185–189°C.

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,55 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (br s, 1H), 5,25 (Quintett, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,50 (q, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,15 (t, 3H), 1,00 (d, 6H), 0,90 (d, 6H).

MS (TSP) m/z 506 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₂₄H₃₅N₅O₅S × 0,4H₂O: C, 56,21; H, 7,04; N, 13,66. Gefunden: C, 56,01; H, 7,12; N, 13,89.

Zubereitung 59

3-Ethyl-4-[[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-1H-pyrazol-5-carboxamid

[0207] Herstellung in Form eines weißen Feststoffs mit 79% Ausbeute durch Umsetzen der Titelverbindung von Zubereitung 9 mit 4-Amino-3-ethyl-1H-pyrazol-5-carboxamid (hergestellt gemäß dem Verfahren in WO 9849166) unter Befolgung desselben Verfahrens wie bei der Synthese der Titelverbindung von Zubereitung 46; Schmp. 154–162°C.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,10 (d, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,80 (q, 2H), 2,30 (Nonett, 1H), 1,25 (t, 3H), 1,05 (d, 6H).

MS (ES⁺) m/z 431 (MNa⁺), 409 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₁₈H₂₄N₄O₅S × 0,94H₂O × 0,75CH₂Cl₂: C, 46,04; H, 5,64; N, 11,45. Gefunden: C, 46,39; H, 5,27; N, 11,36.

Zubereitung 60

tert-Butyl-4-(3-(aminocarbonyl)-5-ethyl-4-[[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-1-piperidincarboxylat

[0208] Eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 59 (1,50 g, 3,67 mmol) in N,N-Dimethylformamid (15 ml) wurde mit CsCO₃ (1,40 g, 4,41 mmol) versetzt und die Mischung 15 min lang bei 20°C gerührt. Nach der Zugabe von tert-Butyl-4-[(methylsulfonyl)oxy]-1-piperidincarboxylat (1,80 g, 6,61 mmol, hergestellt gemäß dem Verfahren in Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 1285–1290) wurde die Mischung 9 h lang auf 80°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingengt und anschließend zwischen EtOAc (50 ml) und H₂O (50 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum zu einem braunen Öl eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 98 : 2 bis 94 : 6) gereinigt, was die Titelverbindung ergab (583 mg, 0,98 mmol, 27%); Schmp. 134–141°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,10 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,60 (br s, 1H), 5,20 (br s, 1H), 4,30–4,20 (m, 3H), 4,10 (d, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,90 (q, 2H), 2,90 (undeutlich m, 1H), 2,40 (Nonett, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,20 (t, 3H), 1,05 (d, 6H).

MS (ES[–]) m/z 590 (M – H⁺).

Analyse, berechnet für C₂₈H₄₁N₅O₇S × 0,76H₂O: C, 55,55; H, 7,08; N, 11,57. Gefunden: C, 55,33; H, 7,01; N, 11,19.

Zubereitung 61

tert-Butyl-4-{3-ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-2-yl}-1-piperidincarboxylat

[0209] Herstellung in Form eines weißen Feststoffs mit 62% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 60 unter Befolgung des Verfahrens zur Herstellung der Titelverbindung von Beispiel 3.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,40 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,40–4,20 (m, 3H), 4,00 (d, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,05 (q, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,30 (Nonett, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,35 (t, 3H), 1,10 (d, 6H).

MS (ES⁺) m/z 596 (MNa⁺), 574 (MH⁺).

Analyse, berechnet für $C_{28}H_{39}N_5O_6S \times 0,8H_2O$: C, 57,18; H, 6,96; N, 11,91. Gefunden: C, 56,90; H, 6,91; N, 11,76.

Zubereitung 62

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-methylsulfonyl]phenyl]-2-(4-piperidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on

[0210] HCl wurde 15 min lang bei 0°C durch eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 61 (352 mg, 0,61 mmol) in DCM (10 ml) gepulvert. Die Reaktionsmischung wurde anschließend auf 20°C erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Die Mischung wurde im Vakuum eingedunstet und zwischen gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung (20 ml) und DCM (50 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und im Vakuum zu einem weißen Feststoff eingedunstet. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH/ NH_3 , 96 : 4 : 1 bis 92 : 8 : 1) gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab (160 mg, 0,34 mmol, 55%); Schmp. 263–265°C.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,30 (d, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,05 (q, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,30 (m, 3H), 1,95 (d, 2H), 1,40 (t, 3H), 1,10 (d, 6H).

MS (ES+) m/z 474 (MH^+).

Analyse, berechnet für $C_{23}H_{31}N_5O_4S \times 0,8H_2O$: C, 56,61; H, 6,73; N, 14,35. Gefunden: C, 56,53; H, 6,85; N, 13,96.

Zubereitung 63

5-Amino-2-ethoxynicotinsäure

[0211] Eine Lösung aus 2-Ethoxy-5-nitronicotinsäure (12,0 g, 56,6 mmol, hergestellt gemäß dem in WO 9954333 beschriebenen Verfahren) in einer Mischung aus EtOH (150 ml), H_2O (150 ml), $NaHCO_3$ (4,80 g, 57,0 mmol) und 10% Palladium auf Aktivkohle (1,0 g) wurde 6 h lang bei 60 psi und bei 60°C hydriert. Die Mischung wurde abgekühlt, filtriert und mit AcOH angesäuert. Die Mischung wurde im Vakuum eingedunstet und der Rückstand mit DCM/MeOH (95 : 5) verrieben, was die Titelverbindung in Form eines braunlila Feststoffs ergab (5,0 g, 27,5 mmol, 48%); Schmp. 260–262°C.

1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,30 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,10 (q, 2H), 1,20 (t, 3H).

MS (ES-) m/z 181 (MH^+).

Zubereitung 64

2-Ethoxy-5-(methylsulfonyl)nicotinsäure

[0212] Zu einer Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 63 (1,0 g, 5,50 mmol) in AcOH (5 ml) und H_2O (2 ml) wurde bei 0°C eine Lösung aus $NaNO_2$ (380 mg, 5,50 mmol) in H_2O (1 ml) zugetropft, wobei die Temperatur unter 5°C gehalten wurde. Nach 30 min bei 0°C wurden Methylsulfoxid (1,0 ml, 12,0 mmol) und $CuBr_2$ (50 mg, 0,22 mmol) zugesetzt und die Mischung 2 h lang auf 20°C erwärmt. Die Mischung wurde im Vakuum eingedunstet und zwischen EtOAc (30 ml) und H_2O (30 ml) aufgetrennt. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH/AcOH, 95 : 5 : 10 bis 90 : 10 : 10), gefolgt von Verreiben mit iPr_2O gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines orangen Feststoffs ergab (580 mg, 2,72 mmol, 50%); Schmp. 78–92°C.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 4,65 (q, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,50 (t, 3H).

MS (ES-) m/z 212 ($M - H^+$).

Analyse, berechnet für $C_9H_{11}NO_3S$: C, 50,69; H, 5,20; N, 6,57. Gefunden: C, 50,40; H, 5,08; N, 6,58.

Zubereitung 65

2-Ethoxy-5-(methylsulfonyl)nicotinsäure

[0213] Eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 64 (550 mg, 2,58 mmol) in DCM (15 ml) wurde bei 0°C mit mCPBA (1,80 g mit 50–55%, 5,20 mmol) versetzt und die Mischung 2 h lang bei 0°C gerührt und dann 1 h lang auf 20°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen DCM (50 ml) und 5% $Na_2S_2O_5$ -Lösung (50 ml) aufgetrennt, getrennt und die wässrige Phase mit DCM (2 \times 50 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit konzentrierter HCl auf pH 1 angesäuert und mit DCM (4 \times 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH/AcOH, 98 : 2 : 10 bis 92 : 8 : 10) gereinigt, was die Titelverbindung ergab (510

mg, 2,08 mmol, 81%); Schmp. 175–176°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (s, 2H), 4,75 (q, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,55 (t, 3H).

MS (ES $^-$) m/z 244 ($M - \text{H}^+$).

Analyse, berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$: C, 44,08; H, 4,52; N, 5,71. Gefunden: C, 44,40; H, 4,42; N, 5,43.

Zubereitung 66

tert-Butyl-(2S)-2-([5-(aminocarbonyl)-4-([2-ethoxy-5-(methylsulfonyl)-3-pyridinyl]carbonyl)amino]-3-ethyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-1-pyrrolidincarboxylat

[0214] Eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 34 (3,10 g, 8,45 mmol) in EtOH (100 ml) wurde mit 10% Palladium auf Aktivkohle (400 mg) versetzt und 4 h lang bei 60 psi und 20°C hydriert. Die Mischung wurde filtriert und im Vakuum eingeeengt, was tert-Butyl-(2S)-2-([4-amino-5-(aminocarbonyl)-3-ethyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-1-pyrrolidincarboxylat ergab (2,70 g, 8,00 mmol, 95%). Dies wurde roh im folgenden Schritt verwendet.

[0215] Eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 65 (250 mg, 1,02 mmol) in DCM (10 ml) und N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde bei –5°C mit Oxalylchlorid (0,21 ml, 2,40 mmol) versetzt. Die Lösung wurde 30 min lang bei –5°C gerührt und anschließend 3 h lang auf 20°C erwärmt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt und mit DCM (2 \times 50 ml) azeotrop destilliert. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen, mit tert-Butyl-(2S)-2-([4-amino-5-(aminocarbonyl)-3-ethyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-1-pyrrolidincarboxylat (400 mg, 1,18 mmol) und Pyridin (0,20 ml) versetzt und die Mischung 18 h lang bei 20°C gerührt. Die Mischung wurde mit DCM (50 ml) verdünnt und mit 2 M HCl (50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 99 : 1 bis 94 : 6) gereinigt, was die Titelverbindung ergab (385 mg, 0,68 mmol, 67%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,75 (br s, 0,5H), 9,20 (br s, 0,5H), 8,95 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,80 (br s, 0,5H), 7,40 (br s, 0,5H), 5,95 (br s, 1H), 4,75 (q, 2H), 4,40–4,50 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 1,70–2,00 (m, 4H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,20 (t, 3H).

MS (ES $^-$) m/z 563 ($M - \text{H}^+$).

Zubereitung 67

tert-Butyl-(2S)-2-([3-ethyl-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxy-3-pyridinyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-1-yl)methyl)-1-pyrrolidincarboxylat

[0216] Eine Mischung aus der Titelverbindung von Zubereitung 66 (380 mg, 0,67 mmol), Propanol (5 ml), Propylacetat (0,80 ml, 0,69 mmol) und KotBu (230 mg, 2,05 mmol) wurde 2,5 h lang auf Rückfluss erwärmt. Die Mischung wurde abgekühlt und zwischen EtOAc (50 ml) und H_2O (30 ml) mit festem CO_2 zur Neutralisierung aufgetrennt. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 99 : 1 bis 95 : 5) gereinigt, was die Titelverbindung ergab (330 mg, 0,59 mmol, 88%); Schmp. 98–104°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,30 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 4,70 (t, 3H), 4,70 (undeutlich m, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,00 (q, 2H), 2,00 (Sextett, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,40 (m, 12H), 1,15 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 561 (MH^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_6\text{S} \times 0,28\text{H}_2\text{O}$: C, 55,20; H, 6,51; N, 14,86. Gefunden: C, 55,22; H, 6,50; N, 14,56.

Zubereitung 68

3-Ethyl-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxy-3-pyridinyl]-1-[(2S)-pyrrolidinylmethyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on-Hydrochlorid

[0217] HCl wurde 25 min lang bei –5°C durch eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 67 (320 mg, 0,57 mmol) in EtOAc (20 ml) geperlt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt und mit Et_2O verrieben, was die Titelverbindung in Form eines Feststoffs ergab (220 mg, 0,43 mmol, 76%); Schmp. 246–248°C.

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,80 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 4,90 (dd, 1H), 4,80 (dd, 1H), 4,40 (t, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,85 (q, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,30 (t, 3H), 0,90 (t, 3H).

MS (ES $^-$) m/z 459 ($M - \text{H}^+$).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4\text{S} \times 0,5\text{H}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$: C, 49,85; H, 5,98; N, 16,61. Gefunden: C, 49,80; H, 5,90;

N, 16,47.

