



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 697 32 120 T2 2005.12.08

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 929 545 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 32 120.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US97/15907

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 941 480.2

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 98/011093

(86) PCT-Anmeldetag: 11.09.1997

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 19.03.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 21.07.1999

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 29.12.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 08.12.2005

(51) Int Cl.⁷: C07D 401/04

A61K 31/55

(30) Unionspriorität:

713323 13.09.1996 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Schering Corp., Kenilworth, N.J., US

(72) Erfinder:

TAVERAS, G., Arthur, Rockaway, US; MALLAMS,
K., Alan, Hackettstown, US; AFONSO, Adriano,
West Caldwell, US

(74) Vertreter:

Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

(54) Bezeichnung: TRIZYKLISCHE INHIBITOREN DER FARNESYL PROTEIN TRANSFERASE

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

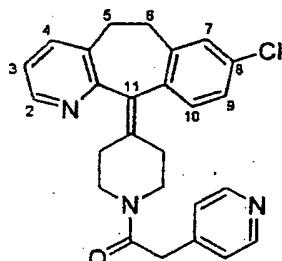
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Inhibitoren von Farnesylproteintransferase:

Hintergrund

[0002] Bishop et al. J. Biol. Chem. (1995) 270, Seiten 30611–30618 offenbaren die 8-chlorpiperidylsubstituierte Verbindung SCH 44342 als Inhibitor von Farnesylproteintransferase:



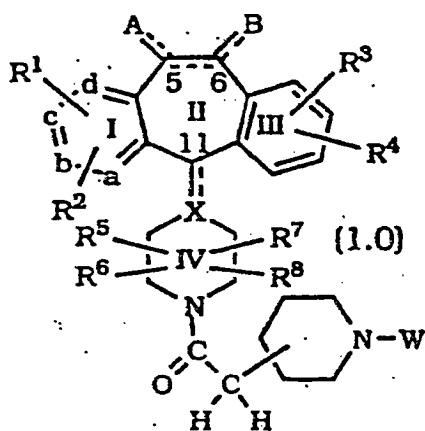
[0003] Tricyclische Verbindungen, die zur Inhibition von Farnesylproteintransferase brauchbar sind, sind auch in WO 95/10516, WO 95/10515 und WO 95/10514 offenbart. WO 95/10516 und WO 95/10514 offenbaren jeweils in den spezifischen Beispielen 3,4,8-trihalogensubstituierte Verbindungen. In den in WO 95/10516 und WO 95/10514 offenbarten allgemeinen Formeln können die Verbindungen die Gruppe -C(O)CH₂-(N-substituiertes Piperidyl) enthalten, wobei diese Gruppe an das N-Atom des 11-Piperidyl/Piperazinylrings gebunden ist. Der Substituent an dem Stickstoffatom des endständigen N-Substituenten kann Alkyl, Alkyl, Alkylcarbonyl oder -CONHR¹⁰ sein, wobei R¹⁰ H oder Alkyl ist.

[0004] Weitere tricyclische Verbindungen, die für die Inhibition von Farnesylproteintransferase brauchbar sind, sind in WO 96/30363, WO 96/30362, WO 96/31478 und WO 96/23478 offenbart, die jeweils nach dem Prioritätsdatum der vorliegenden Erfindung veröffentlicht wurden.

[0005] In Anbetracht des momentanen Interesses an Inhibitoren von Farnesylproteintransferase wären weitere Verbindungen, die zur Inhibition von Farnesylproteintransferase brauchbar sind, ein willkommener Beitrag zum Stand der Technik. Diese Erfindung liefert einen solchen Beitrag.

Zusammenfassung der Erfindung

[0006] Diese Erfindung liefert Verbindungen, die zur Inhibition von Farnesylproteintransferase (FTP) brauchbar sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden durch die Formel:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon wiedergegeben, worin einer von a, b, c und d für N oder NR⁹ steht, wobei R⁹ O⁻, -CH₃ oder -(CH₂)_nCO₂H ist, wobei n 1 bis 3 ist und die verbleibenden a-, b-, c- und d-Gruppen für CR¹ oder CR² stehen; oder

jeder von a, b, c und d unabhängig ausgewählt ist aus CR¹ oder CR²;

R² H ist und R¹, R³ und R⁴ Halogen sind;

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig für H, -CF₃, -COR¹⁰, Alkyl oder Aryl stehen, wobei das Alkyl oder Aryl gegebenenfalls mit -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_tR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -COR¹⁰, -OCOR¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CO₂R¹⁰, OPO₃R¹⁰ substituiert ist, oder R⁵ mit R⁶ kombiniert ist, um =O oder =S wiederzugeben, und/oder R⁷

mit R⁸ kombiniert wird, um =O oder =S wiederzugeben;

R¹⁰ für H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl (z. B. Benzyl) steht;

R¹¹ für Alkyl oder Aryl steht;

X für N, CH oder C steht, wobei C eine optionale Doppelbindung (dargestellt durch die punktierte Linie) an Kohlenstoffatom 11 enthalten kann;

die punktierte Linie zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 für eine optionale Doppelbindung steht, so dass, wenn eine Doppelbindung vorhanden ist, A und B unabhängig für -R¹⁰, Halogen, -OR¹¹, -OCO₂R¹¹ oder -OC(O)R¹⁰ stehen, und wenn keine Doppelbindung zwischen Kohlenstoffatomen 5 und 6 vorhanden ist, A und B jeweils unabhängig für H₂, -(OR¹¹)₂; H und Halogen, Dihalogen, Alkyl und H, (Alkyl)₂, -H und -OC(O)R¹⁰, H und -OR¹⁰, =O, Aryl und H, =NOR¹⁰ oder -O-(CH₂)_p-O- stehen, wobei p 2, 3 oder 4 ist;

W für eine Heteroaryl-, Aryl-, Heterocycloalkyl- oder Cycloalkylgruppe steht, und wobei, wenn nicht anders gesagt, die Begriffe "Aralkyl", "Aryl", "Cycloalkyl", "Halogen", "Heterocycloalkyl" und "Heteroaryl" wie nachfolgend definiert sind.

[0007] Die erfindungsgemäßen Verbindungen: (i) inhibieren Farnesylproteintransferase, jedoch nicht Geranylgeranylproteintransferase I, in potenter Weise in vitro; (ii) blockieren die phänotypische Veränderung, die durch eine Form von transformierender Ras induziert wird, die ein Farnesylakzeptor ist, jedoch nicht durch eine Form von transformierender Ras, die gentechnisch verändert worden ist, so dass sie ein Geranylgeranylakzeptor ist; (iii) blockieren die intrazelluläre Verarbeitung von Ras, die ein Farnesylakzeptor ist, jedoch nicht von Ras, die gentechnisch verändert worden ist, so dass sie ein Geranylgeranylakzeptor ist; und (iv) blockieren abnormales Zellwachstum in Kultur, das durch transformierende Ras hervorgerufen worden ist.

[0008] Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren Farnesylproteintransferase und die Farnesylierung des Onkogenproteins Ras. Diese Erfindung liefert somit ferner die Verwendung einer Verbindung der Formel 1.0 zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung von Farnesylproteintransferase (z. B. ras-Farnesylproteintransferase) bei Säugern, insbesondere Menschen. Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen an Patienten, um Farnesylproteintransferase zu inhibieren, ist zur Behandlung der nachfolgend beschriebenen Krebsarten nützlich.

[0009] Diese Erfindung liefert die Verwendung einer Verbindung der Formel 1.0 zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung oder Behandlung des abnormalen Wachstums von Zellen einschließlich transformierter Zellen. Abnormales Wachstum von Zellen bezieht sich auf Zellwachstum, das von normalen Regulierungsmechanismen unabhängig ist (z. B. Verlust der Kontaktinhibition). Hierzu gehört das abnormale Wachstum von: (1) Tumorzellen (Tumoren), die ein aktiviertes Ras-Onkogen exprimieren; (2) Tumorzellen, bei denen das Ras-Protein infolge von onkogener Mutation in einem anderen Gen aktiviert worden ist, und (3) gutartigen und bösartigen Zellen anderer proliferierender Erkrankungen, in denen irrtümliche Ras-Aktivierung erfolgt.

[0010] Diese Erfindung liefert auch die Verwendung einer Verbindung der Formel 1.0 zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung oder Behandlung von Tumorwachstum. Diese Erfindung liefert insbesondere die Verwendung einer Verbindung der Formel 1.0 zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung oder Behandlung des Wachstums von Tumoren, die ein aktiviertes Ras-Onkogen exprimieren. Zu Beispielen für Tumoren, die inhibiert oder behandelt werden können, gehören Lungenkrebs (z. B. Lungenadenocarcinom), Pankreaskrebse (z. B. Pankreascarcinom, wie beispielsweise exokrines Pankreascarcinom), Colonkrebs (z. B. kolorektale Carcinome wie beispielsweise Colonadenocarcinom und Colonadenom), myeloide Leukämien (beispielsweise akute myelogene Leukämie (AML), Schilddrüsenfollikelkrebs, myelodysplastisches Syndrom (MDS), Blasencarcinom, Epidermalcarcinom, Brustkrebs und Prostatakrebs, jedoch nicht darauf begrenzt).

[0011] Es wird angenommen, dass diese Erfindung auch die Verwendung einer Verbindung der Formel 1.0 zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung oder Behandlung sowohl gutartiger als auch bösartiger proliferierender Erkrankungen liefert, bei denen Ras-Proteine infolge von onkogener Mutation in anderen Genen irrtümlich aktiviert worden sind, d. h. das Ras-Gen selbst wird nicht durch Mutation zu einer onkogenen Form aktiviert. Die gutartige proliferierende Störung Neurofibromatose oder Tumoren, in denen Ras infolge von Mutation oder Überexprimierung von Tyrosinkinaseonkogenen (z. B. neu, src, abl, lck, and fyn) aktiviert worden ist, kann beispielsweise durch die hier beschriebenen tricyclischen Verbindungen inhibiert oder behandelt werden.