Zubereitung 69

3-Ethyl-4-[[5-(methylsulfonyl)-2-propoxybenzoyl]amino]-1H-pyrazol-5-carboxamid

[0218] Herstellung mit 68% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 28 und 4-Amino-3-ethyl-1H-pyrazol-5-carboxamid (hergestellt gemäß dem Verfahren in WO 9849166) unter Befolgung desselben Verfahrens wie bei der Synthese der Titelverbindung von Zubereitung 46; Schmp. 209–210°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,30 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,80 (q, 2H), 2,30 (br s, 3H), 2,00 (Sextett, 2H), 1,20 (t, 3H), 1,00 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 395 (MH⁺).

Zubereitung 70

3-Ethyl-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on

[0219] Herstellung in Form eines weißen Feststoffs mit 86% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 69 unter Befolgung des Verfahrens zur Bildung der Titelverbindung von Zubereitung 18, mit der Ausnahme, dass zum Verreiben des Rohstoffes heißes EtOH verwendet wurde; Schmp. 276–277°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,00 (q, 2H), 2,20 (br s, 2H), 2,00 (Sextett, 2H), 1,40 (t, 3H), 1,10 (t, 3H).

MS (ES⁺) m/z 399 (MNa⁺), 377 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₁₇H₂₀N₄O₄S: C, 54,24; H, 5,36; N, 14,88. Gefunden: C, 54,11; H, 5,35; N, 14,73.

Zubereitung 71

7-Chlor-3-ethyl-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin

[0220] Eine Suspension der Titelverbindung von Zubereitung 70 (8,0 g, 21,0 mmol) in POCl₃ (100 ml) wurde bei 20°C über einen Zeitraum von 5 min mit Dimethylanilin (5,6 ml, 44,1 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 65°C erwärmt und 2,5 h lang auf dieser Temperatur gehalten, was eine tief dunkelblaue Lösung ergab. Diese wurde abgekühlt, im Vakuum eingengt, in DCM (100 ml) gelöst und mit 2 M HCl (2 × 50 ml), H₂O (100 ml) und anschließend gesättigter NaHCO₃-Lösung (100 ml) gewaschen. Die DCM-Lösung wurde getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingengt, was die Titelverbindung in Form eines blaulilafarbenen Schaums ergab (7,2 g, 18,2 mmol, 87%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,10 (q, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,80 (Sextett, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,00 (t, 3H).

MS (ES[−]) m/z 393 (M − H⁺)

Zubereitung 72

3-Ethyl-7-methoxy-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin

[0221] Eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 71 (7,20 g, 18,2 mmol) in MeOH (200 ml) wurde mit KOtBu (6,0 g, 53,5 mmol) versetzt und die Mischung 2 h lang auf Rückfluss erwärmt und anschließend 18 h lang bei 20°C stehen gelassen. Die Mischung wurde im Vakuum eingengt und zwischen DCM (150 ml) und H₂O (100 ml) aufgetrennt, mit 2 M HCl und anschließend mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 99 : 1 bis 96 : 4) gereinigt und mit Et₂O kristallisiert, was die Titelverbindung ergab (5,3 g, 13,6 mmol, 75%); Schmp. 137–139°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,10 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,05 (t, 2H), 3,10 (q, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,80 (Sextett, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,00 (t, 3H).

MS (ES⁺) m/z 413 (MNa⁺), 391 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₁₈H₂₂N₄O₄S: C, 55,37; H, 5,68; N, 14,35. Gefunden: C, 55,15; H, 5,66; N, 14,31.

Zubereitung 73

5-(Chlorsulfonyl)-2-propoxybenzoesäure

[0222] Zu einer Mischung aus Chlorsulfonsäure (30 ml, 440 mmol) und Thionylchlorid (8,1 ml, 110 mmol) wurde bei -10°C über einen Zeitraum von 30 min eine Lösung aus 2-n-Propoxybenzoesäure (20 g, 111 mmol) in DCM (40 ml) zugetropft, wobei die Temperatur unter 0°C gehalten wurde. Die Mischung wurde langsam auf 20°C erwärmt und 18 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde vorsichtig auf zerkleinertes Eis (260 g) gegossen, wobei die Temperatur unter 0°C gehalten wurde. Die Eisaufschlammung wurde 20 min lang gerührt und der ausgefällte weiße Feststoff anschließend filtriert, mit H_2O (20 ml) gewaschen, in DCM (200 ml) gelöst, getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt, was die Titelverbindung in Form eines gelben Feststoffs ergab (31,2 g, 103 mmol, 92%); Schmp. $121\text{--}124^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,30 (t, 2H), 2,00 (Sextett, 2H), 1,10 (t, 3H). MS (TSP) m/z 296 (MNH_4^+)

Analyse, berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{SCl} \times 0,6\text{HCl} \times 0,2\text{H}_2\text{O}$: C, 39,49; H, 3,98. Gefunden: C, 39,42; H, 3,97.

Zubereitung 74

2-Propoxy-5-sulfinbenzoesäure

[0223] Eine Lösung aus NaHCO_3 (0,50 g, 6,00 mmol) und Na_2SO_3 (9,0 g, 72 mmol) in H_2O (60 ml) wurde bei 20°C portionsweise über einen Zeitraum von 1 h mit der Titelverbindung von Zubereitung 73 (10 g, 36 mmol) und NaHCO_3 (5,50 g, 65,5 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1,5 h lang gerührt und anschließend auf 0°C abgekühlt. Die Mischung wurde mit 6 N HCl auf pH 2 angesäuert und 18 h lang stehen gelassen. Die gebildeten Kristalle wurden filtriert, mit Eiswasser (5 ml) gewaschen und getrocknet, was die Titelverbindung ergab (6,5 g, 26,6 mmol, 74%).

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,00 (t, 2H), 1,70 (Sextett, 2H), 0,95 (t, 3H).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S} \times 0,2\text{H}_2\text{O}$: C, 48,46; H, 5,04. Gefunden: C, 48,39; H, 4,84.

Zubereitung 75

5-(Ethylsulfonyl)-2-propoxybenzoesäure

[0224] Eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 74 (3,1 g, 13 mmol) in EtOH (50 ml) und H_2O (50 ml) wurde portionsweise mit Na_2CO_3 (2,8 g, 26 mmol) versetzt. Nach der Zugabe von Ethyliodid (5,1 ml, 63 mmol) wurde die Mischung 5 h lang auf Rückfluss erwärmt. Die Mischung wurde abgekühlt und mit 2 N NaOH-Lösung (32 ml, 64 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 1 h lang auf Rückfluss erwärmt und 18 h lang bei 20°C gerührt. Die Mischung wurde zum Entfernen von EtOH im Vakuum eingeeengt, auf 0°C abgekühlt, mit 6 N HCl auf pH 2 angesäuert und der Niederschlag filtriert und getrocknet, was die Titelverbindung ergab (2,7 g, 9,9 mmol, 76%).

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,20 (q, 2H), 1,70 (Sextett, 2H), 1,05 (t, 3H), 0,95 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 290 (MNH_4^+), 273 (MH^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$: C, 52,93; H, 5,92. Gefunden: C, 52,74; H, 5,91.

Zubereitung 76

tert-Butyl-(2S)-2-[(5-(aminocarbonyl)-3-ethyl-4-[[5-(ethylsulfonyl)-2-propoxybenzoyl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)methyl]-1-pyrrolidincarboxylat

[0225] Herstellung als beiger Schaum mit 95% Ausbeute durch Umsetzen von tert-Butyl-(2S)-2-[[4-amino-5-(aminocarbonyl)-3-ethyl-1H-pyrazol-1-yl]methyl]-1-pyrrolidincarboxylat (beschrieben in der Synthese der Titelverbindung von Zubereitung 66) mit der Titelverbindung von Zubereitung 75 unter Befolgung des Verfahrens zur Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 7, mit der Ausnahme, dass das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 90 : 10) gereinigt wurde.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,50 (br s, 0,5H), 9,20 (br s, 0,5H), 8,75 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (br s, 0,5H), 7,60 (br s, 0,5H), 7,15 (d, 1H), 5,50 (br s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (q, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,95 (Sextett, 2H), 1,70–1,90 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,25 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 1,05 (t, 3H).

MS (ES $^-$) m/z 590 ($\text{M} - \text{H}^+$).

Hochauflösende MS m/z, berechnet für $C_{28}H_{41}N_5O_7S$: 614,2619; gefunden: 614,2629 (MNa^+)

Zubereitung 77

tert-Butyl-(2S)-2-((3-ethyl-5-[5-(ethylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-1-yl)methyl)-1-pyrrolidincarboxylat

[0226] Herstellung in Form eines weißen Feststoffs mit 61% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 76 unter Befolgung des Verfahrens zur Synthese der Titelverbindung von Beispiel 11; Schmp. 170–172°C. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,10 (br s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,80 (q, 2H), 1,70 (m, 6H), 1,25 (s, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,15 (s, 6H), 1,10 (t, 3H), 0,90 (t, 3H). MS (TSP) m/z 575 (MH^+).

Analyse, berechnet für $C_{28}H_{39}N_5O_6S$: C, 58,62; H, 6,85; N, 12,21. Gefunden: C, 58,36; H, 6,84; N, 12,19.

Zubereitung 78

3-Ethyl-5-[5-(ethylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1-[(2S)-pyrrolidinylmethyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on-Trifluoracetat

[0227] Eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 77 (145 mg, 0,25 mmol) in DCM (1 ml) wurde bei 20°C mit Trifluoressigsäure (1 ml) versetzt. Die Lösung wurde 3 h lang bei 20°C gerührt, im Vakuum eingeeengt und mit EtOAc (2 \times 5 ml) azeotrop destilliert, was die Titelverbindung in Form eines hellgelben Gummis ergab (150 mg, 0,25 mmol, ~100%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,25 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,40 (br s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,85 (dd, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,50 (q, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,15 (q, 2H), 2,95 (q, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,00 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,35 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,15 (t, 3H).

MS (ES^+) m/z 474 (MH^+).

Hochauflösende MS m/z, berechnet für $C_{23}H_{31}N_5O_4S$: 474,2170; gefunden: 474,2160 (MH^+).

Zubereitung 79

5-(Isopropylsulfonyl)-2-propoxybenzoesäure

[0228] Eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 74 (3,1 g, 13 mmol) in H_2O (50 ml) und Isopropanol (50 ml) wurde portionsweise mit Na_2CO_3 (13,8 g, 130 mmol) versetzt. Nach der Zugabe von Isopropyliodid (6,3 ml, 63 mmol) wurde die Mischung 18 h lang auf Rückfluss erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und mit 2 N NaOH (32 ml, 64 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 1 h lang auf Rückfluss erwärmt, auf 20°C abgekühlt und weitere 2 h gerührt. Die Mischung wurde zum Entfernen von Isopropanol im Vakuum eingeeengt, auf 0°C abgekühlt und mit 6 N HCl auf pH 1 eingestellt. Der ausgefällte Feststoff wurde filtriert und getrocknet, was die Titelverbindung ergab (2,6 g, 9,1 mmol, 70%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,15 (Septett, 1H), 1,95 (Sextett, 2H), 1,25 (d, 6H), 1,10 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 304 (MNH_4^+).

Analyse, berechnet für $C_{13}H_{18}O_5S \times 0,25H_2O$: C, 53,69; H, 6,41. Gefunden: C, 53,62; H, 6,19.

Zubereitung 80

tert-Butyl-(2S)-2-[(5-(aminocarbonyl)-3-ethyl-4-[[5-(isopropylsulfonyl)-2-propoxybenzoyl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)methyl]-1-pyrrolidincarboxylat

[0229] Herstellung in Form eines weißen Schaums mit 80% Ausbeute unter Befolgung des Verfahrens zur Herstellung der Titelverbindung von Zubereitung 76, aber unter Verwendung der Titelverbindung von Zubereitung 79 anstatt der Titelverbindung von Zubereitung 75.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,50 (br s, 0,5H), 9,20 (br s, 0,5H), 8,70 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (br s, 0,5H), 7,60 (br s, 0,5H), 7,15 (d, 1H), 5,50 (br s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,20 (Septett, 1H), 2,55 (m, 2H), 1,95 (Sextett, 2H), 1,70–2,00 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,30 (d, 6H), 1,20 (t, 3H), 1,05 (t, 3H).

MS (ES^-) m/z 604 ($M - H^+$).

Hochauflösende MS m/z, berechnet für $C_{29}H_{43}N_5O_7S$: 606,2956; gefunden: 606,2966 (MH^+).

Zubereitung 81

tert-Butyl-(2S)-2-((3-ethyl-5-[5-(isopropylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-1-yl)methyl)-1-pyrrolidincarboxylat

[0230] Herstellung in Form eines weißen Feststoffs mit 58% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 80 unter Befolgung des Verfahrens zur Synthese der Titelverbindung von Beispiel 11; Schmp. 141–143°C. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,10 (br s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,40 (Heptett, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,80 (q, 2H), 1,70 (m, 6H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,10 (m, 12H), 0,95 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 589 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₂₉H₄₁N₅O₆S: C, 59,26; H, 7,03; N, 11,92. Gefunden: C, 59,08; H, 7,07; N, 11,93.

Zubereitung 82

3-Ethyl-5-[5-(isopropylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1-[(2S)-pyrrolidinylmethyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on-Trifluoracetat

[0231] Herstellung in Form eines hellgelben Gummis mit ~100% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 81 unter Befolgung des Verfahrens zur Synthese der Titelverbindung von Beispiel 78.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,00 (br s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,40 (br s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,00 (dd, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,30 (Septett, 1H), 3,00 (q, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,00–2,20 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 1,40 (t, 3H), 1,35 (d, 6H), 1,20 (t, 3H).

MS (ES⁺) m/z 488 (MH⁺).

Hochauflösende MS m/z, berechnet für C₂₄H₃₃N₅O₄S: 488,2326; gefunden: 488,2319 (MH⁺).

Zubereitung 83

(3aS)Hexahydro[1,2,3]oxathiazol[3,4-a]pyridin-1,1-dioxid

[0232] Zu einer Suspension aus (2S)-Piperidinylmethanol-Hydrochlorid (500 mg, 3,30 mmol) in DCM (10 ml), Pyridin (1 ml) und Triethylamin (0,46 ml) wurde bei –70°C über einen Zeitraum von 5 min SO₂Cl₂ (0,27 ml, 3,36 mmol) zugetropft. Die Mischung wurde 30 min lang bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf 20°C erwärmt und 2 h lang gerührt. Nach der Zugabe von DCM (50 ml) wurde die Lösung mit 0,5 M HCl (3 × 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt, was die Titelverbindung in Form eines gelben Öls ergab (80 mg, 0,45 mmol, 14%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,45 (dd, 1H), 4,15 (dd, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,75 (dt, 1H), 1,90 (m, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,40 (m, 2H).

MS (ES⁺) m/z 178 (MH⁺).

Zubereitung 84

3-Ethyl-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1-[(2S)-piperidinylmethyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on

[0233] Eine Mischung aus der Titelverbindung von Zubereitung 72 (165 mg, 0,423 mmol), der Titelverbindung von Zubereitung 83 (75 mg, 0,423 mmol), K₂CO₃ (150 mg, 1,08 mmol) und N,N-Dimethylformamid (1 ml) wurde 4 h auf Rückfluss erwärmt, abgekühlt und anschließend 18 h lang bei 20°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt, mit 2 M HCl auf pH 1 angesäuert und mit DCM (2 × 50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt, was (2S)-2-((3-Ethyl-7-methoxy-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-1-yl)methyl)-1-piperidinsulfonsäure in Form eines hellgelben Öls ergab (280 mg). Nach der Zugabe von 6 M HCl (10 ml) wurde die Mischung 40 h lang bei 50°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, mit H₂O (50 ml) verdünnt und mit 0,880 NH₃-Lösung alkalisch gemacht. Diese wurde mit DCM (2 × 50 ml) extrahiert und die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt, was ein halbfestes Produkt ergab. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 96 : 4 bis 92 : 8) und Verreiben mit Et₂O gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab (60 mg, 0,13 mmol, 30%); Schmp. 207–208°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,65 (dd, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,10 (undeutlich m, 2H), 3,00 (q, 2H), 2,60 (t, 1H), 2,05 (Sextett, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,70 (m, 1H),

1,60 (m, 1H), 1,30–1,50 (m, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,20 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 474 (MH^+).

Analyse, berechnet für $C_{23}H_{31}N_5O_4S \times 0,25H_2O$: C, 57,78; H, 6,64; N, 14,65. Gefunden: C, 57,72; H, 6,56; N, 14,60.

Zubereitung 85

2-Butoxy-5-(methylsulfonyl)benzamid

[0234] Zu einer Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 15 (9,76 g, 35,8 mmol) in DCM (250 ml) und N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) wurde bei 0°C Oxalylchlorid (3,47 ml, 39,4 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde auf 20°C erwärmt, 6 h lang gerührt, im Vakuum eingeeengt und mit DCM (2 × 50 ml) azeotrop destilliert. Das gebildete Öl wurde in DCM (250 ml) gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit NH_3 (0,5 M in Dioxan, 179 ml, 89,5 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 20°C erwärmt und 18 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und zwischen DCM (300 ml) und H_2O (150 ml) aufgetrennt. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der gebildete beige Feststoff wurde mit Et_2O (50 ml) verrieben, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab (6,86 g, 25,3 mmol, 71%); Schmp. 146–150°C.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,20 (br s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,90 (Quintett, 2H), 1,55 (Sextett, 2H), 1,00 (t, 3H).

MS (ES^+) m/z 565 (M_2Na^+).

Analyse, berechnet für $C_{12}H_{17}HO_4S \times 0,3H_2O$: C, 52,08; H, 6,41; N, 5,06. Gefunden: C, 52,53; H, 6,12; N, 4,75.

Zubereitung 86

2-Butoxy-5-(methylsulfonyl)benzolcarbothioamid

[0235] Die Titelverbindung von Zubereitung 85 (2,66 g, 9,80 mmol) wurde in Toluol (50 ml) suspendiert und mit Lawesson-Reagenz (1,98 g, 4,90 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h auf 80°C erwärmt und anschließend 18 h lang bei 20°C stehen gelassen. Der ausgefällte Feststoff wurde filtriert und getrocknet, was die Titelverbindung in Form eines gelben Feststoffs ergab (1,81 g, 6,30 mmol, 64%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,90 (Quintett, 2H), 1,50 (Sextett, 2H), 1,00 (t, 3H).

MS (ES^-) m/z 286 ($M - H^+$).

Zubereitung 87

Methyl-2-butoxy-5-(methylsulfonyl)benzolcarbimidothioat-Hydroiodid

[0236] Eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 86 (1,81 g, 6,30 mmol) in Aceton (30 ml) wurde mit Iodmethan (0,47 ml, 7,60 mmol) versetzt. Die Lösung wurde 18 h lang bei 20°C gerührt und der ausgefällte Feststoff filtriert und getrocknet, was die Titelverbindung in Form eines rosa Feststoffs ergab (1,62 g, 3,78 mmol, 60%); Schmp. 194–198°C.

1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,15 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,70 (Quintett, 2H), 1,50 (Sextett, 2H), 0,90 (t, 3H).

MS (ES^+) m/z 302 (MH^+).

Analyse, berechnet für $C_{13}H_{19}NO_3S_2HI$: C, 36,37; H, 4,70; N, 3,26. Gefunden: C, 36,28; H, 4,62; N, 3,19.

Zubereitung 88

2-Butoxy-5-(methylsulfonyl)benzolcarboximidohydrazid-Hydroiodid

[0237] Eine Suspension der Titelverbindung von Zubereitung 87 (500 mg, 1,16 mmol) in THF (10 ml) wurde mit Hydrazinmonohydrat (0,057 ml, 1,16 mmol) versetzt und die Mischung 18 h lang bei 20°C gerührt. Der ausgefällte Feststoff wurde filtriert und getrocknet, was die Titelverbindung ergab (444 mg, 0,99 mmol, 85%); Schmp. 174–182°C.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,80 (Quintett, 2H), 1,50 (Sextett, 2H), 1,00 (t, 3H).

MS (ES^+) m/z 286 (MH^+).

Analyse, berechnet für $C_{12}H_{19}N_3O_3S \times HI \times 0,5THF$: C, 37,57; H, 5,40; N, 9,37. Gefunden: C, 37,30; H, 5,26;

N, 9,20.

Zubereitung 89

2-(Propionylamino)-4-pentensäure

[0238] Zu einer Lösung aus DL-2-Amino-4-pentensäure (14,6 g, 127 mmol) und K_2CO_3 (19,3 g, 140 mmol) in H_2O (100 ml) wurde bei 0°C Propionanhydrid (18,0 ml, 140 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde auf 20°C erwärmt und 18 h lang gerührt. Konzentrierte HCl wurde bis zum Erreichen von pH 1 zugegeben und die Mischung mit DCM (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Pentan (100 ml) verrieben, was die Titelverbindung in Form weißer Kristalle ergab (18,9 g, 110 mmol, 87%); Schmp. 96–98°C.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,25 (d, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,15 (d, 2H), 4,70 (q, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,30 (q, 2H), 1,15 (t, 3H).

MS (ES+) m/z 172 (MH^+).

Analyse, berechnet für $C_8H_{13}NO_3$: C, 56,13; H, 7,65; N, 8,18. Gefunden: C, 56,04; H, 7,56; N, 8,11.

Zubereitung 90

N-Methoxy-N-methyl-2-(propionylamino)-4-pentenamid

[0239] Eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 89 (12,74 g, 75,0 mmol) in THF (100 ml) und N-Methylmorpholin (18,2 ml, 165 mmol) wurde bei 20°C mit 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin (14,47 g, 82,0 mmol) versetzt. Nach 1 h hatte sich ein weißer Niederschlag gebildet. Nach der Zugabe von N,O-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (7,80 g, 80,0 mmol) wurde die Mischung 3 Tage lang bei 20°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und zwischen DCM (150 ml) und H_2O (50 ml) aufgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10% Na_2CO_3 -Lösung (50 ml) und 2 M HCl (50 ml) gewaschen. Die DCM-Lösung wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Ethylacetat) gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines gelben Öls ergab (12,3 g, 57,4 mmol, 77%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,10 (br s, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,10 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,20 (q, 2H), 1,15 (t, 3H).

MS (ES+) m/z 237 (MNa^+).

Hochauflösende MS m/z, berechnet für $C_{10}H_{18}N_2O_3Na$: 237,1210; gefunden: 237,1213 (MNa^+).

Zubereitung 91

N-(1-Formyl-3-butenyl)propanamid

[0240] Zu einer Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 90 (10,5 g, 49,0 mmol) in THF wurde unter N_2 bei –10°C 45 min lang $LiAlH_4$ (1 M in THF, 34,0 ml, 34,0 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde auf 20°C erwärmt und 3 h lang gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von $KHSO_4$ -Lösung (20 g in 150 ml H_2O) wurde die Mischung 10 min lang gerührt und dann zum Entfernen von THF im Vakuum eingeeengt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (2 × 100 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (1 : 1, Pentan/EtOAc) gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines gelben Öls ergab (3,30 g, 21,3 mmol, 43%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,60 (s, 1H), 6,00 (br s, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 4,60 (q, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,20 (q, 2H), 1,15 (t, 3H).

Zubereitung 92

N-{1-[Cyan(hydroxy)methyl]-3-butenyl}propanamid

[0241] Eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 91 (3,30 g, 21,3 mmol) in DCM (50 ml) und Et_3N (3,1 ml) wurde mit Acetoncyanhydrin (2,0 ml, 22 mmol) versetzt und die Mischung 18 h lang bei 20°C gerührt. Nach Zugabe von weiteren 0,5 ml Acetoncyanhydrin wurde die Mischung weitere 18 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Pentan/EtOAc, 60 : 40–40 : 60) gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines gelben Öls als 1 : 1-Mischung der Diastereoisomere ergab (2,35 g, 12,9 mmol, 61%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,90 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,20 (m, 2H), 4,70 (m, 0,5H), 4,55 (m, 0,5H), 4,20 (m,

0,5H), 4,00 (m, 0,5H), 2,20–2,50 (m, 4H), 1,20 (m, 3H).

MS (ES+) m/z 205 (MNa⁺).

Hochauflösende MS m/z, berechnet für C₉H₁₅N₂O₂: 183,1128; gefunden: 183,1134 (MH⁺).