[0012] Die erfindungsgemäß brauchbaren tricyclischen Verbindungen inhibieren oder behandeln das abnormale Wachstum von Zellen. Ohne sich auf eine Theorie festlegen zu wollen, wird angenommen, dass diese Verbindungen durch die Inhibierung der G-Proteinfunktion wie ras p21 wirken können, indem die G-Protein-Isoprenylierung blockiert wird, wodurch sie zur Behandlung von proliferierenden Erkrankungen wie Tumor-

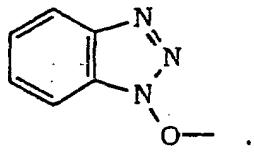
wachstum und Krebs brauchbar sind. Ohne sich auf eine Theorie festlegen zu wollen, wird angenommen, dass diese Verbindungen ras-Farnesylproteintransferase inhibieren und somit antiproliferierende Aktivität gegen ras-transformierte Zellen zeigen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

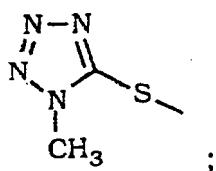
[0013] Die folgenden Begriffe werden hier wie nachfolgend definiert verwendet, wenn nicht anders angegeben:

MH^+ steht für das Molekülion plus Wasserstoff des Moleküls in dem Massenspektrum:

Benzotriazol-1-yloxy steht für:



1-Methyltetrazol-5-ylthio steht für:



Acyl – steht für -C(O)-Alkyl, -C(O)-Alkenyl, -C(O)-Alkinyl, -C(O)-Cycloalkyl, -C(O)-Cycloalkenyl oder -C(O)-Cycloalkinyl;

Alkenyl – steht für geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten mit mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung, die 2 bis 12 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome und am meisten bevorzugt 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten;

Alkinyl – steht für geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten mit mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung, die 2 bis 12 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten;

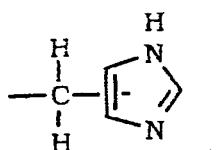
Alkyl – (einschließlich der Alkylanteile von Alkoxy, Aralkyl und Heteroarylalkyl) – steht für geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten und enthält ein bis zwanzig Kohlenstoffatome, vorzugsweise ein bis sechs Kohlenstoffatome;

Aralkyl – steht für eine Arylgruppe wie nachfolgend definiert, die an eine Alkylgruppe wie bereits definiert gebunden ist, vorzugsweise ist die Alkylgruppe -CH₂- (z. B. Benzyl);

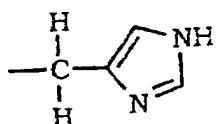
Aryl (einschließlich des Arylanteils von Aralkyl, Aryloxy und Aralkyl) – steht für eine carbocyclische Gruppe, die 6 bis 15 Kohlenstoffatome enthält und mindestens einen aromatischen Ring aufweist (z. B. ist Aryl ein Phenylring), wobei alle verfügbaren substituierbaren Kohlenstoffatome in der carbocyclischen Gruppe als mögliche Bindungspunkte vorgesehen sind, wobei die carbocyclische Gruppe gegebenenfalls (z. B mit 1 bis 3) mit einem oder mehreren von Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Phenoxy, CF₃, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, -COOR¹⁰ oder -NO₂ substituiert ist;

Aroyl – steht für -C((O)Aryl), wobei Aryl wie oben definiert ist;

-CH₂-imidazolyl steht für eine Imidazolylgruppe, die durch ein beliebiges substituierbares Kohlenstoffatom des Imidazolrings an ein -CH₂- gebunden ist, das heißt:



wie -CH₂-(2-, 4- oder 5-)imidazolyl, beispielsweise:



Cycloalkyl – steht für gesättigte carbocyclische Ringe, die verzweigt oder unverzweigt sind, mit 3 bis 20 Kohlenstoffatomen; vorzugsweise 3 bis 7 Kohlenstoffatomen;

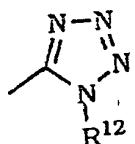
Cycloalkenyl – steht für einen carbocyclischen Ring mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen und mindestens einer Koh-

lenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung im Ring;

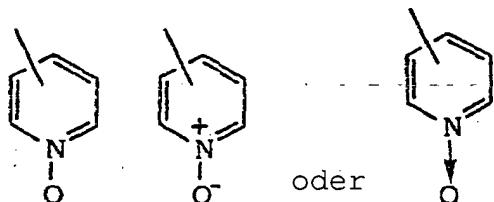
Cycloalkinyl – steht für einen carbocyclischen Ring mit mindestens 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 8 bis 15 Kohlenstoffatomen und mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung in diesem Ring;

Halogen – steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod;

Heteroaryl – steht für cyclische Gruppen, die gegebenenfalls mit R³ und R⁴ substituiert sind, mit mindestens einem Heteroatom ausgewählt aus O, S oder N, wobei das Heteroatom eine carbocyclische Ringstruktur unterbricht, die eine ausreichende Anzahl delokalizierter π-Elektronen aufweisen, um aromatischen Charakter zu liefern, wobei die aromatischen heterocyclischen Gruppen vorzugsweise 2 bis 14 Kohlenstoffatome enthalten; zu Beispielen gehören (1) Thienyl (z. B. 2- oder 3-Thienyl); (2) Imidazolyl (z. B. (2-, 4- oder 5-)Imidazolyl); (3) Triazolyl (z. B. 3- oder 5-[1,2,4-Triazolyl], 3-Amino-1,2,4-triazolyl); (4) Tetrazolyl; (5) substituiertes Tetrazolyl, wie



wobei R¹² für die folgenden steht: (a) Aryl (z. B. Phenyl), (b) Aralkyl (z. B. Benzyl), (c) Heteroarylalkyl (Heteroaralkyl), (d) Alkyl (z. B. Methyl), oder (e) substituierte Derivate davon (z. B. worin die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: -O¹¹, -N(R¹⁰)₂, Alkyl, Aryl und Heteroaryl), mit der Maßgabe, dass sich der Substituent nicht an einem α-Kohlenstoff einer Alkylgruppe von (d) befindet (d. h. wenn R¹² Alkyl ist, der Substituent von (e) sich nicht an dem α-Kohlenstoff der Alkylgruppe befindet); (6) Thiazolyl (oder Thiazyl) (z. B. 2-, 4- oder 5-Thiazolyl); (7) Pyrimidinyl (z. B. 2-, 4- oder Pyrimidinyl); (8) Pyrazinyl (z. B. 2-Pyrazinyl); (9) Pyridazinyl (z. B. 3- oder 4-Pyridazinyl); (10) Triazinyl (z. B. 2-, 4- oder 6-[1,3,5-triazinyl]); (11) 3- oder 5-[1,2,4-Thiadiazolyl]; (12) Benzoxazolyl (z. B., 2-Benzoxazolyl); (13) N-substituiertes 3-Pyrazolyl, (14) Oxazolyl (z. B. 2-, 4- oder 5-Oxazolyl); (15) 2- oder 4-Pyridyl oder Pyridyl-N-oxid (gegebenenfalls mit R³ und R⁴ substituiert), wobei Pyridyl-N-oxid wiedergegeben werden kann durch:



(16) Isoxazolyl; (17) Benzisoxazolyl; (18) Benzimidazolyl; (19) die von Purin (z. B. 2-, 6- oder 8-) abgeleiteten Reste; (20) die von Adenin (6- oder 8-Adeninyl) abgeleiteten Reste, (21) Isochinolinyl (2- oder 8-); (22) Chinolinyl (2- oder 4-); (23) Pyridopyrazinyl (2-, 3-, 5- oder 7-); (24) Naphthyridinyl (2-, 4-, 5-, oder 7-); (25) Isothiazolyl; (26) Furazanyl und (27) Oxadiazolyl (z. B. 1,2,4-Oxadiazolyl, 5-Amino-1,2,4-oxadiazolyl und 3-Amino-1,2,4-oxadiazolyl).

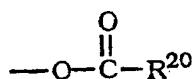
[0014] Heteroarylalkyl – steht für eine Heteroarylgruppe wie bereits definiert, die an eine Alkylgruppe wie bereits definiert gebunden ist, vorzugsweise ist die Alkylgruppe -CH₂- (z. B. -CH₂-(4- oder 5-)Imidazolyl);

Heterocycloalkyl – steht für einen gesättigten, verzweigten oder unverzweigten carbocyclischen Ring, der 3 bis 15 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 4 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wobei der carbocyclische Ring durch 1 bis 3 Heterogruppen ausgewählt aus -O-, -S- oder -NR¹⁰- (wobei R¹⁰ wie oben definiert ist) oder -NR³²- unterbrochen ist, wobei R³² ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

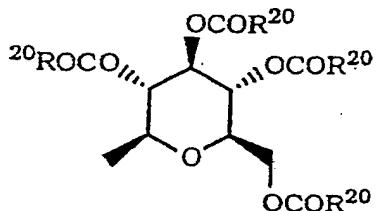
(1) Heteroaryl, (2) Heterocycloalkyl, (3) Acyl, (4) Aroyl, (5) Alkoxy carbonyl, (6) Aryloxycarbonyl, (7) Arylalkyloxy carbonyl, (8) Sulfonyl [z. B. -SO₂R¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: Alkyl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl und (9) Phosphonyl [z. B. -P(O)(OR¹⁶)₂-, wobei R¹⁶ beispielsweise Alkyl (z. B. Ethyl) ist, geeignete Heterocycloalkylgruppen schließen ein:

- (1) Tetrahydrofuranyl (z. B. 2- oder 3-Tetrahydrofuranyl),
- (2) Tetrahydrothienyl z. B. (2- oder 3-Tetrahydrothienyl),
- (3) Piperidinyl (z. B. 2-, 3- oder 4-Piperidinyl),
- (4) Pyrrolidinyl (z. B. 2- oder 3-Pyrrolidinyl),
- (5) Piperazinyl (z. B. 2- oder 3-Piperazinyl),
- (6) Dioxanyl (z. B. 2-Dioxanyl),
- (7) Tetrahydropyranyl

(8) Pyranosidyl (d. h. den von Pyranosiden abgeleiteten Rest), beispielsweise von einer Pyranose (z. B. Glucopyranose, Mannopyranose und Galactopyranose), worin eine oder mehrere -OH Gruppen acyliert sind, um ein

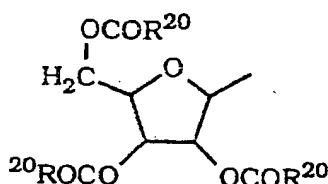


zu produzieren (auch durch $-\text{OCOR}^{20}$ oder $-\text{OC(O)R}^{20}$ wiedergegeben) (z. B. $-\text{OCOCH}_3$), Beispiele schließen die Glucoside (Glucosidyle) ein



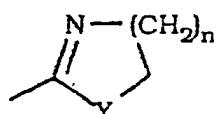
worin R^{20} Alkyl (z. B. Methyl) ist;