Zubereitung 93

Ethyl-2-hydroxy-3-(propionylamino)-5-hexenoat

[0242] HCl wurde bis zur Sättigung bei –10°C durch eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 92 (2,35 g, 12,9 mmol) in EtOH (40 ml) gepulvert. Die Reaktionsmischung wurde auf 5°C erwärmt und der Behälter versiegelt und 18 h lang bei 5°C in einem Kühlschrank stengelassen. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingedunstet und nach der Zugabe von Eis (~100 g) wurde die Mischung auf 20°C erwärmt und 30 min lang gerührt. Die wässrige Phase wurde mit 10% Na₂CO₃-Lösung alkalisch gemacht und mit DCM (100 ml) extrahiert. Nach der Zugabe von 2 M HCl (50 ml) wurde das DCM-Extrakt 30 min lang gerührt. Die DCM-Schicht wurde abgetrennt, mit 10% Na₂CO₃-Lösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum zu einem Öl eingedunstet. Alle wässrigen Phasen wurden vereinigt (pH ~6) und mit DCM (4 × 40 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum zu einem Öl eingedunstet. Dieses wurde mit dem vorigen Öl vereinigt, was die Titelverbindung ergab (2,00 g, 8,7 mmol, 67%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,60–5,80 (m, 2H), 5,10 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,20 (m, 3H), 3,40 (br s, 0,5H), 3,20 (br s, 0,5H), 2,40 (q, 1H), 2,20 (m, 3H), 1,30 (m, 3H), 1,10 (m, 3H).

MS (ES–) m/z 228 (M – H⁺).

Hochauflösende MS m/z, berechnet für C₁₁H₂₀NO₄: 230,1387; gefunden: 230,1395 ((MH⁺)).

Zubereitung 94

Ethyl-2-oxo-3-(propionylamino)-5-hexenoat

[0243] Eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 93 (2,00 g, 8,73 mmol) in DCM (40 ml) wurde bei 20°C mit Dess-Martin-Periodinan (4,25 g, 10 mmol) versetzt. Nach 1,5 h wurden gesättigte Na₂S₂O₃-Lösung (50 ml) und gesättigte NaHCO₃-Lösung (50 ml) zugegeben und die Mischung 30 min lang gerührt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Pentan/EtOAc, 75 : 25–25 : 75) gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines hellgelben Öls ergab (1,30 g, 5,72 mmol, 65%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,00 (br s, 1H), 5,65 (tdd, 1H), 5,25 (q, 1H), 5,15 (dd, 1H), 5,10 (dd, 1H), 4,35 (q, 2H), 2,70 (dt, 1H), 2,50 (ddd, 1H), 2,25 (q, 2H), 1,35 (t, 3H), 1,15 (t, 3H).

MS (ES+) m/z 228 (MH⁺), 250 (MNa⁺).

Hochauflösende MS m/z, berechnet für C₁₁H₁₇NO₄Na: 250,1050; gefunden: 250,1057 (MNa⁺).

Zubereitung 95

N-(1-(3-(2-Butoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)-3-butenyl)propanamid

[0244] Die Titelverbindung von Zubereitung 94 (110 mg, 0,485 mmol), die Titelverbindung von Zubereitung 88 (200 mg, 0,484 mmol) und NaHCO₃ (100 mg, 1,2 mmol) wurden in EtOH (2 ml) vereinigt und 18 h auf Rückfluss erwärmt.

[0245] Nach der Zugabe von weiteren 100 mg NaHCO₃ wurde die Reaktionsmischung weitere 3 Tage auf Rückfluss erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und zwischen DCM (50 ml) und H₂O (10 ml) aufgetrennt. Der pH-Wert der wässrigen Phase wurde durch Zugabe von festem CO₂ von 9 auf 8 gesenkt und eine Extraktion mit DCM (20 ml) durchgeführt. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH/NH₃(aq), 98 : 2 : 10–94 : 6 : 10) gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines braunen Feststoffs ergab (90 mg, 0,20 mmol, 41%).

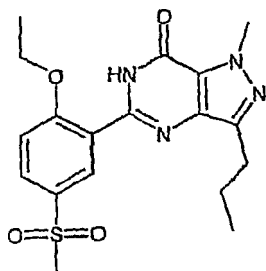
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,15 (br s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,20 (q, 1H), 5,10 (m, 2H), 4,40 (t, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,25 (q, 2H), 2,00 (Quintett, 2H), 1,60 (undeutlich m, 2H), 1,15 (t, 3H), 1,05 (t, 3H).

MS (ES+) m/z 471 (MNa⁺).

Synthese von Verbindungen der Formeln IA, IB und ID

Beispiel 1

5-[2-Ethoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



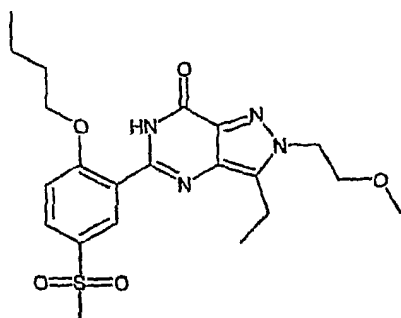
[0246] Eine Mischung aus der Titelverbindung von Zubereitung 2 (130 mg, 0,50 mmol), 4-Amino-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazol-5-carboxamid (90 mg, 0,50 mmol hergestellt gemäß dem Verfahren in EP463756), KHMDS (100 mg, 0,50 mmol) und Kalium-tert-butoxid (56 mg, 0,50 mmol) in 3-Methyl-3-pentanol (3 ml) wurde 3 h lang auf 120°C erwärmt. Die Mischung wurde abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc (10 ml) und Wasser (10 ml, mit 2 M HCl auf pH 5 eingestellt) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (EtOAc/MeOH, 95 : 5) gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines Feststoffs ergab (8 mg, 0,02 mmol, 4%); Schmp. 235–236°C.

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,15 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,20 (q, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 1,70 (Sextett, 2H), 1,30 (t, 3H), 0,90 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 391 (MH^+).

Beispiel 2

5-[2-Butoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0247] Eine Mischung aus der Titelverbindung von Zubereitung 7 (130 mg, 0,30 mmol) und Kalium-tert-butoxid (100 mg, 0,89 mmol) in Butanol (5 ml) wurde 18 h lang auf Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden EtOAc (20 ml) und Wasser (20 ml) zugegeben und die Mischung wurde ausgeschüttelt. Die Schichten wurden getrennt und die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (EtOAc/MeOH, 95 : 5) gereinigt und anschließend mit EtOAc verrieben, was die Titelverbindung in Form eines Feststoffs ergab (12 mg, 0,027 mmol, 9%); Schmp. 174–176°C.

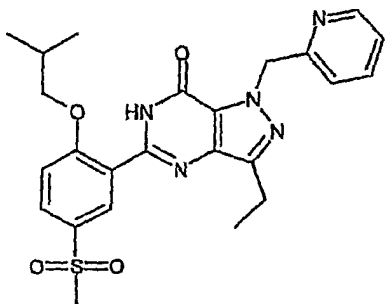
^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,90 (q, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,35 (Sextett, 2H), 1,20 (t, 3H), 0,85 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 449 (MH^+).

Hochauflösende MS m/z , berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: 449,1853; gefunden: 449,1861 (MH^+).

Beispiel 3

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(2-pyridinylmethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0248] Eine Mischung aus der Titelverbindung von Zubereitung 10 (410 mg, 0,82 mmol), KHMDS (490 mg, 2,46 mmol) und Isobutylacetat (190 mg, 1,64 mmol) in Isobutanol (6 ml) wurde 3 h lang auf Rückfluss erwärmt. Die trübe Lösung wurde abgekühlt und mit Essigsäure (148 mg, 2,46 mmol) versetzt. Nach der Zugabe von Toluol (100 ml) wurde die Lösung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in DCM (100 ml) und Wasser (100 ml) aufgenommen und die Mischung ausgeschüttelt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM (2 × 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 99 : 1–95 : 5) gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab (360 mg, 0,75 mmol, 91%); Schmp. 223–225°C.

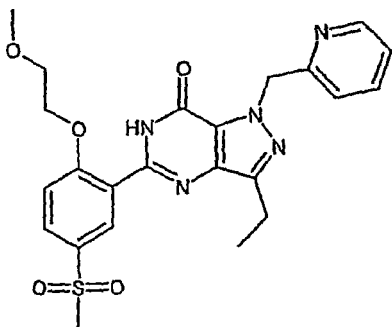
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,90 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,05 (d, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,00 (q, 2H), 2,35 (Nonett, 1H), 1,40 (t, 3H), 1,15 (d, 6H).

MS (ES^+) m/z 504 (MNa^+), 482 (MH^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \times 0,2\text{H}_2\text{O}$: C, 59,41; H, 5,69; N, 14,43. Gefunden: C, 59,38; H, 5,60; N, 14,41.

Beispiel 4

3-Ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(2-pyridinylmethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0249] Eine Mischung aus der Titelverbindung von Zubereitung 13 (210 mg, 0,42 mmol), KHMDS (251 mg, 1,26 mmol) und 2-Methoxyethylacetat (50 mg, 0,42 mmol) in 2-Methoxyethanol (10 ml) wurde 18 h lang auf Rückfluss erwärmt. Die Mischung wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Wasser (5 ml) gelöst. Der pH-Wert wurde mit 2 M HCl auf 7 eingestellt und der Niederschlag filtriert und getrocknet, was die Titelverbindung ergab (90 mg, 0,19 mmol, 43%); Schmp. 166–167°C.

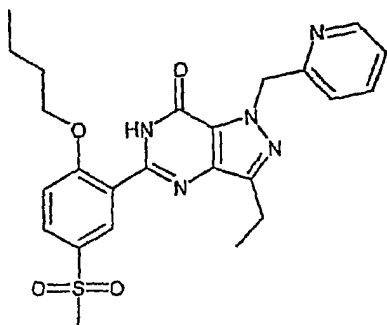
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11,10 (br s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,20 (zwei undeutliche Multipletts, 2H), 7,00 (d, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,45 (br m, 2H), 3,90 (br m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,05 (q, 2H), 1,40 (t, 3H).

MS (ES^+) m/z 484 (MH^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{S} \times 0,3\text{H}_2\text{O}$: C, 56,50; H, 5,28; N, 14,32. Gefunden: C, 56,47; H, 5,17; N, 14,25.

Beispiel 5

5-[2-Butoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-3-ethyl-1-(2-pyridinylmethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0250] Herstellung mit 76% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 16 durch Befolgung eines Verfahrens, das analog zu demjenigen ist, dass zur Synthese der Titelverbindung von Beispiel 4 verwendet wurde, aber unter Verwendung von Butanol als Lösungsmittel und Butylacetat als Kaliumhydroxidfänger; Schmp. 189–191°C.

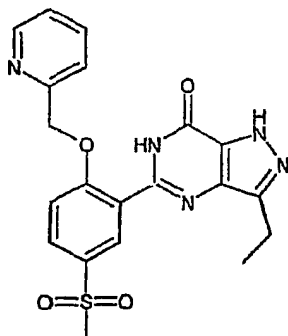
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,90 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,20 (zwei undeutliche Multipletts, 2H), 7,05 (d, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,35 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,05 (q, 2H), 2,00 (Quintett, 2H), 1,60 (Sextett, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,05 (t, 3H).

MS (ES+) m/z 482 (MH^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: C, 59,85; H, 5,65; N, 14,54. Gefunden: C, 59,70; H, 5,69; N, 14,29.

Beispiel 6

3-Ethyl-5-[5-(methylsulfonyl)-2-(2-pyridinylmethoxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0251] Eine Mischung aus der Titelverbindung von Zubereitung 19 (63 mg, 0,14 mmol), Kalium-tert-butoxid (48 mg, 0,42 mmol) und KHMDS (168 mg, 0,84 mmol) in tert-Butanol (5 ml) wurde 9 Tage lang auf Rückfluss erwärmt. Die Mischung wurde im Vakuum eingedunstet und in Wasser (5 ml) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wurde mit 2 M HCl auf 6 eingestellt und eine Extraktion mit EtOAc (2 × 50 ml) durchgeführt. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie ($\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$, 95 : 5 : 0,5) gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines Feststoffs ergab (3 mg, 0,007 mmol, 5%); Schmp. 283–286°C.

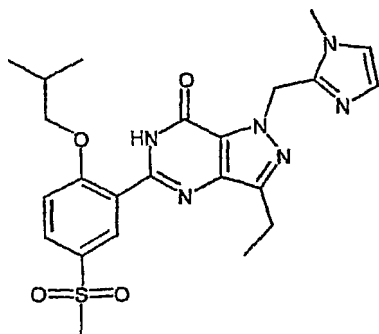
^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 13,70 (br s, 1H), 12,80 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,50 (zwei Multipletts, 2H), 7,30 (t, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 1,25 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 426 (MH^+).

Hochauflösende MS m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: 426,1231; gefunden: 426,1224 (MH^+).

Beispiel 7

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0252] Eine Mischung aus der Titelverbindung von Zubereitung 20 (120 mg, 0,24 mmol), Kalium-tert-butoxid (80 mg, 0,72 mmol) und Isobutylacetat (83 mg, 0,72 mmol) in Isobutanol (8 ml) wurde 10 h lang bei 100°C gerührt. Die Mischung wurde im Vakuum eingedunstet und in Wasser (8 ml) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wurde mit 2 M HCl auf 6 eingestellt und der Niederschlag filtriert und getrocknet, was die Titelverbindung ergab (85 mg, 0,18 mmol, 73%); Schmp. 253–254°C.

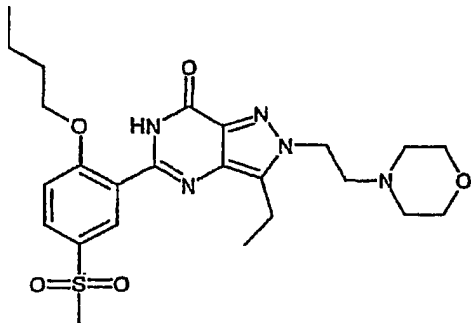
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,20 (br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,90 (d, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,75 (q, 2H), 1,95 (Nonett, 1H), 1,20 (t, 3H), 0,90 (d, 6H).

MS (TSP) m/z 485 (MH⁺).

Hochauflösende MS m/z, berechnet für C₂₃H₂₉N₆O₄S: 485,1966; gefunden: 4485,1980 (MH⁺).

Beispiel 8

5-[2-Butoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-3-ethyl-2-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0253] Herstellung mit 67% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 24 unter Befolgung des Verfahrens zur Synthese der Titelverbindung von Beispiel 5; Schmp. 235–238°C.

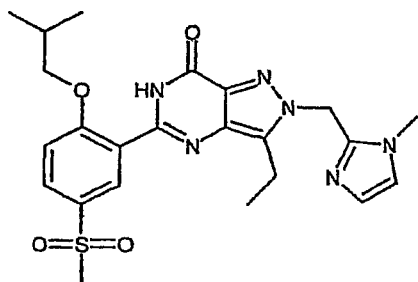
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11,65 (br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,95 (q, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,40 (m, 4H), 1,65 (Quintett, 2H), 1,35 (Sextett, 2H), 1,25 (t, 3H), 0,80 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 504 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₂₄H₃₃N₅O₅S × 0,75H₂O: C, 55,74; H, 6,72; N, 13,54. Gefunden: C, 55,72; H, 6,53; N, 13,28.

Beispiel 9

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0254] Herstellung mit 62% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 25 unter Befolgung des Verfahrens zur Synthese der Titelverbindung von Beispiel 7; Schmp. 253–254°C.

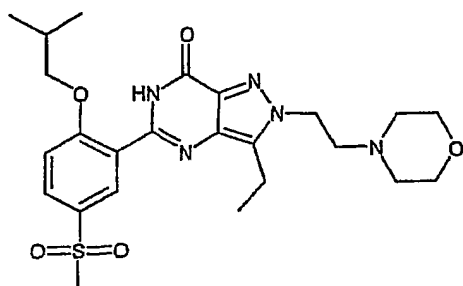
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,90 (d, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,00 (q, 2H), 1,95 (Nonett, 1H), 1,20 (t, 3H), 0,85 (d, 6H).

MS (TSP) m/z 485 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₂₃H₂₈N₆O₄S × 0,75H₂O: C, 55,46; H, 5,97; N, 16,88. Gefunden: C, 55,40; H, 5,94; N, 16,70.

Beispiel 10

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0255] Herstellung mit 72% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 26 unter Befolgung des Verfahrens zur Synthese der Titelverbindung von Beispiel 7; Schmp. 268–273°C.

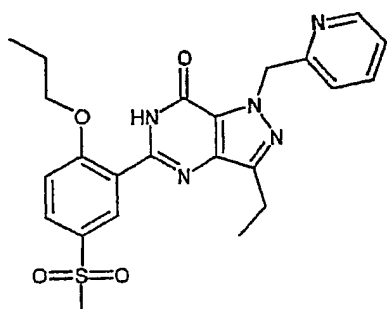
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,90 (d, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 2,90 (q, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,40 (m, 4H), 1,95 (Nonett, 1H), 1,25 (t, 3H), 0,90 (d, 6H).

MS (TSP) m/z 504 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₂₄H₃₃N₅O₅S × 0,5H₂O: C, 56,23; H, 6,69; N, 13,66. Gefunden: C, 56,49; H, 6,74; N, 13,28.

Beispiel 11

3-Ethyl-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1-(2-pyridinylmethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0256] Herstellung mit 40% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 29 durch Befolgung eines Ver-

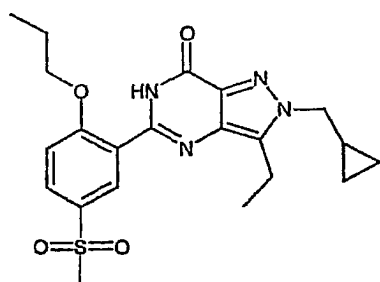
fahrens, das analog demjenigen ist, dass zur Synthese der Titelverbindung von Beispiel 4 verwendet wurde, aber unter Verwendung von Propanol als Lösungsmittel und Propylacetat als Kaliumhydroxidfänger; Schmp. 209–211°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,90 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,20 (zwei undeutliche Multipletts, 2H), 7,05 (d, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,05 (q, 2H), 2,05 (Sextett, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,20 (t, 3H).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: C, 59,08; H, 5,39; N, 14,98. Gefunden: C, 58,80; H 5,35; N, 14,88.

Beispiel 12

2-(Cyclopropylmethyl)-3-ethyl-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0257] Herstellung mit 32% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 33 unter Befolgung des Verfahrens zur Synthese der Titelverbindung von Beispiel 11; Schmp. 233–234°C.

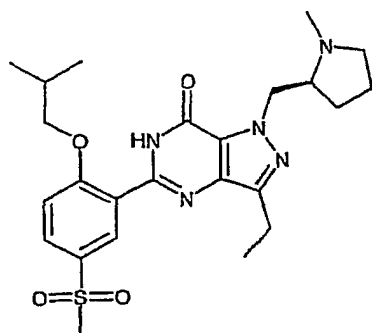
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,55 (br s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,20 (d, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,10 (q, 2H), 2,05 (Sextett, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (undeutliches Multiplett, 1H), 1,15 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 0,65 (m, 2H), 0,50 (m, 2H).

MS (TSP) m/z 431 (MH^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 58,58; H, 6,09; N, 13,01. Gefunden: C, 58,25; H, 6,08; N, 12,81.

Beispiel 13

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-[(2S)-1-methylpyrrolidinyl]methyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0258] 3-Ethyl-4-[[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-1-[(2S)-1-methylpyrrolidinyl]methyl]-1H-pyrazol-5-carboxamid wurde durch Umsetzen der Titelverbindung von Zubereitung 9 mit der Titelverbindung von Zubereitung 37 unter Verwendung desselben Verfahrens wie bei der Synthese der Titelverbindung von Zubereitung 7 hergestellt. Das Zwischenprodukt wurde teilweise durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 95 : 5–93 : 7) gereinigt und anschließend unter Befolgung des Verfahrens zur Herstellung der Titelverbindung von Beispiel 3 zur Titelverbindung cyclisiert (22% Ausbeute in zwei Schritten); Schmp. 190–194°C.

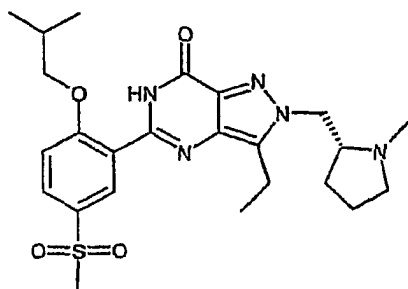
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,80 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,70 (dd, 1H), 4,50 (dd, 1H), 4,10 (d, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,10 (undeutliches Multiplett, 1H), 3,00 (q, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,40 (undeutliches Multiplett, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,70–1,80 (m, 4H), 1,40 (t, 3H), 1,20 (d, 6H).

MS (TSP) m/z 488 (MH^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \times 0,4\text{H}_2\text{O}$: C, 58,26; H, 6,89; N, 14,15. Gefunden: C, 58,53; H, 6,83; N, 14,27.

Beispiel 14

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-[[2R)-1-methylpyrrolidinyl]methyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0259] 5-Ethyl-4-[[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-1-[[2R)-1-methylpyrrolidinyl]methyl]-1H-pyrazol-3-carboxamid wurde durch Umsetzen der Titelverbindung von Zubereitung 9 mit der Titelverbindung von Zubereitung 42 unter Verwendung desselben Verfahrens wie bei der Synthese der Titelverbindung von Zubereitung 7 hergestellt. Das Zwischenprodukt wurde teilweise durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 93 : 7) gereinigt und anschließend unter Befolgung des Verfahrens zur Herstellung der Titelverbindung von Beispiel 3 zur Titelverbindung cyclisiert (12% Ausbeute in zwei Schritten); Schmp. 178–180°C.

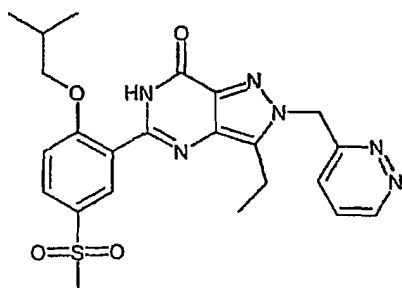
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,45 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,10 (undeutliches Multiplett, 4H), 2,30 (undeutliches Multiplett, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,60–1,80 (m, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,10 (d, 6H).

MS (TSP) m/z 488 (MH^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \times 0,4\text{H}_2\text{O}$: C, 58,26; H, 6,89; N, 14,15. Gefunden: C, 58,60; H, 6,80; N, 14,32.

Beispiel 15

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(3-pyridazinylmethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0260] Herstellung in Form eines weißen Feststoffs mit 54% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 46 unter Befolgung des Verfahrens zur Synthese der Titelverbindung von Beispiel 3; Schmp. 244–247°C.

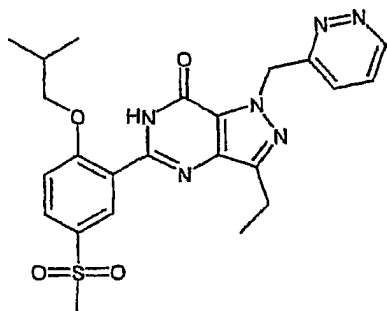
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,60 (br s, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,05 (d, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,10 (undeutliches Multiplett, 2H), 2,35 (Nonett, 1H), 1,30 (t, 3H), 1,15 (d, 6H).

MS (ES^+) m/z 505 (MNa^+), 483 (MH^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{S} \times 0,05\text{H}_2\text{O}$: C, 57,14; H, 5,44; N, 17,38. Gefunden: C, 56,82; H, 5,38; N, 17,14.

Beispiel 16

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(3-pyridazinylmethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



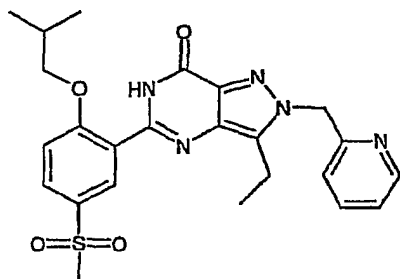
[0261] Herstellung in Form eines weißen Feststoffs mit 71% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 48 unter Befolgung des Verfahrens zur Synthese der Titelverbindung von Beispiel 3; Schmp. 231–234°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,00 (br s, 1H), 9,10 (d, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,25 (undeutliches Multiplett, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,10 (d, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,00 (q, 2H), 2,35 (Nonett, 1H), 1,40 (t, 3H), 1,15 (d, 6H).

MS (ES+) m/z 505 (MNa^+), 483 (MH^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: C, 57,24; H, 5,43; N, 17,42. Gefunden: C, 56,99; H, 5,29; N, 17,25.

Beispiel 17

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(2-pyridinylmethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0262] Herstellung mit 15% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 49 unter Befolgung des Verfahrens zur Synthese der Titelverbindung von Beispiel 3 mit der Ausnahme, dass die Reaktionsmischung 7 Tage auf Rückfluss erwärmt wurde; Schmp. 235–238°C.