(9) Furanosidyl (d. h. den Rest, der von Furanosiden abgeleitet ist, z. B. Ribofuranose und Deoxyribofuranose), beispielsweise eine Furanose, bei der eine oder mehrere $-\text{OH}$ Gruppen acyliert sind, um eine $-\text{O}(\text{O})\text{CR}^{20}$ Gruppe (z. B. $-\text{O}(\text{O})\text{CCH}_3$) zu produzieren, Beispiele schließen die Furanoside ein,



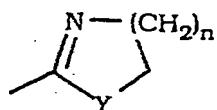
worin R^{20} wie oben definiert ist;

- (10) den Rest von Trimethylenoxid, z. B. 3-Oxetanyl;
- (11) den Rest von Azetidin;
- (12) 1-Azacycloheptanyl;
- (13) Perhydroisochinolinyl;
- (14) Dekahydrochinolinyl;
- (15) 1,4-Dioxanyl;
- (16) 1,3-Dioxanyl;
- (17) Thiazolidinyl; und
- (18) cyclischen Guanidinen (Y ist NR^{22}) oder cyclischen Amidinen (Y ist CH_2) mit der Formel:



worin n 1 oder 2 ist; $\text{Y}-\text{N}(\text{R}^{24})-$ ist; und

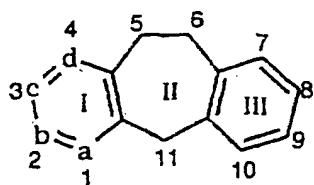
R^{29} ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: H, Alkyl, Aryl und Aralkyl, Beispiele für die cyclischen Guanidine schließen die Gruppe mit der Formel



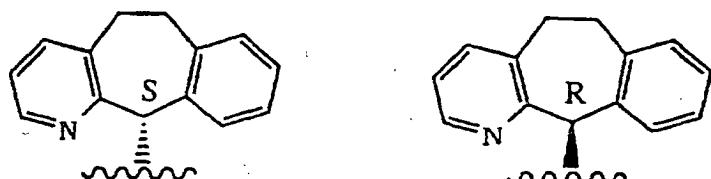
ein, worin $\text{Y}-\text{R}^{24}$ ist und R^{24} H ist und n 1 ist; zu Beispielen für cyclische Amidine gehören Verbindungen, worin Y CH_2 ist und n 1 ist.

[0015] Die folgenden Lösungsmittel und Reagenzien werden hier durch die angegebenen Abkürzungen bezeichnet: Ethanol (EtOH), Methanol (MeOH), Essigsäure (HOAc oder AcOH), Ethylacetat (EtOAc), N,N-Dimethylformamid (DMF), Trifluoressigsäure (TFA), Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DEC), Diisobutylaluminumhydrid (DI-BAL) und 4-Methylmorpholin (NMM).

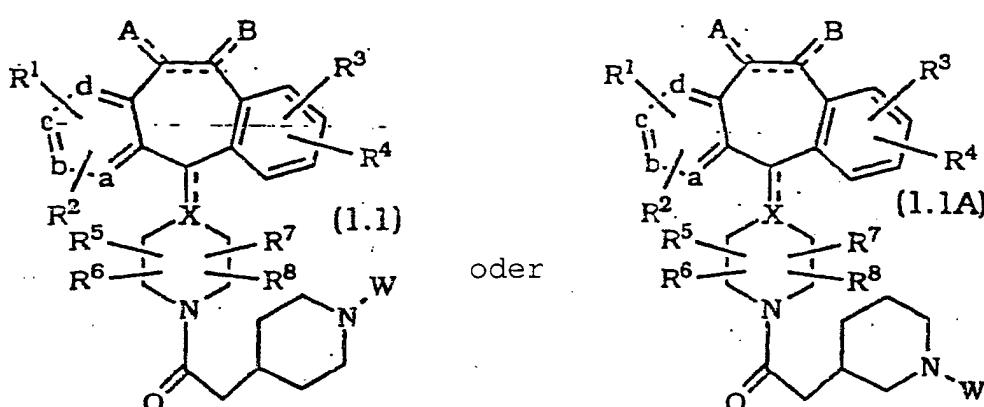
[0016] Bezugnahme auf die Position der Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 bezieht sich auf die nummerierte Ringstruktur:



[0017] Fachleute werden auch erkennen, dass die S- und R-Stereochemie an der C-11-Bindung wie folgt ist:

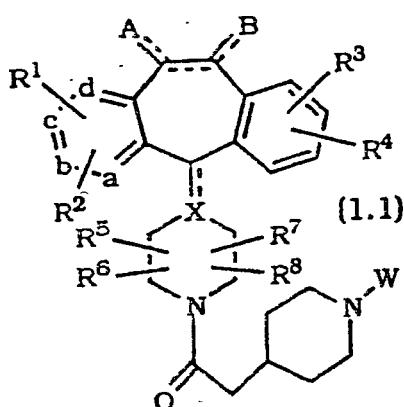


[0018] Verbindungen der Formel 1.0 schließen Verbindungen ein, in denen die untere Piperidinylgruppe eine 4- oder 3-Piperidinylgruppe ist, d. h.



[0019] Verbindungen der Formel 1.0 schließen auch Verbindungen ein, worin R^2 H ist und R^1 , R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus Br oder Cl.

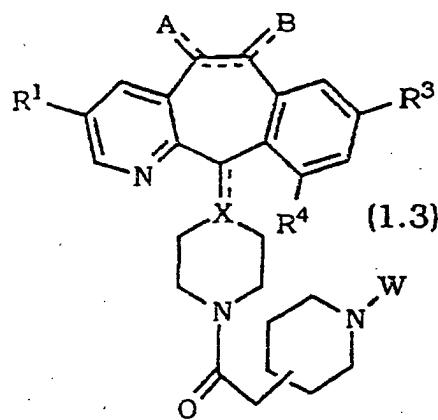
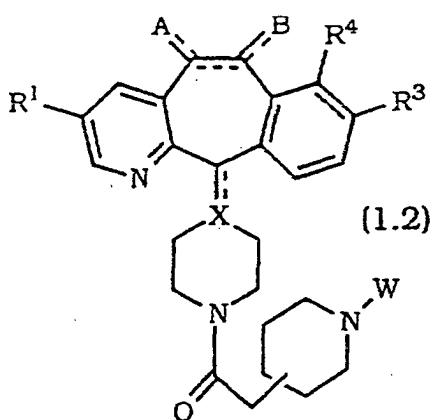
[0020] Vorzugsweise werden Verbindungen der Formel 1.0 durch Verbindungen der Formel 1.1 wiedergegeben:



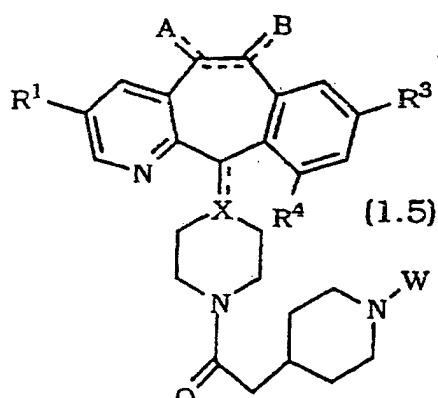
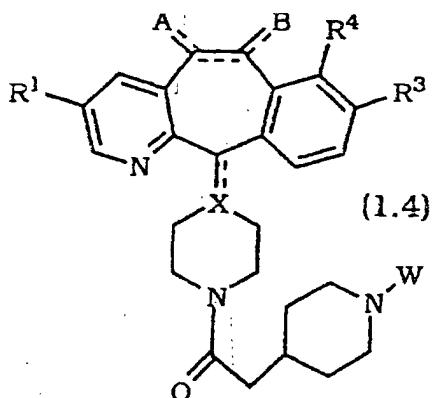
worin alle Substituenten wie für Formel 1.0 definiert sind.

[0021] Vorzugsweise ist R^2 H, und R^1 , R^3 und R^4 sind Halogen; a ist N und b, c und d sind Kohlenstoff; A und B sind jeweils H_2 , die optionale Bindung zwischen C5 und C6 fehlt; X ist CH; und R^5 , R^6 , R^7 und R^8 sind H. Besonders bevorzugt sind R^1 , R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt aus Br oder Cl. Am meisten bevorzugt ist R^1 Br, und R^3 und R^4 sind unabhängig ausgewählt aus Cl und Br.

[0022] Insbesondere werden Verbindungen der Formel 1.0 durch Verbindungen der Formel 1.2 und Formel 1.3 wiedergegeben:

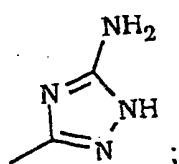


und am meisten bevorzugt Verbindungen der Formeln 1.4 und 1.5,

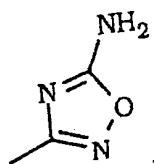


worin R¹, R³ und R⁴ jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Halogenen, vorzugsweise Br oder Cl, und A, B, X und W wie für Formel 1.0 definiert sind. Insbesondere sind A und B jeweils H₂; die optionale Bindung zwischen C5 und C6 fehlt; und X ist CH. Am meisten bevorzugt ist R¹ Br, R³ und R⁴ sind unabhängig Br oder Cl und besonders bevorzugt ist R³ Cl und R⁴ ist Br; A und B sind jeweils H₂; die optionale Bindung zwischen C5 und C6 fehlt; X ist CH und R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ sind H.

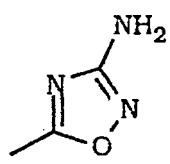
[0023] Beispiele für bevorzugte Heteroarylgruppen für W schließen ein: (1) 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl; (2) Pyridyl (z. B. 2- oder 4-Pyridyl); (3) Thiazolyl (z. B. 2-Thiazolyl); (4) Benzoxazolyl (z. B. 2-Benzoxazolyl); (5) Pyrimidinyl (z. B. 2-Pyrimidinyl); (6) 3-Amino-1,2,4-triazolyl



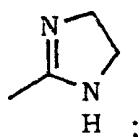
(7) 5-Amino-1,2,4-oxadiazolyl



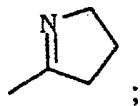
und (8) 3-Amino-1,2,4-oxadiazolyl.



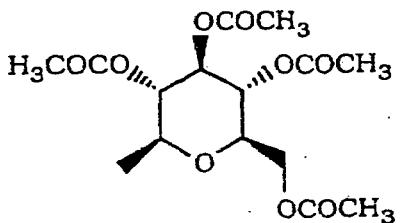
[0024] Beispiele für Heterocycloalkylgruppen für W schließen üblicherweise ein: (1) cyclische Guanidine, wie



(2) cyclische Amidine, wie



(3) fünf- und sechsgliedrige Heterocycloalkytringe und (4) Pyranosidyl (aus Pyranosiden), wie 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1- β -D-glucopyranosyl, d. h.