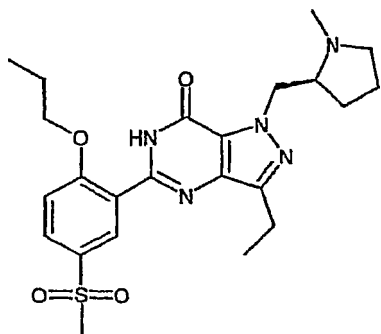
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,60 (br s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,20 (undeutliches Multipletts, 2H), 7,10 (d, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,05 (d, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,05 (q, 2H), 2,35 (Nonett, 1H), 1,30 (t, 3H), 1,15 (d, 6H).

MS (ES+) m/z 504 (MNa^+), 482 (MH^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \times 0,06\text{DCM}$: C, 59,14; H, 5,58; N, 14,37. Gefunden: C, 59,37; H, 5,62; N, 14,28.

Beispiel 18

3-Ethyl-1-[[[(2S)-1-methylpyrrolidinyl]methyl]-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0263] Eine Mischung aus der Titelverbindung von Zubereitung 50 (149 mg, 0,30 mmol), Kalium-tert-butoxid (102 mg, 9,1 mmol) und Propylacetat (31 mg, 0,30 mmol) in Propanol (4 ml) wurde 4 h lang auf Rückfluss erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt, in Wasser (10 ml) gelöst, durch Zugabe von festem CO₂ neutralisiert und anschließend mit DCM (2 × 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Et₂O (3 ml) verrieben, filtriert und getrocknet, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab (67 mg, 0,14 mmol, 47%); Schmp. 211–215°C; [α]_D²⁵ –21 (c 1,66, MeOH).

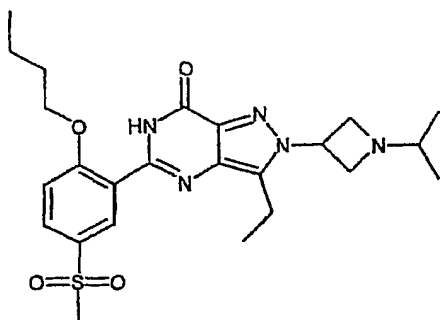
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,80 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,70 (dd, 1H), 4,50 (dd, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,10 (undeutliches Multiplett, 1H), 3,00 (q, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,05 (Sextett, 2H), 1,80 (m, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,40 (t, 3H), 1,15 (t, 3H).

MS (ES⁺) m/z 496 (MNa⁺), 474 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₂₃H₃₁N₅O₄S: C, 58,33; H, 6,60; N, 14,79. Gefunden: C, 58,10; H, 6,57; N, 14,63.

Beispiel 19

5-[2-Butoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-3-ethyl-2-(1-isopropyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0264] Eine Mischung aus der Titelverbindung von Zubereitung 55 (150 mg, 0,30 mmol), Kalium-tert-butoxid (130 mg, 1,16 mmol) und Butylacetat (103 mg, 0,89 mmol) in Butanol (8 ml) wurde 18 h lang auf 100°C und anschließend 4 h lang auf 120°C erwärmt. Die Mischung wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Wasser (5 ml) gelöst. Der pH-Wert wurde mit 2 M HCl auf 7 eingestellt und anschließend eine Extraktion mit EtOAc (2 × 15 ml) durchgeführt. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Et₂O (10 ml) verrieben, filtriert und getrocknet, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab (100 mg, 0,21 mmol, 68%); Schmp. 209–213°C.

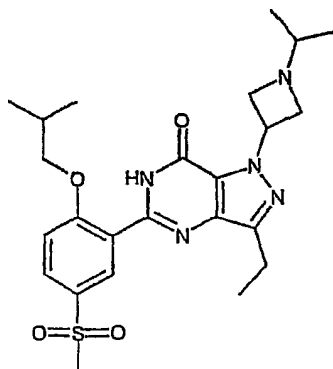
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,20 (Quintett, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,20 (undeutliches Multiplett, 1H), 2,90 (q, 2H), 1,70 (Quintett, 2H), 1,40 (Sextett, 2H), 1,20 (t, 3H), 0,90 (d, 6H), 0,85 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 488 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₂₄H₃₃N₅O₄S × 0,3H₂O: C, 58,47; H, 6,87; N, 14,20. Gefunden: C, 58,36; H, 6,83; N, 13,98.

Beispiel 20

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(1-isopropyl-3-azetidinyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0265] Herstellung in Form eines weißen Feststoffs mit 75% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 58 unter Befolgung des Verfahrens zur Synthese der Titelverbindung von Zubereitung 3 mit der Ausnahme, dass die Reinigung durch Verreiben mit Et₂O erfolgte; Schmp. 206–209°C.

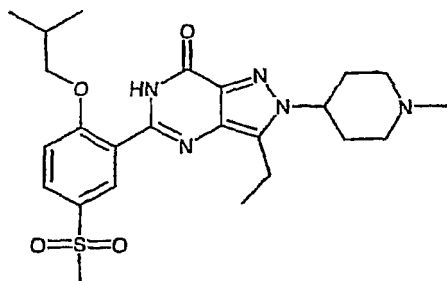
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,80 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,75 (Quintett, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,00 (q, 2H), 2,60 (Septett, 1H), 2,30 (Nonett, 1H), 1,40 (t, 3H), 1,15 (d, 6H), 1,00 (d, 6H).

MS (TSP) m/z 488 (MH⁺).

Analyse, berechnet für C₂₄H₃₃N₅O₄S × 0,125H₂O: C, 58,84; H, 6,84; N, 14,30. Gefunden: C, 58,71; H, 6,85; N, 14,16.

Beispiel 21

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(1-methyl-4-piperidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0266] Eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 62 (50 mg, 0,11 mmol) in DCM (5 ml) wurde mit Formaldehyd (30 µl einer 37% wässrigen Lösung, 0,36 mmol) versetzt und die Lösung 15 min lang bei 20°C gerührt. Nach der Zugabe von NaBH(OAc)₃ (70 mg, 0,33 mmol) wurde die Mischung eine weitere Stunde lang gerührt. Die Mischung wurde zwischen DCM (5 ml) und gesättigter NaHCO₃-Lösung (5 ml) aufgetrennt und die organische Phase getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingedunstet, was ein klares Öl ergab. Dieses wurde aus EtOAc umkristallisiert, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab (19 mg, 0,039 mmol, 35%); Schmp. 292–295°C.

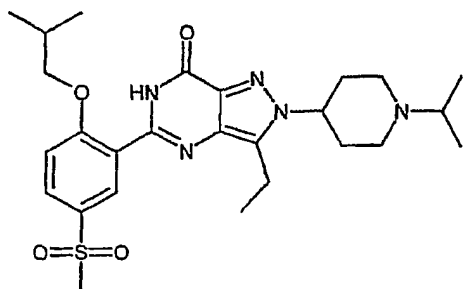
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,40 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 2,55 (q, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,15 (t, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,40 (t, 3H), 1,10 (d, 6H).

MS (ES⁺) m/z 488 (MH⁺).

Hochauflösende MS m/z, berechnet für C₂₄H₃₄N₅O₄S: 488,2326; gefunden: 488,2306 (MH⁺).

Beispiel 22

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(1-isopropyl-4-piperidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0267] Herstellung in Form eines weißen Feststoffs mit 26% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 62 unter Befolgung desselben Verfahrens wie bei der Herstellung der Titelverbindung von Beispiel 21, mit der Ausnahme, dass anstatt Formaldehyd Aceton verwendet wurde und dass die Reaktionsmischung 2 Tage lang bei 20°C gerührt wurde; Schmp. 273–275°C.

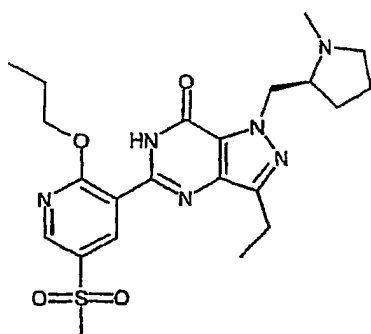
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,40 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 2,80 (Septett, 1H), 2,45 (q, 2H), 2,30 (m, 3H), 1,90 (d, 2H), 1,35 (t, 3H), 1,10 (d, 6H), 1,00 (d, 6H).

MS (ES⁺) m/z 538 (MNa^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \times 0,8\text{H}_2\text{O} \times 0,4\text{Et}_2\text{O}$: C, 59,23; H, 7,67; N, 12,51. Gefunden: C, 59,38; H, 7,32; N, 12,74.

Beispiel 23

3-Ethyl-1-[[[(2S)-1-methylpyrrolidinyl]methyl]-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxy-3-pyridinyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0268] Herstellung aus der Titelverbindung von Zubereitung 68 unter Verwendung desselben Verfahrens wie bei der Herstellung der Titelverbindung von Beispiel 21 aus der Titelverbindung von Zubereitung 62, mit der Ausnahme, dass das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 97 : 3 bis 92 : 8) gereinigt wurde; Schmp. 182–183°C; $[\alpha]_D^{25}$ –20 (c 1,66, MeOH). Es sei bemerkt, dass Pyridylsulfone, die in den Schutzzumfang dieses Patents fallen, durch ein analoges Verfahren hergestellt werden können.

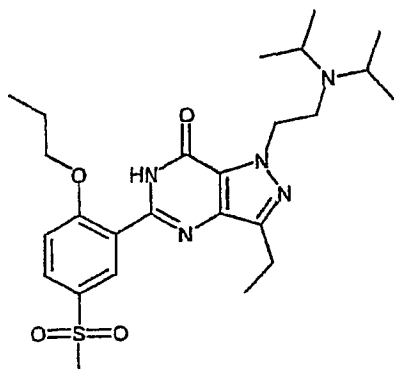
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,30 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 4,70 (dd, 1H), 4,65 (t, 2H), 4,50 (dd, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 3,00 (q, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,00 (Sextett, 2H), 1,70–1,80 (m, 4H), 1,40 (t, 3H), 1,15 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 475 (MH^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4\text{S} \times 0,1\text{H}_2\text{O}$: C, 55,47; H, 6,39; N, 17,64. Gefunden: C, 55,18; H, 6,36; N, 17,38.

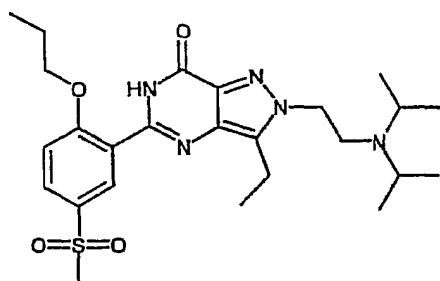
Beispiel 24

1-[2-(Diisopropylamino)ethyl]-3-ethyl-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



Beispiel 25

2-[2-(Diisopropylamino)ethyl]-3-ethyl-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0269] Eine Mischung aus der Titelverbindung von Zubereitung 72 (300 mg, 0,77 mmol), 2-Chlorethyl-diisopropylamin-Hydrochlorid (160 mg, 0,80 mmol) und K_2CO_3 (400 mg, 2,9 mmol) in N,N-Dimethylformamid (3 ml) wurde 18 h lang bei 20°C gerührt. Die Mischung wurde zwischen EtOAc (50 ml) und H_2O (50 ml) aufgetrennt und die organische Phase erneut mit H_2O (50 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum eingengt, was eine Mischung aus N-(2-(3-Ethyl-7-methoxy-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-1-yl)ethyl)-N-isopropyl-2-propanamin und N-(2-(3-Ethyl-7-methoxy-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-2H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-2-yl)ethyl)-N-isopropyl-2-propanamin in einem Verhältnis von ungefähr 5 : 1 ergab.

[0270] Diese Regioisomermischung wurde mit 6 M HCl (10 ml) versetzt und die Reaktionsmischung 16 h lang bei 65°C und anschließend 2 Tage lang bei 20°C gerührt. Die Mischung wurde mit H_2O (50 ml) verdünnt, mit $NaHCO_3$ neutralisiert und mit DCM (2×50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum eingengt. Die Produktmischung wurde durch Säulenchromatographie (EtOAc) getrennt, was 1-[2-(Diisopropylamino)ethyl]-3-ethyl-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on (oberer Fleck, 160 mg, 0,32 mmol, 41%) und 2-[2-(Diisopropylamino)ethyl]-3-ethyl-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on (unterer Fleck, 10 mg, 0,02 mmol, 3%) ergab. Die Zuordnung der Regioisomere erfolgte auf der Grundlage von Versuchen.