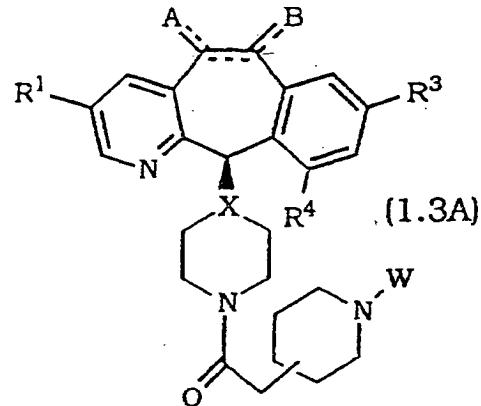
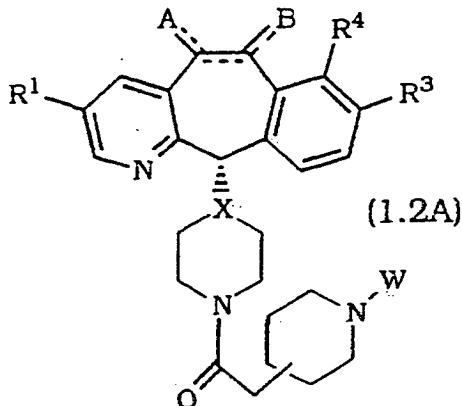


[0025] Bevorzugte Heterocycloalkylgruppen schließen 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1- β -D-glucopyranosyl ein.

[0026] Beispiele für Cycloalkylgruppen für W schließen üblicherweise ein: Cyclopropan, Cyclopantan und Cyclohexan. W schließt somit üblicherweise Cyclopantan ein.

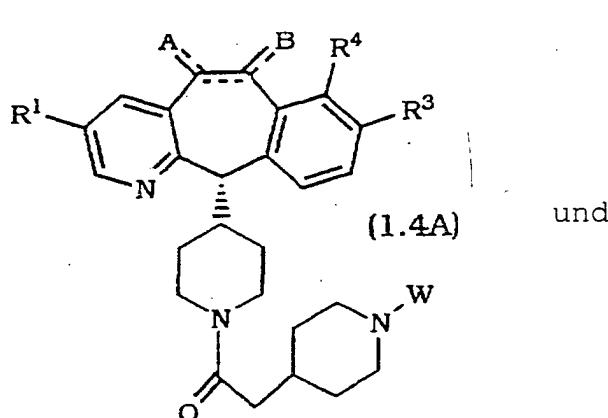
[0027] Beispiele für Arylgruppen für W schließen im Allgemeinen Phenyl ein.

[0028] Verbindungen der Formeln 1.2A und 1.3A

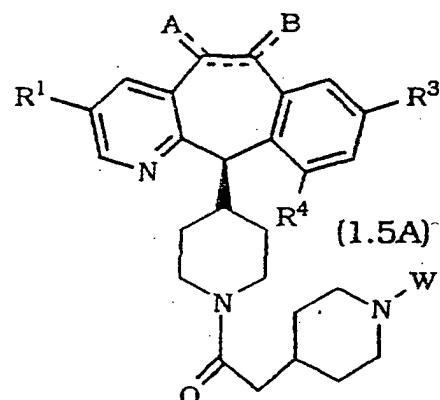


sind bevorzugt, wenn X CH oder N ist und R¹, R³ und R⁴ Halogen sind.

[0029] Die erfindungsgemäßen bevorzugten Verbindungen werden durch die Formeln:

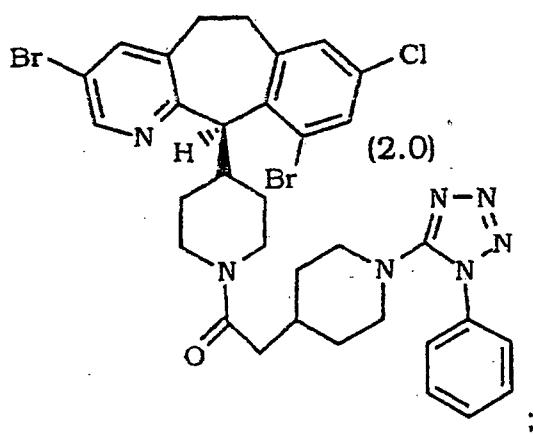


und

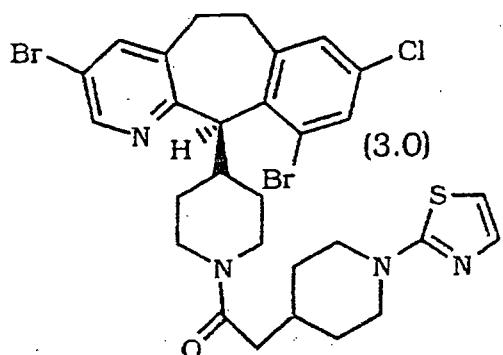


wiedergegeben, worin R¹, R³ und R⁴ Halogen sind und die restlichen Substituenten wie oben definiert sind, wobei die Verbindungen der Formel 1.5A besonders bevorzugt sind.

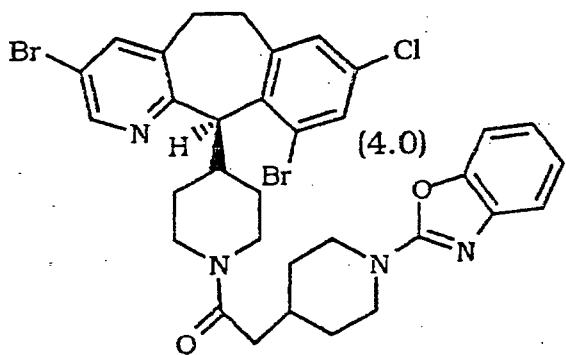
[0030] Zu repräsentativen Verbindungen der Formel 1.0, worin W Heteroaryl ist, gehören:

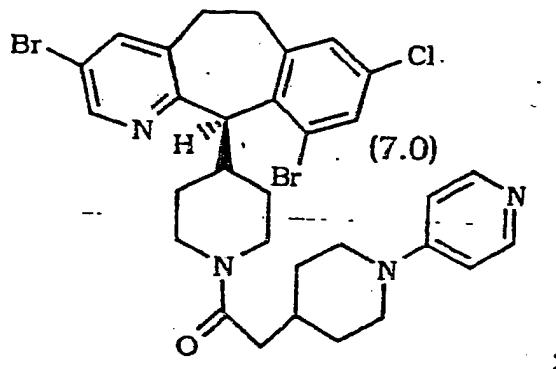
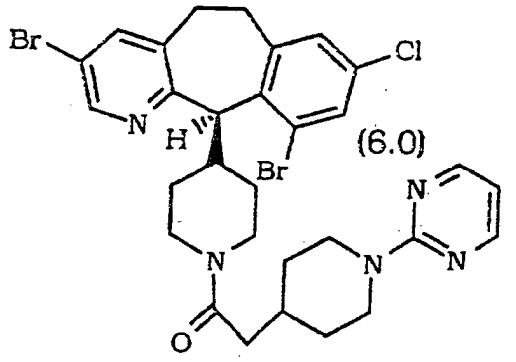
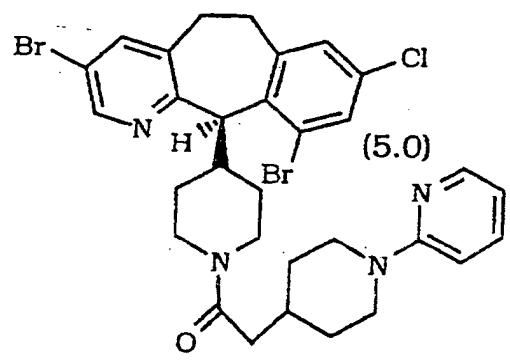


;

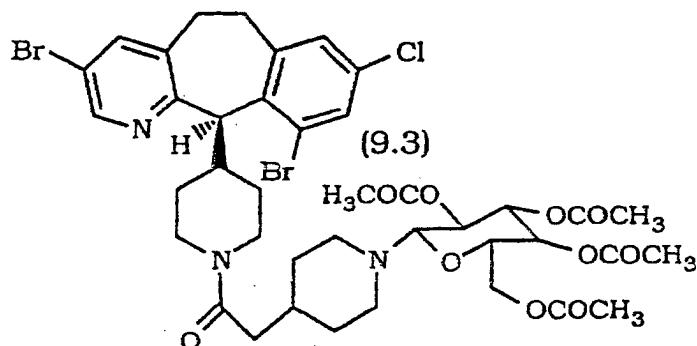
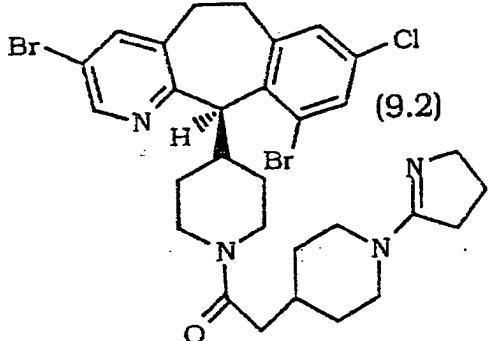
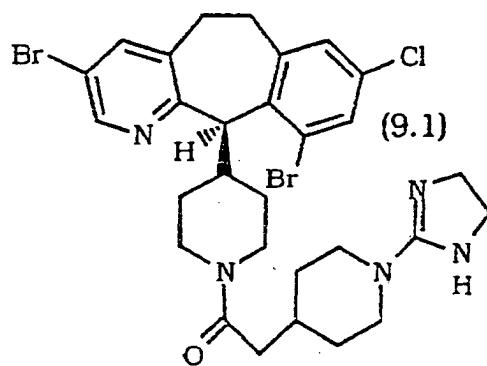


;