Beispiel 24: Schmp. 188–190°C.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,70 (br s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,60 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,00 (m, 4H), 2,90 (t, 2H), 2,05 (Sextett, 2H), 1,40 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 0,95 (d, 12H).

MS (ES⁻) m/z 502 (M - H⁺).

Analyse, berechnet für $C_{25}H_{37}N_5O_4S$: C, 59,61; H, 7,40; N, 13,91. Gefunden: C, 59,53; H, 7,43; N, 13,89.

Beispiel 25: Schmp. 194–195°C.

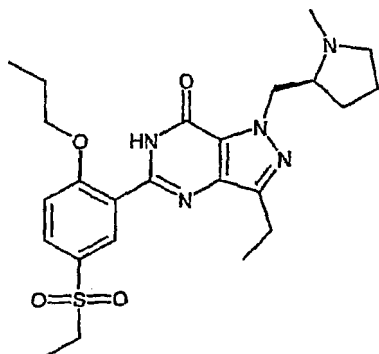
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,50 (br s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 3,05 (undeutlich m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,00 (Sextett, 2H), 1,40 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 0,95 (d, 12H).

MS (ES⁻) m/z 502 (M - H⁺).

Analyse, berechnet für $C_{25}H_{37}N_5O_4S$: C, 59,61; H, 7,40; N, 13,91. Gefunden: C, 59,23; H 7,36; N, 13,73.

Beispiel 26

3-Ethyl-5-[5-(ethylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1-[[[(2S)-1-methylpyrrolidinyl]methyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0271] Die Titelverbindung von Zubereitung 78 (147 mg, 0,25 mmol) in THF (5 ml) wurde mit Formaldehyd (37% wässrige Lösung, 0,3 ml, 4,2 mmol) und Et_3N (0,08 ml, 0,6 mmol) versetzt und 15 min lang bei 20°C gerührt. Nach der Zugabe von $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (192 mg, 0,9 mmol) und AcOH (0,01 ml) wurde die Mischung 18 h lang bei 20°C gerührt. Nach der Zugabe von H_2O (5 ml) und EtOAc (10 ml) wurde die Mischung mit NaHCO_3 alkalisch gemacht. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (MgSO_4), filtriert, eingeeengt und mit Et_2O verrieben, was die Titelverbindung ergab (36 mg, 0,074 mmol, 30%).

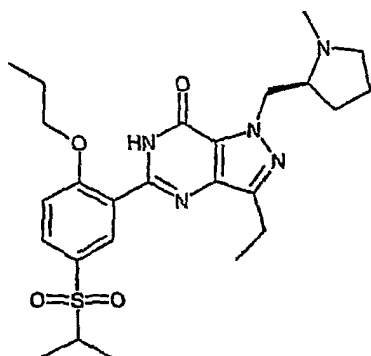
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,80 (br s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,70 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,15 (q, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,95 (q, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,00 (Sextett, 2H), 1,80 (m, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,35 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,15 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 488 (MH^+).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \times 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 58,58; H, 6,86; N, 14,23. Gefunden: C 58,53; H, 6,80; N, 13,89.

Beispiel 27

3-Ethyl-5-[5-(isopropylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1-[[[(2S)-1-methylpyrrolidinyl]methyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0272] Herstellung in Form eines weißen Feststoffs mit 30% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 82 unter Befolgung des Verfahrens zur Herstellung der Titelverbindung von Beispiel 26.

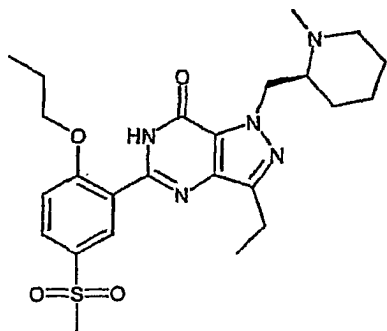
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,80 (br s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,70 (dd, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,25 (Septett, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,95 (q, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,00 (Sextett, 2H), 1,80 (m, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,35 (t, 3H), 1,30 (d, 6H), 1,15 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 502 (MH^+).

Hochauflösende MS m/z , berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: 502,2483; gefunden: 502,2483 (MH^+).

Beispiel 28

3-Ethyl-1-[[[(2S)-1-methylpiperidinyl]methyl]-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



[0273] Herstellung in Form eines weißen Feststoffs mit 13% Ausbeute aus der Titelverbindung von Zubereitung 84 unter Befolgung des Verfahrens zur Herstellung der Titelverbindung von Beispiel 26, mit der Ausnahme, dass das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH/NH_{3(aq)}, 98 : 2 : 10 bis 92 : 8 : 10) und Verreiben mit Et₂O gereinigt wurde.

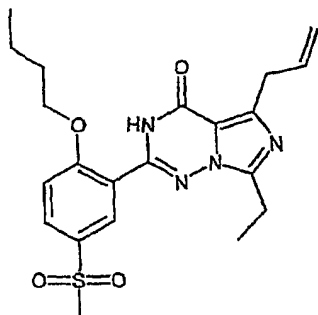
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,05 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,90 (dd, 1H), 4,50 (dd, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,00 (q, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,05 (Sextett, 2H), 1,50–1,70 (m, 4H), 1,40 (t, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,20 (t, 3H).

MS (TSP) m/z 488 (MH⁺).

Hochauflösende MS m/z, berechnet für C₂₄H₃₃N₅O₄S: 488,2326; gefunden: 488,2320 (MH⁺).

Beispiel 29

5-Allyl-2-[2-butoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-7-ethylimidazol[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



[0274] Eine Lösung der Titelverbindung von Zubereitung 95 (90 mg, 0,20 mmol) in 1,2-Dichlorethan (2 ml) wurde mit POCl₃ (0,15 ml, 1,6 mmol) versetzt und die Mischung 30 min lang auf Rückfluss erwärmt. Nach Abkühlen sowie Zugabe von DCM (40 ml) und 5% Na₂CO₃-Lösung (10 ml) wurde die Mischung gründlich ausgeschüttelt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Pentan/EtOAc, 60 : 40–25 : 75) gereinigt und mit Et₂O kristallisiert, was die Titelverbindung ergab (50 mg, 0,12 mmol, 60%); Schmp. 192–194°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,70 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,10 (ddt, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,10 (d, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,80 (d, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,05 (undeutlich m, 2H), 2,00 (Quintett, 2H), 1,60 (Sextett, 2H), 1,40 (t, 3H), 1,05 (t, 3H).

MS (ES⁻) m/z 429 (M – H⁺).

Analyse, berechnet für C₂₁H₂₆N₄O₄S: C, 58,59; H, 6,09; N, 13,01. Gefunden: C, 58,37; H 6,04; N, 12,91.

Biologische Wirkung

[0275] Tabelle 1 veranschaulicht die Hemmwirkung einer Reihe von erfindungsgemäßen Verbindungen bei cGMP PDE5 in vitro.

TABELLE 1

Beispiel	IC ₅₀ (nM)
1	5,6
2	6,5
3	1,5
5	3,5
7	1,7
8	10,0
9	3,95
10	7,6
11	1,4
12	1,0
13	6,3
14	8,3
15	7,3
16	9,8
17	4,8
18	5,4
19	6,6
20	13,7
21	12,5
22	13,4
24	6,7
25	5,4

26	18,3
28	3,6
29	6,7

IN-VITRO-Metabolismus Daten

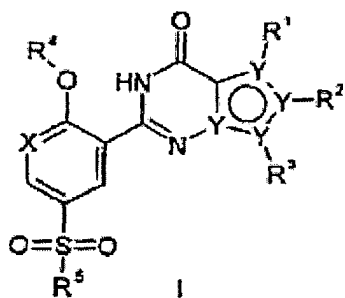
[0276] Die HLM-Halbwertszeiten für Beispiel 1 und 12 der vorliegenden Erfindung gehen aus Tabelle 2 hervor.

TABELLE 2

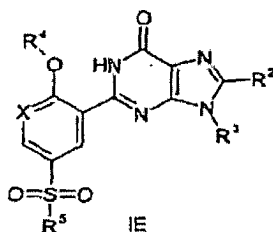
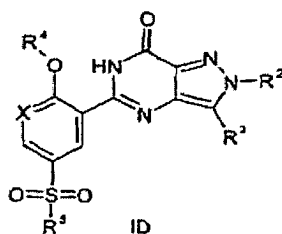
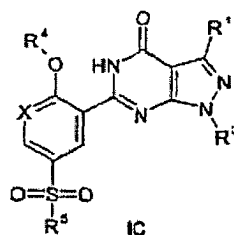
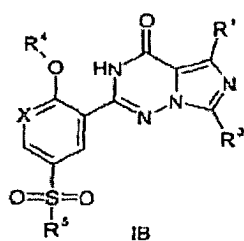
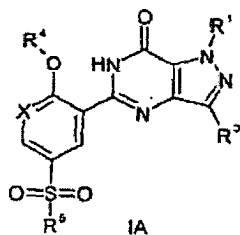
Beispiel	HLM $t_{1/2}$ (min)
1	67
12	>120

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel I:



oder ein pharmazeutisch oder tiermedizinisch unbedenkliches Salz und/oder Solvat davon, das ausgewählt ist aus den Formeln IA, IB, IC, ID und IE:



Worin:

X CH oder N darstellt;

R¹, R² und R³, sofern vorhanden und an Stickstoff gebunden, unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, Het, C₁-C₆-Alkyl-Het, Aryl oder C₁-C₆-Alkylaryl darstellen;

R¹, R² und R³, sofern vorhanden und an Kohlenstoff gebunden, unabhängig voneinander H, Halogen, Cyano, Nitro, OR⁶, OC(O)R⁶, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, NR⁶C(O)NR⁷R⁸, NR⁶C(O)OR⁶, OC(O)NR⁷R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹, C₁-C₆-Alkyl, Het, C₁-C₆-Alkyl-Het, Aryl oder C₁-C₆-Alkylaryl darstellen;

worin R¹ und R², sofern vorhanden, optional über eine C-C-, C-N- oder C-O-Bindung miteinander verbunden sein können;

worin R² und R³, sofern vorhanden, optional über eine C-C-, C-N- oder C-O-Bindung miteinander verbunden sein können;

R⁴ H, C₁-C₆-Alkyl, Het, C₁-C₆-Alkyl-Het, Aryl oder C₁-C₆-Alkylaryl darstellt;

R⁵ C₁-C₆-Alkyl, Het, C₁-C₆-Alkyl-Het, Aryl oder C₁-C₆-Alkylaryl darstellt;

worin, wenn R¹, R² und R³, sofern vorhanden, oder R⁴ oder R⁵ eine C₁-C₆-Alkyl-, Het-, C₁-C₆-Alkyl-Het-, Aryl- und C₁-C₆-Alkylarylgruppe sind, eine solche C₁-C₆-Alkyl-, Het-, C₁-C₆-Alkyl-Het-, Aryl- und C₁-C₆-Alkylarylgruppe optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR⁶, OC(O)R⁶, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, NR⁶C(O)NR⁷R⁸, NR⁶C(O)OR⁶, OC(O)NR⁷R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹, C₁-C₆-Alkyl, Het, C₁-C₆-Alkyl-Het, Aryl oder C₁-C₆-Alkylaryl, substituiert und/oder terminiert ist, wobei die letzten fünf Substituentengruppen alle optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷, substituiert und/oder terminiert sind;

R⁶ H, C₁-C₆-Alkyl, Het, C₁-C₆-Alkyl-Het, Aryl oder C₁-C₆-Alkylaryl darstellt, wobei die letzten fünf Substituentengruppen alle optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷, substituiert und/oder terminiert sind;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, Het, C₁-C₆-Alkyl-Het, Aryl oder C₁-C₆-Alkylaryl darstellen, wobei die letzten fünf Substituentengruppen alle optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷, substituiert und/oder terminiert sind;

oder

R⁷ und R⁸ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden

können, der optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{17} , substituiert und/oder terminiert ist;

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander H, $C(O)R^6$, SO_2R^{11} , C_1 - C_6 -Alkyl, Het, C_1 - C_6 -Alkyl-Het, Aryl oder C_1 - C_6 -Alkylaryl darstellen, wobei die letzten fünf Substituentengruppen alle optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{17} , substituiert und/oder terminiert sind;

oder

R^9 und R^{10} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden können, der optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{17} , substituiert und/oder terminiert ist;

R^{11} C_1 - C_6 -Alkyl, Het, C_1 - C_6 -Alkyl-Het, Aryl oder C_1 - C_6 -Alkylaryl darstellt, wobei die letzten fünf Substituentengruppen alle optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{17} , substituiert und/oder terminiert sind;

R^{12} H oder C_1 - C_6 -Alkyl darstellt;

R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander H oder C_1 - C_6 -Alkyl darstellen;

oder

R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden können;

R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander H, $C(O)R^{12}$, SO_2R^{17} , oder C_1 - C_6 -Alkyl darstellen;

oder

R^{15} und R^{16} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden können;

R^{17} C_1 - C_6 -Alkyl darstellt;

Het eine optional substituierte heterocyclische Gruppe mit vier bis zwölf Gliedern darstellt, die ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel und Mischungen davon enthält, mit der Maßgabe, dass wenn R^5 Het ist, Het über C an das Schwefelatom der SO_2 -Gruppe in der allgemeinen Formel I gebunden ist, und

mit der Maßgabe, dass R^3 in der Formel IE nicht H darstellt, sofern X CH ist;

mit der Maßgabe, dass, sofern X N ist, R^5 in den Formeln 1A oder 1D nicht C_1 - C_6 -Alkyl, das optional mit einem oder mehreren der Substituenten, ausgewählt aus Halogen, OR^{17} , $NR^{12}R^{17}$ oder $NR^{17}C(O)R^{17}$, substituiert und/oder terminiert ist, darstellt.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin:

X CH oder N darstellt;

R^1 , R^2 und R^3 , sofern vorhanden, unabhängig voneinander C_1 - C_6 -Alkyl, Het, C_1 - C_6 -Alkyl-Het, Aryl oder C_1 - C_6 -Alkylaryl darstellen, die optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, OR^6 , $C(O)OR^6$ und NR^9R^{10} , substituiert und/oder terminiert sind;

R^4 C_1 - C_6 -Alkyl, Het, C_1 - C_6 -Alkyl-Het, Aryl oder C_1 - C_6 -Alkylaryl darstellt, die optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen und OR^6 , substituiert und/oder terminiert sind;

R^5 C_1 - C_6 -Alkyl, Het, C_1 - C_6 -Alkyl-Het, Aryl oder C_1 - C_6 -Alkylaryl darstellt, worin besagte Gruppen alle optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, OR^6 , $C(O)OR^6$ und NR^9R^{10} , substituiert und/oder terminiert sind;

worin R^6 , R^9 und R^{10} wie in Anspruch 1 definiert sind;

mit der Maßgabe, dass wenn R^5 Het ist, Het über C an das Schwefelatom der SO_2 -Gruppe in der allgemeinen Formel I gebunden ist; und

mit der Maßgabe, dass R^3 in der Formel IE nicht H darstellt, sofern X CH ist; und

mit der Maßgabe, dass, sofern X N ist, R^5 in den Formeln 1A oder 1D nicht C_1 - C_6 -Alkyl, das optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, OR^{17} , $NR^{12}R^{17}$ oder $NR^{17}C(O)R^{17}$, substituiert und/oder terminiert ist, darstellt.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, worin:

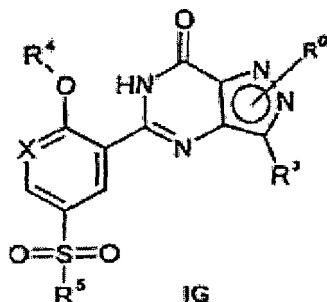
X CH darstellt;

R^1 , R^2 und R^3 , sofern vorhanden, unabhängig voneinander C_1 - C_6 -Alkyl, Het oder C_1 - C_6 -Alkyl-Het darstellen, die optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus OR^6 , C_1 - C_6 -Alkyl und NR^9R^{10} , substituiert und/oder terminiert sind;

R^4 C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl-Het, die optional mit OR^6 substituiert und/oder terminiert sind, darstellt;

R^5 C_1 - C_6 -Alkyl, das optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, OR^6 , $C(O)OR^6$ und NR^9R^{10} , substituiert und/oder terminiert ist, darstellt;
 worin R^6 , R^9 und R^{10} wie in Anspruch 1 definiert sind;
 mit der Maßgabe, dass, sofern X N ist, R^5 in den Formeln 1A oder 1D nicht C_1 - C_6 -Alkyl, das optional mit einem oder mehreren der Substituenten, ausgewählt aus Halogen, OR^{17} , $NR^{12}R^{17}$ oder $NR^{17}C(O)R^{17}$, substituiert und/oder terminiert ist, darstellt.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 und mit der allgemeinen Formel IG, worin:



worin:

X CH oder N darstellt;

R^6 R^1 oder R^2 ist;

R^1 , R^2 und R^3 , sofern vorhanden, unabhängig voneinander C_1 - C_6 -Alkyl, Het oder C_1 - C_6 -Alkyl-Het darstellen, die optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus OR^6 , C_1 - C_6 -Alkyl und NR^9R^{10} , substituiert und/oder terminiert sind;

R^4 C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl-Het, die optional mit OR^6 substituiert und/oder terminiert sind, darstellt;

R^5 C_1 - C_6 -Alkyl, das optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, OR^6 , $C(O)OR^6$ und NR^9R^{10} , substituiert und/oder terminiert ist, darstellt;

worin R^6 , R^9 und R^{10} wie in Anspruch 1 definiert sind

mit der Maßgabe, dass, sofern X N ist, R^5 nicht C_1 - C_6 -Alkyl, das optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, OR^{17} , $NR^{12}R^{17}$ oder $NR^{17}C(O)R^{17}$, substituiert und/oder terminiert ist, darstellt.

5. Verbindungen nach Anspruch 4, worin:

X CH darstellt;

R^6 R^1 ist und C_1 - C_3 -Alkyl oder C_1 - C_3 -Alkyl-Het darstellt, worin die C_1 - C_3 -Alkylgruppe optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, OR^6 , $C(O)OR^6$ und NR^9R^{10} , substituiert und/oder terminiert ist, und worin die C_1 - C_3 -Alkyl-Het-Gruppe optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, OR^6 , $C(O)OR^6$ und NR^9R^{10} , substituiert und/oder terminiert ist;

R^3 C_1 - C_6 -Alkyl, das optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen und OR^6 , substituiert oder terminiert ist, darstellt;

R^4 C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkyl-Het, die optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen und OR^6 , substituiert und/oder terminiert sind, darstellt;

R^5 C_1 - C_6 -Alkyl, das optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen und OR^6 , substituiert und/oder terminiert ist, darstellt;

und R^6 , R^9 und R^{10} wie in Anspruch 4 definiert sind.

6. Verbindungen nach Anspruch 4 oder 5, worin:

X CH darstellt;

R^6 R^1 darstellt, das Methyl, Ethyl oder C_1 - C_3 -Alkyl-Het darstellt, worin die C_1 - C_3 -Alkyl-Het-Gruppe optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, OR^6 , $C(O)OR^6$ und NR^9R^{10} , substituiert und/oder terminiert ist;

R^3 C_2 - C_4 -Alkyl darstellt;

R^4 C_2 - C_4 -Alkyl, das optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen und OR^6 , substituiert und/oder terminiert ist, darstellt;

R^5 C_1 - C_4 -Alkyl darstellt;

worin R^6 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander aus Methyl- oder Ethylgruppen ausgewählt sind.

7. Verbindungen nach Anspruch 4, worin:

X CH darstellt;

R^6 R^2 darstellt und C_1 - C_6 -Alkyl, Het oder C_1 - C_3 -Alkyl-Het ist, worin die C_1 - C_6 -Alkyl-, Het- oder C_1 - C_3 -Al-

kyl-Het-Gruppe optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, C₁-C₆-Alkyl, OR⁶, C(O)OR⁶ und NR⁹R¹⁰, substituiert und/oder terminiert ist, und worin sofern R² C₁-C₆-Alkyl darstellt, besagte Alkylgruppe geradkettig, verzweigt oder ganz oder teilweise cyclisch sein kann;
 R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl, das optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen und OR⁶, substituiert und/oder terminiert ist, darstellen;
 worin R⁶, R⁹ und R¹⁰ wie in Anspruch 4 definiert sind.

8. Verbindungen nach Anspruch 4 oder 7, worin:

X CH darstellt;

R⁶ R² darstellt und C₁-C₅-Alkyl, Het oder Alkyl-Het ist, worin die Het-Gruppe des Het oder Alkyl-Het eine über C gebundene Het-Gruppe ist, die optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, C₁-C₆-Alkyl, OR⁶, C(O)OR⁶ und NR⁹R¹⁰, substituiert und/oder terminiert ist;

R³ C₂-C₄-Alkyl darstellt;

R⁴ C₂-C₄-Alkyl darstellt;

R⁵ C₁-C₄-Alkyl darstellt;

worin R⁶, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander aus Methyl- oder Ethylgruppen ausgewählt sind.

9. Verbindungen nach Anspruch 4, worin:

X CH ist;

sofern R⁶ R¹ ist, R⁶ C₁-C₃-Alkyl darstellt, oder R⁶ C₁-C₆-Alkyl-Het darstellt;

oder

sofern R⁶ R² ist, R⁶ C₁-C₆-Alkyl-Het, Het oder C₁-C₅-Alkyl darstellt, worin Het über C gebunden ist;

R³ C₁-C₆-Alkyl ist;

R⁴ C₁-C₆-Alkyl ist;

R⁵ C₁-C₃-Alkyl ist.

10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, ausgewählt aus:

5-[2-Ethoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-[2-Butoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(2-pyridinylmethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-[2-Butoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-3-ethyl-1-(2-pyridinylmethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-[2-Butoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-3-ethyl-2-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;

3-Ethyl-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1-(2-pyridinylmethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;

2-(Cyclopropylmethyl)-3-ethyl-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-[(2S)-methylpyrrolidinyl]methyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-[(2R)-1-methylpyrrolidinyl]methyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(3-pyridazinylmethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(3-pyridazinylmethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(2-pyridinylmethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;

3-Ethyl-1-[(2S)-1-methylpyrrolidinyl]methyl]-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-[2-Butoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-3-ethyl-2-(1-isopropyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;

3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(1-isopropyl-3-azetidiny)-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(1-methyl-4-piperidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 3-Ethyl-5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(1-isopropyl-4-piperidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 1-[2-(Diisopropylamino)ethyl]-3-ethyl-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 2-[2-(Diisopropylamino)ethyl]-3-ethyl-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 3-Ethyl-5-[5-(ethylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1-[(2S)-1-methylpyrrolidiny]methyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on;
 3-Ethyl-1-[(2S)-1-methylpiperidiny]methyl]-5-[5-(methylsulfonyl)-2-propoxyphenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on oder
 5-Allyl-2-[2-butoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]-7-ethylimidazol[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on.

11. Verbindung wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert zur Verwendung als Arzneimittel.

12. Verbindung wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert zur Verwendung als Tierarzneimittel.

13. Formulierung, umfassend eine Verbindung wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert in Mischung mit einem pharmazeutisch oder tiermedizinisch unbedenklichen Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger.

14. Formulierung nach einem der vorstehenden Ansprüche, die eine pharmazeutische Formulierung darstellt.

15. Formulierung nach einem der vorstehenden Ansprüche, die eine tiermedizinische Formulierung darstellt.

16. Verwendung einer Verbindung wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert zur Herstellung eines Medikaments zur Heil- oder Vorbeugebehandlung eines medizinischen Zustands, bei dem die Hemmung von cGMP PDE5 erwünscht ist.

17. Verwendung einer Verbindung wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert zur Herstellung eines Medikaments zur Heil- oder Vorbeugebehandlung der erektilen Funktionsstörung beim Mann (MED), Impotenz, sexuellen Funktionsstörung bei der Frau (FSD), Funktionsstörung der Klitoris, Störung mit verminderter sexueller Appetenz bei der Frau (female hypoactive sexual desire disorder), Störung der sexuellen Erregung bei der Frau, Dyspareunie bei der Frau oder Orgasmusstörung bei der Frau (FSOD).

Es folgt kein Blatt Zeichnungen