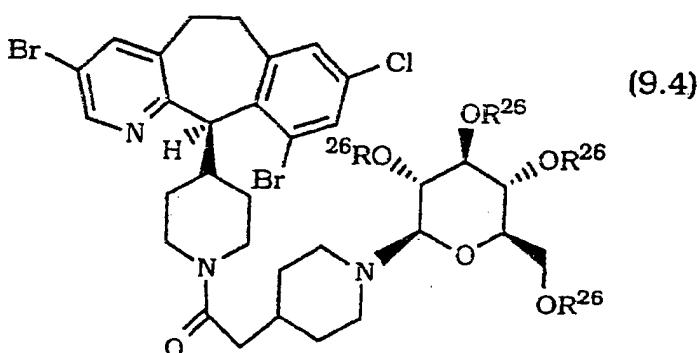


[0031] Zu repräsentativen Verbindungen der Formel 1.0, worin W Heteroaryl ist, gehören:



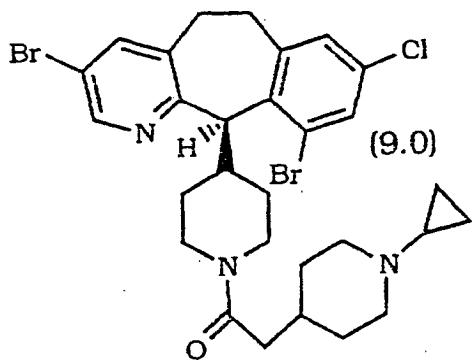
und

[0032] Fachleute werden erkennen, dass Formel 9.3 auch durch

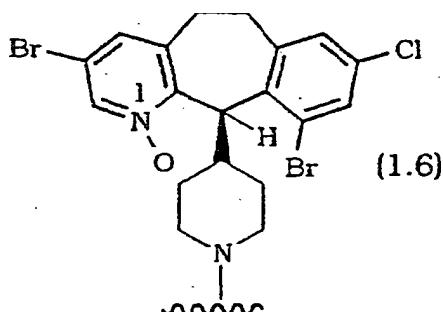


wiedergegeben werden kann, worin R²⁶ für -C(O)CH₃ steht.

[0033] Zu repräsentativen Verbindungen der Formel 1.0, worin W Cycloalkyl ist, gehören:



[0034] Die erfindungsgemäßen Verbindungen schließen auch die 1-N-Oxide ein, d. h. beispielsweise Verbindungen mit der Formel:



worin ~~~ für den Rest der Verbindung steht, oder pharmazeutisch annehmbare Salze oder Solvate davon.

[0035] Die optische Drehung der Verbindungen ((+) oder (-)) werden in Methanol oder Ethanol bei 25°C gemessen.

[0036] Diese Erfindung schließt die obigen Verbindungen im amorphen Zustand oder im kristallinen Zustand ein.

[0037] In das Ringsystem gezeichnete Linien zeigen, dass die angegebene Bindung an jedes der substituierbaren Ringkohlenstoffatome gebunden sein kann.

[0038] Bestimmte Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in unterschiedlichen isomeren Formen (z. B. Enantiomeren oder Diastereoisomeren) einschließlich Atropisomeren vorliegen (d. h. Verbindungen, bei denen der 7-gliedrige Ring in einer fixierten Konformation vorliegt, so dass das 11-Kohlenstoffatom infolge der Anwesenheit eines 10-Bromsubstituenten oberhalb oder unterhalb der Ebene der kondensierten Benzolringe angeordnet ist). Die Erfindung beinhaltet alle derartigen Isomere sowohl in reiner Form als auch gemischt einschließlich racemischer Mischungen. Enolformen sind auch eingeschlossen.

[0039] Bestimmte tricyclische Verbindungen sind auch von saurer Beschaffenheit, z. B. jene Verbindungen, die eine Carboxylgruppe oder phenolische Hydroxylgruppe besitzen. Diese Verbindungen können pharmazeutisch annehmbare Salze bilden. Beispiele für solche Salze können Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium-, Gold- und Silbersalze einschließen. Auch Salze mit pharmazeutisch annehmbaren Aminen kommen in Frage, wie Ammoniak, Alkylaminen, Hydroxyalkylamine, N-Methylglucamin und dergleichen.

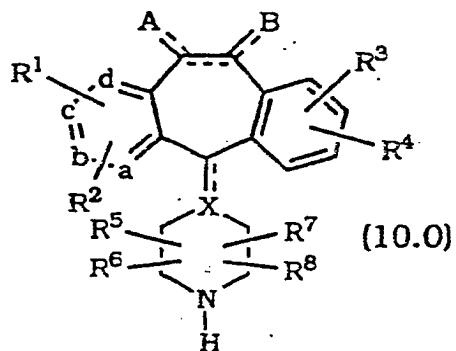
[0040] Bestimmte basische tricyclische Verbindungen bilden auch pharmazeutisch annehmbare Salze, z. B. Säureadditionssalze. Die Pyridostickstoffatome können beispielsweise Salze mit starker Säure bilden, während Verbindungen mit basischen Substituenten wie Aminogruppen auch Salze mit schwächeren Säuren bilden. Beispiele für geeignete Säuren für die Salzbildung sind Salz-, Schwefel-, Phosphor-, Essig-, Citronen-, Oxal-, Malon-, Salicyl-, Äpfel-, Fumar-, Bernstein-, Ascorbin-, Malein-, Methansulfonsäure und andere Mineral- und Carbonsäuren, die Fachleuten wohl bekannt sind. Die Salze werden hergestellt, indem die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure kontaktiert wird, um ein Salz in der konventionellen Weise zu produzieren. Die freien Basenformen können regeneriert werden, indem das Salz mit einer geeigneten verdünnten wässrigen Basenlösung behandelt wird, wie verdünnter wässriger NaOH, Kaliumcarbonat, Ammoniak und Natriumbicarbonat. Die freien Basenformen unterscheiden sich von ihren jeweiligen Salzformen etwas in bestimmten physikalischen Eigenschaften, wie der Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln,

die Säure- und Basensalze sind ansonsten jedoch für erfindungsgemäße Zwecke ihren jeweiligen freien Basenformen äquivalent.

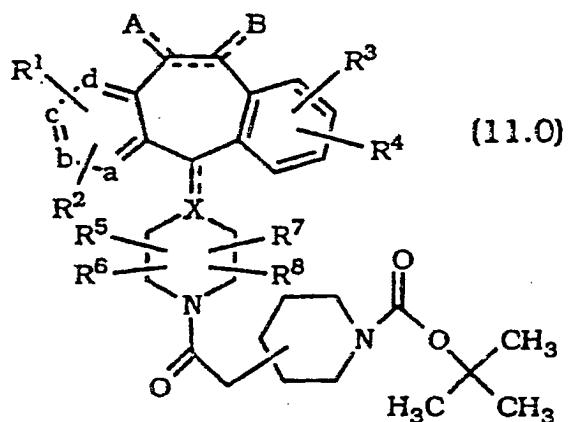
[0041] Alle derartigen Säure- und Basesalze sind pharmazeutisch annehmbare Salze im Rahmen der Erfindung, und alle Säure- oder Basensalze werden für erfindungsgemäße Zwecke als zu den freien Formen der entsprechenden Verbindungen äquivalent angesehen.

[0042] Erfindungsgemäße Verbindungen können nach den Verfahren hergestellt werden, die in WO 95/10516, veröffentlicht am 20. April 1995, der Anmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/410 187, eingereicht am 24. März 1995, der Anmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/577 951, eingereicht am 22. Dezember 1995 (mittlerweile aufgegeben), der Anmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/615 760, eingereicht am 13. März 1996 (mittlerweile aufgegeben), WO 97/23478, veröffentlicht am 3. Juli 1997, die den Gegenstand der Anmeldung Nr. 08/577 951 und 08/615 760 offenbaren, und der Anmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/713 323 beschrieben sind, eingereicht am 13. September 1996.

[0043] Erfindungsgemäße Verbindungen können durch Umsetzung einer Verbindung mit der Formel

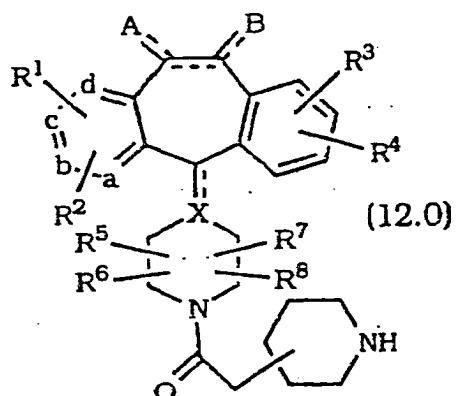


worin alle Substituenten wie für Formel 1.0 definiert sind, mit der entsprechend geschützten Piperidinylessigsäure (z. B. 1-N-t-Butoxycarbonylpiperidinylessigsäure), zusammen mit DEC/HOBt/NMM in DMF bei etwa 25°C für etwa 18 Stunden hergestellt werden, um eine Verbindung mit der Formel

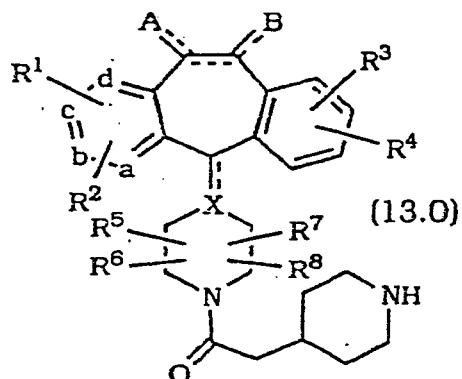


zu produzieren.

[0044] Die Verbindung der Formel 11.0 wird dann entweder mit TFA oder 10% Schwefelsäure in Dioxan und Methanol umgesetzt, gefolgt von NaOH, um die Verbindung der Formel 12.0 zu produzieren:

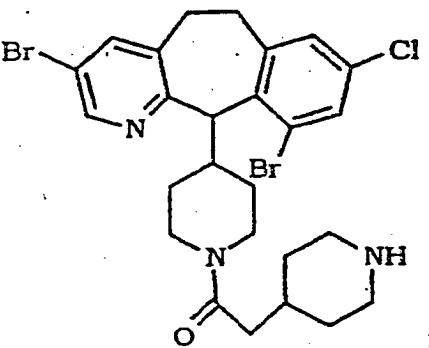
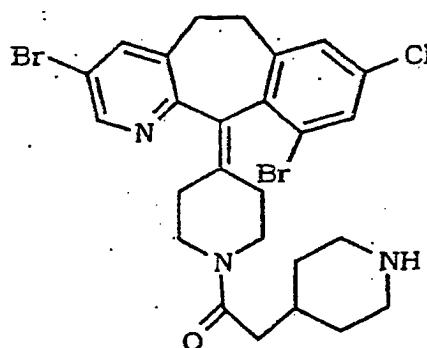
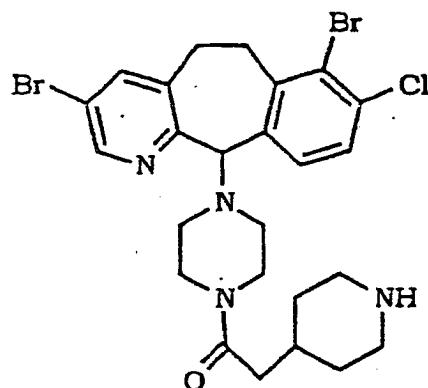
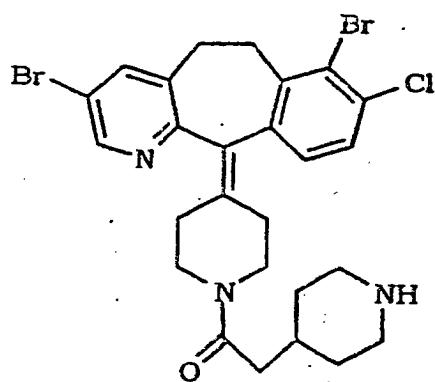


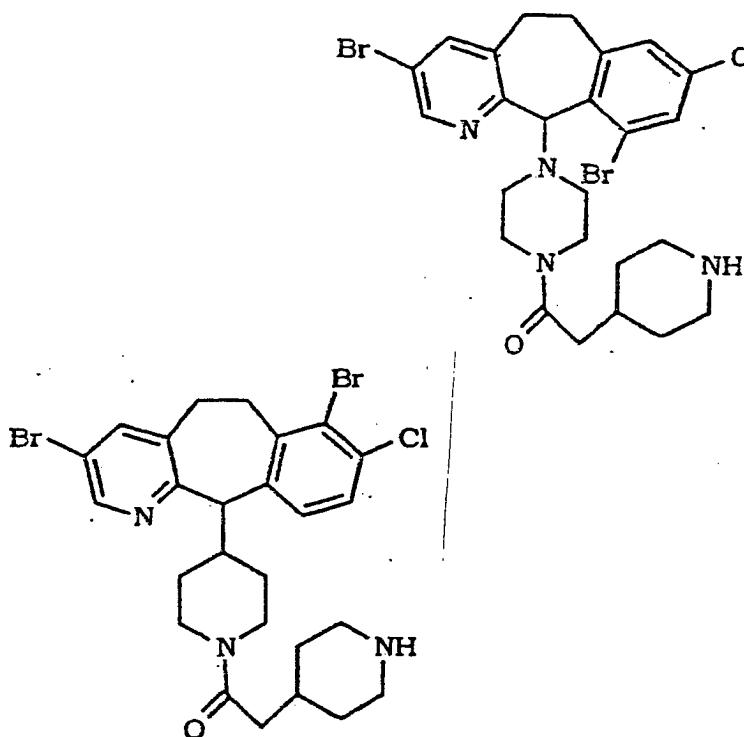
[0045] Die Verbindung mit der Formel



kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel 10.0 mit 1-N-t-Butoxycarbonylpiperidinyl-4-essigsäure wie oben beschrieben hergestellt werden.

[0046] Verbindungen der Formel 13.0 schließen beispielsweise die folgenden Verbindungen ein:

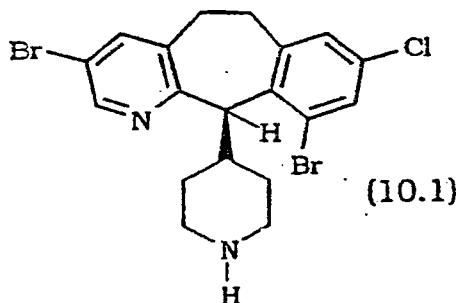




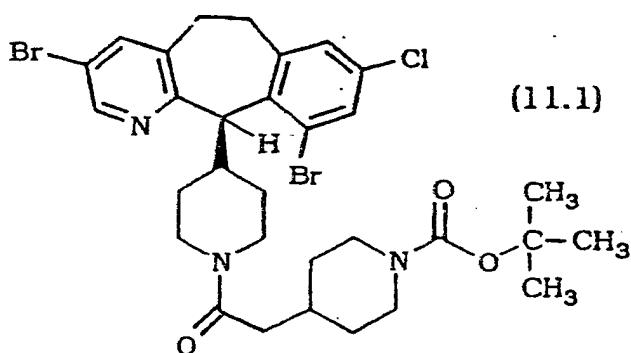
und

[0047] Die Herstellung dieser Verbindungen ist in den folgenden präparativen Beispielen 4, 6, 7, 8, 9 beziehungsweise 10 beschrieben.

[0048] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch Umsetzung einer Verbindung mit der Formel

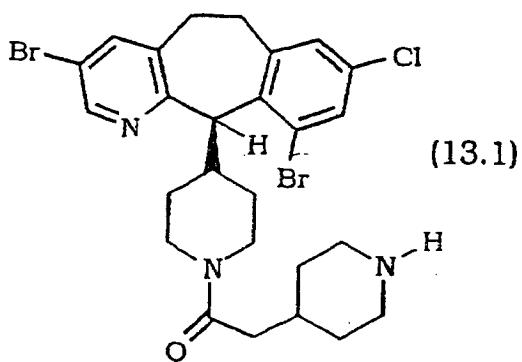


mit der entsprechend geschützten Piperidinylessigsäure (z. B. 1-N-t-Butoxycarbonylpiperidinylessigsäure) zusammen mit DEC/HOBt/NMM in DMF bei etwa 25°C für etwa 18 Stunden hergestellt werden, um eine Verbindung mit der Formel

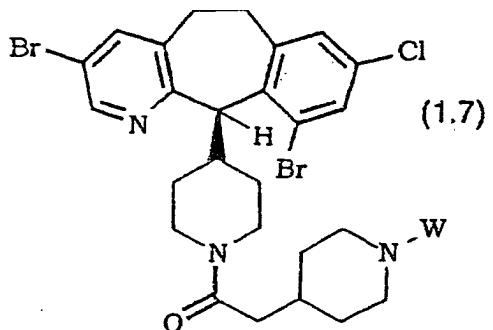


zu produzieren.

[0049] Die Verbindung der Formel 11.1 wird dann entweder mit TFA oder 10% Schwefelsäure in Dioxan und Methanol umgesetzt, gefolgt von NaOH, um die Verbindung der Formel 13.1 zu produzieren:

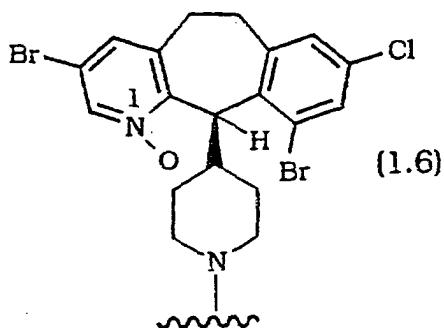


[0050] Die erfindungsgemäßen Amidverbindungen, die durch Formel 1.7

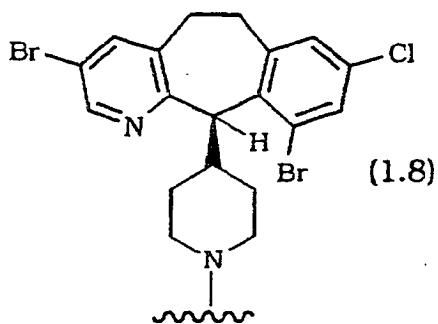


wiedergegeben werden, können hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel 13.1 mit der entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines Kopplungsmittels wie DEC und HOBT in Dimethylformamid umgesetzt wird. Alternativ kann die Verbindung der Formel 13.1 mit einem Säurechlorid oder -anhydrid in einem Lösungsmittel wie Pyridin umgesetzt werden.

[0051] Verbindungen mit einer 1-N-O-Gruppe



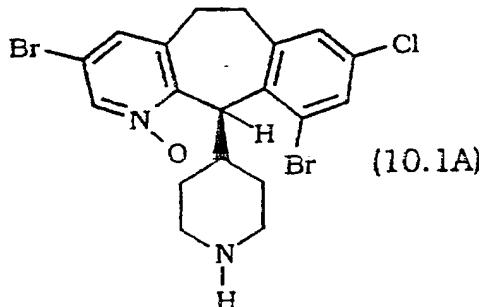
können aus den entsprechenden Pyridylverbindungen



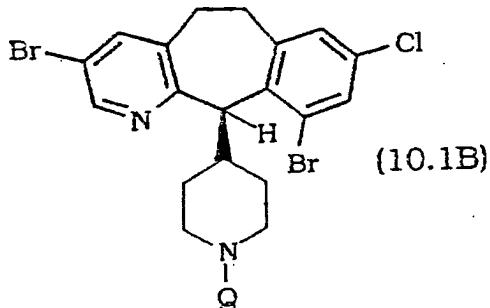
durch Oxidation mit meta-Chlorperoxybenzoësäure hergestellt werden. Diese Reaktion wird in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, z. B. Dichlormethan (üblicherweise wasserfrei) oder Methylenechlorid bei einer geeigneten Temperatur durchgeführt, um die erfindungsgemäßen Verbindungen mit dem N-O-Substituenten an Position 1 des Rings I des tricyclischen Ringsystems zu produzieren.

[0052] Im allgemeinen wird die Lösung des tricyclischen Ausgangsreaktanten in organischem Lösungsmittel auf etwa 0°C abgekühlt, bevor die m-Chlorperoxybenzoësäure zugefügt wird. Die Reaktion lässt man dann während des Reaktionszeitraums auf Raumtemperatur erwärmen. Das gewünschte Produkt kann mit Standardtrennmitteln gewonnen werden. Die Reaktionsmischung kann beispielsweise mit einer wässrigen Lösung einer geeigneten Base gewaschen werden, z. B. gesättigtem Natriumbicarbonat oder NaOH (z. B. 1 N NaOH), und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet werden. Das Produkt enthaltende Lösung kann im Vakuum konzentriert werden. Das Produkt kann mit Standardmitteln gereinigt werden, z. B. durch Chromatographie unter Verwendung von Silikagel (z. B. Flash-Säulenchromatographie).

[0053] Alternativ können N-O-Verbindungen aus Intermediat

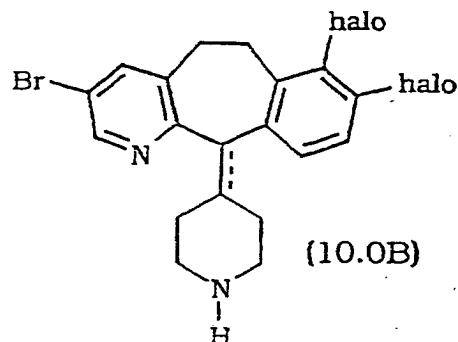
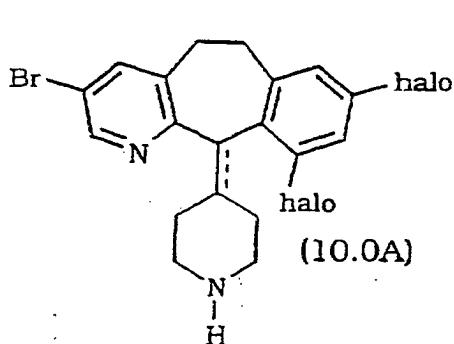


nach dem obigen Oxidationsverfahren mit m-Chlorperoxybenzoësäure und

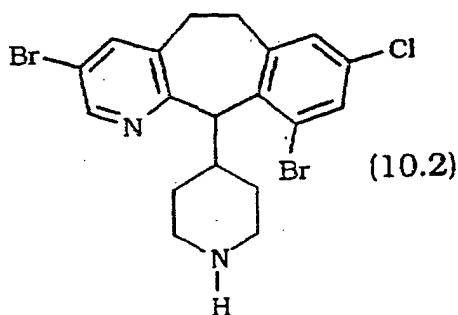


hergestellt werden, wobei Q eine Schutzgruppe ist, z. B. BOC. Nach Oxidation wird die Schutzgruppe durch Techniken entfernt, die in der Technik wohl bekannt sind. Das N-O-Intermediat wird dann weiter umgesetzt, um die erfindungsgemäßen Verbindungen zu produzieren.

[0054] Verbindungen der Formel 10.0 schließen Verbindungen der Formel

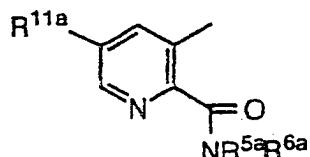


ein, beispielsweise die Verbindung mit der Formel

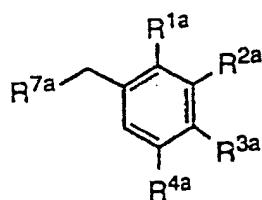


[0055] Die Verbindung der Formel 10.0A oder 10.0B wird nach im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt, beispielsweise nach in WO 95/10516, in US-A-5 151 423 offenbarten Verfahren sowie jenen, die nachfolgend beschrieben sind. Die obige Intermediatverbindung kann auch nach einem Verfahren hergestellt werden, das die folgenden Stufen aufweist:

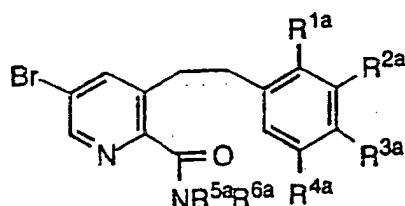
(a) Umsetzen eines Amids mit der Formel



worin R^{11a} Br ist, R^{5a} Wasserstoff ist und R^{6a} C₁- bis C₆-Alkyl, Aryl oder Heteroaryl ist; R^{5a} C₁- bis C₆-Alkyl, Aryl oder Heteroaryl ist und R^{6a} Wasserstoff ist; R^{5a} und R^{6a} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C₁- bis C₆-Alkyl und Aryl; oder R^{5a} und R^{6a} zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Ring bilden, der 4 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, oder 3 bis 5 Kohlenstoffatome und eine Heteroeinheit ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -O- und -NR^{9a}- enthält, wobei R^{9a} H, C₁- bis C₆-Alkyl oder Phenyl ist; mit einer Verbindung mit der Formel

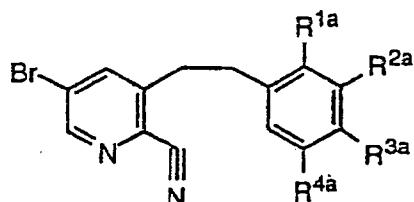


worin R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} und R^{4a} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Halogen und R^{7a} Cl oder Br ist, in Gegenwart einer starken Base, um eine Verbindung der Formel



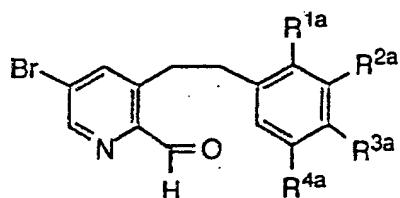
zu erhalten,

(b) Umsetzen einer Verbindung der Stufe (a) mit
(i) POCl₃, um eine Cyanoverbindung der Formel



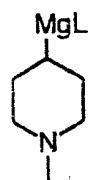
zu erhalten; oder

(ii) DIBALH, um einen Aldehyd der Formel

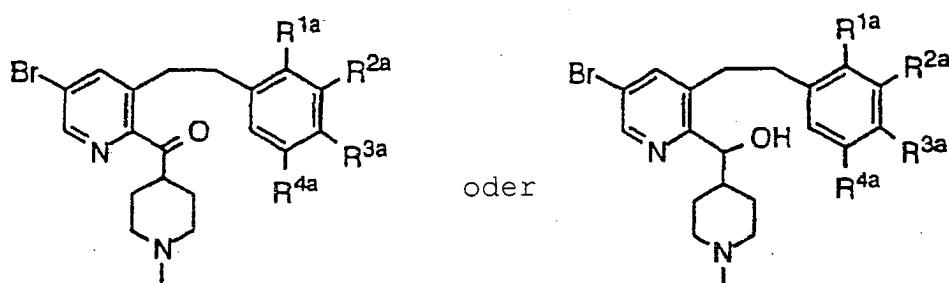


zu erhalten,

(c) Umsetzen der Cyanoverbindung oder des Aldehyds mit einem-Piperidinderivat mit der Formel



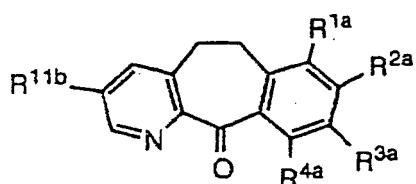
worin L eine Abgangsgruppe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cl und Br ist, um ein Keton beziehungsweise einen Alkohol mit der folgenden Formel zu erhalten:



(d) (i) Cyclisieren des Ketons mit $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, um eine Verbindung der Formel 10.0A oder 10,0B zu erhalten, wobei die punktierte Linie für eine Doppelbindung steht; oder

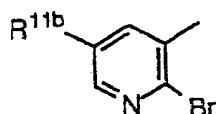
(d)(ii) Cyclisieren des Alkohols mit Polyphosphorsäure, um eine Intermediatverbindung zu erhalten, worin die punktierte Linie für eine Einfachbindung steht.

[0056] Verfahren zur Herstellung der Intermediatverbindungen, die in WO 95/10516, US-A-5 151 423 offenbart und nachfolgend beschrieben sind, verwenden ein tricyclisches Ketonintermediat. Solche Intermediate mit der Formel

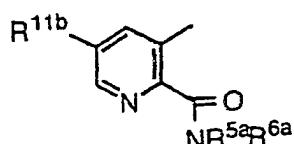


worin R^{11b} , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} und R^{4a} unabhängig aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Halogen ausgewählt sind, können nach dem folgenden Verfahren hergestellt werden, welches umfasst:

(a) Umsetzen einer Verbindung mit der Formel

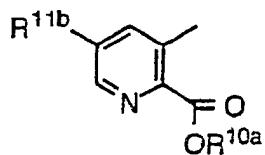


(i) mit einem Amin mit der Formel $\text{NHR}^{5a}\text{R}^{6a}$, worin R^{5a} und R^{6a} wie in dem obigen Verfahren definiert sind, in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und Kohlenmonoxid, um ein Amid mit der Formel:



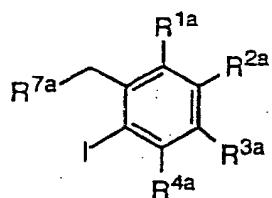
zu erhalten oder

(ii) mit einem Alkohol mit der Formel $R^{10a}OH$, worin R^{10a} niederes C_1 - bis C_6 -Alkyl oder C_3 - bis C_6 -Cycloalkyl ist, in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und Kohlenmonoxid, um den Ester mit der Formel

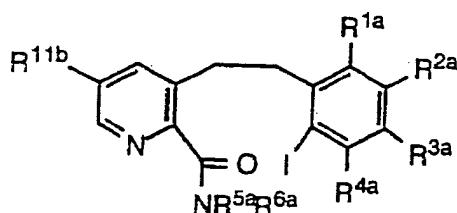


zu erhalten; gefolgt von der Umsetzung des Esters mit einem Amin mit der Formel $NHR^{5a}R^{6a}$, um das Amid zu erhalten;

(b) Umsetzen des Amids mit einer iodsubstituierten Benzylverbindung mit der Formel



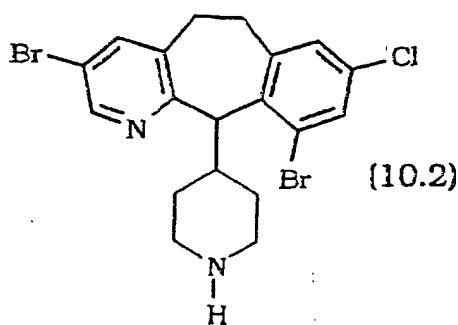
worin R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} und R^{7a} wie oben definiert sind, in Gegenwart einer starken Base, um eine Verbindung mit der Formel



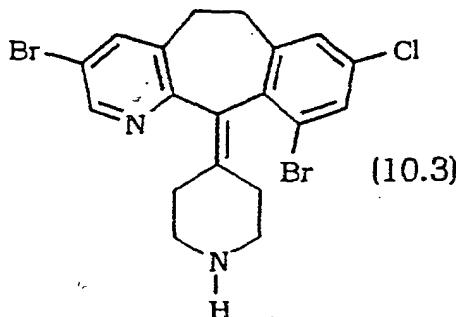
zu erhalten; und

(c) Cyclisieren einer Verbindung der Stufe (b) mit einem Reagenz der Formel $R^{8a}MgL$, worin R^{8a} C_1 - bis C_8 -Alkyl, Aryl oder Heteroaryl ist und L Br oder Cl ist, mit der Maßgabe, dass vor der Cyclisierung Verbindungen, worin R^{5a} oder R^{6a} Wasserstoff ist, mit einer geeigneten N-Schutzgruppe umgesetzt werden.

[0057] (+)-Isomere der Verbindungen der Formel 10.2



können mit hoher Enantioselektivität unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt werden, das enzymkatalysierte Umesterung beinhaltet. Eine racemische Verbindung der Formel



wird vorzugsweise mit einem Enzym wie Toyobo LIP-300 und einem Acylierungsmittel wie Trifluorethylisobu-

tyrat umgesetzt; das resultierende (+)-Amid wird dann aus dem (–)-enantiomeren Amin gemäß im Stand der Technik wohlbekannten Techniken isoliert, und anschließend wird das (+)-Amid hydrolysiert, beispielsweise indem mit einer Säure wie H_2SO_4 unter Rückfluss gehalten wird, und die resultierende Verbindung wird dann gemäß im Stand der Technik wohlbekannten Verfahren mit DIBAL reduziert, um das entsprechende optisch angereicherte (+)-Isomer der Formel 10.2 zu erhalten. Alternativ wird zuerst eine racemische Verbindung der Formel 10.3 zu der entsprechenden racemischen Verbindung der Formel 10.2 reduziert und anschließend mit dem Enzym (Toyobo LIP-300) und Acylierungsmittel wie oben beschrieben behandelt, um das (+)-Amid zu erhalten, welches hydrolysiert wird, um das optisch angereicherte (+)-Isomer zu erhalten.

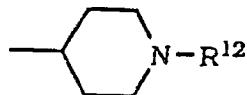
[0058] Fachleute werden erkennen, dass sich nach dem obigen Enzymverfahren Verbindungen der Formel 1.0 mit anderen R^1 -, R^2 -, R^3 - und R^4 -Substituenten herstellen lassen.

[0059] Zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1.0 werden die Verbindungen der Formel 12.0 oder 13.0 mit der entsprechenden halogensubstituierten Heteroaryl-, Heterocycloalkyl- oder Cycloalkylgruppe in einem geeigneten organischen Lösungsmittel mit geeigneter Base umgesetzt, um die entsprechende W-Gruppe hinzuzufügen. Diese Kondensationsreaktionen werden gemäß Verfahren durchgeführt, die in der Technik wohl bekannt sind.

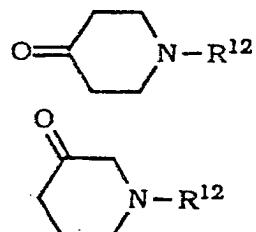
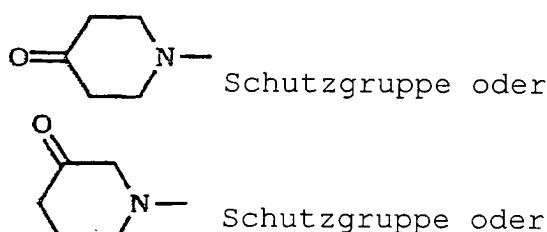
[0060] Die Verbindungen der Formeln 12.0 oder 13.0 werden beispielsweise mit dem entsprechenden Halogenheteroaryl (z. B. Br-Heteroaryl oder Cl-Heteroaryl) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Dimethylformamid) mit einer geeigneten Base (z. B. Natriumbicarbonat) umgesetzt, um Verbindungen der Formel 1.0 herzustellen, wobei W Heteroaryl ist.

[0061] Die Verbindungen der Formeln 12.0 oder 13.0 werden auch beispielsweise mit dem entsprechenden Halogenheterocycloalkyl oder Halogencycloalkyl (z. B. Br-Heterocycloalkyl oder Br-Cycloalkyl) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Dimethylformamid) mit einer geeigneten Base (z. B. Natriumbicarbonat) umgesetzt, um Verbindungen der Formel 1.0 herzustellen, wobei W Heterocycloalkyl ist.

[0062] Verbindungen der Formel 1.0, worin W

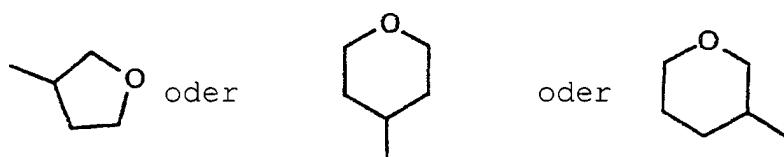


ist, können nach im Stand der Technik wohl bekannten Verfahren hergestellt werden. Eine Verbindung der Formel 12.0 oder 13.0 kann beispielsweise mit einem geeignet geschützten (wenn R^{12} H ist) oder substituierten 3- oder 4-Piperidon, d. h.

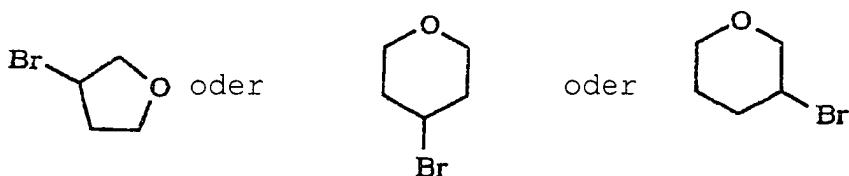


unter Verwendung von $TiCl_4$ kondensiert werden und das Intermediat mit $NaCNBH_4$ reduziert werden.

[0063] Verbindungen der Formel 1.0, worin W ein Sauerstoff enthaltendes Heterocycloalkyl ist, z. B.



können nach in der Technik wohl bekannten Verfahren durch Alkylierung einer Verbindung der Formel 12.0 oder 13.0 mit dem halogensubstituierten Heterocycloalkyl, z. B.



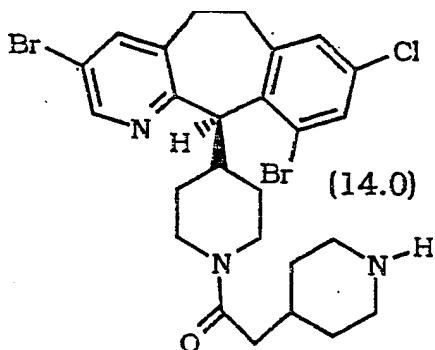
in Gegenwart einer geeigneten Base (z. B. NaH) und eines geeigneten Lösungsmittels (z. B. THF) hergestellt werden.

[0064] Die Verbindungen der Formel 12.0 oder 13.0 werden auch beispielsweise mit dem entsprechenden cyclischen Halogenguanidin oder cyclischen Halogenamidin in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. DMF) mit einer geeigneten Base (z. B. Na_2CO_3) umgesetzt, um Verbindungen zu produzieren, worin W ein cyclisches Guanidin oder cyclisches Amidin ist. Die Reaktion der Verbindung der Formel 14.0 (unten) mit

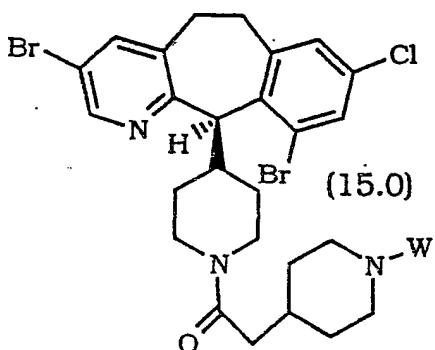


[hergestellt wie in "The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond," Saul Patai, Herausgeber, Kapitel 13, Seiten 597–662, John Wiley & Sons (1970) beschrieben] in DMF mit Na_2CO_3 ergibt die Verbindungen der Formel 9.1 beziehungsweise 9.2.

[0065] Die Reaktion der Verbindung mit der Formel



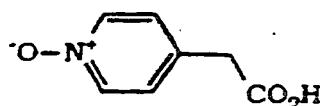
mit den oben genannten halogensubstituierten Heteroaryl-, Heterocycloalkyl- oder Cycloalkylgruppen ergibt beispielsweise eine Verbindung mit der Formel:



worin W wie für Formel 1.0 definiert ist.

[0066] Die Herstellung von erfindungsgemäßen Trihalogenverbindungen ist in den folgenden Beispielen zusammen mit der Herstellung von Dihalogenverbindungen beschrieben, die kein Teil der vorliegenden Erfindung sind.

Präparatives Beispiel 1



Stufe A



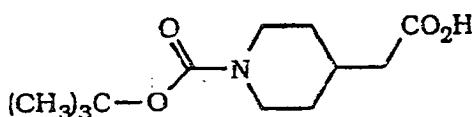
[0067] 10 g (60,5 mmol) Ethyl-4-pyridylacetat und 120 ml trockenes CH_2Cl_2 wurden bei -20°C kombiniert, 10,45 g (60,5 mmol) MCPBA zugegeben und bei -20°C eine Stunde gerührt und danach bei 25°C 67 Stunden gerührt. Es wurden weitere 3,48 g (20,2 mmol) MCPBA zugegeben und 24 Stunden bei 25°C gerührt. Es wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt und mit gesättigtem NaHCO_3 (wässrig) und danach Wasser gewaschen. Es wurde über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und chromatographiert (Silikagel, 2% bis 5,5% (10% NH_4OH in MeOH)/ CH_2Cl_2), um 8,12 g der Produktverbindung zu ergeben. Massenspektrum: $\text{MH}^+ = 182,15$.

Stufe B



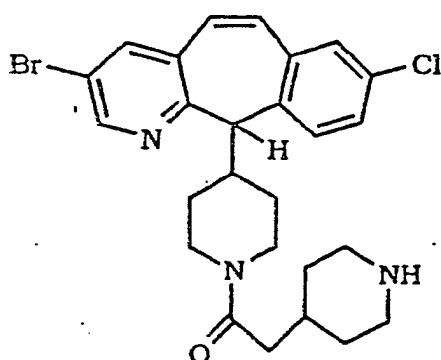
[0068] 3,5 g (19,3 mmol) des Produkts von Stufe A, 17,5 ml EtOH und 96,6 ml 10% NaOH (wässrig) wurden kombiniert und die Mischung 2 Stunden auf 67°C erwärmt. 2 N HCl (wässrig) wurde zugegeben, um den pH-Wert auf 2,37 einzustellen, und es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. 200 ml trockenes EtOH wurden zugegeben, durch Celite® filtriert und der Filterkuchen mit trockenem EtOH (2×50 ml) gewaschen. Die kombinierten Filtrate wurden im Vakuum konzentriert, um 2,43 g der Titelverbindung zu ergeben.

Präparatives Beispiel 2

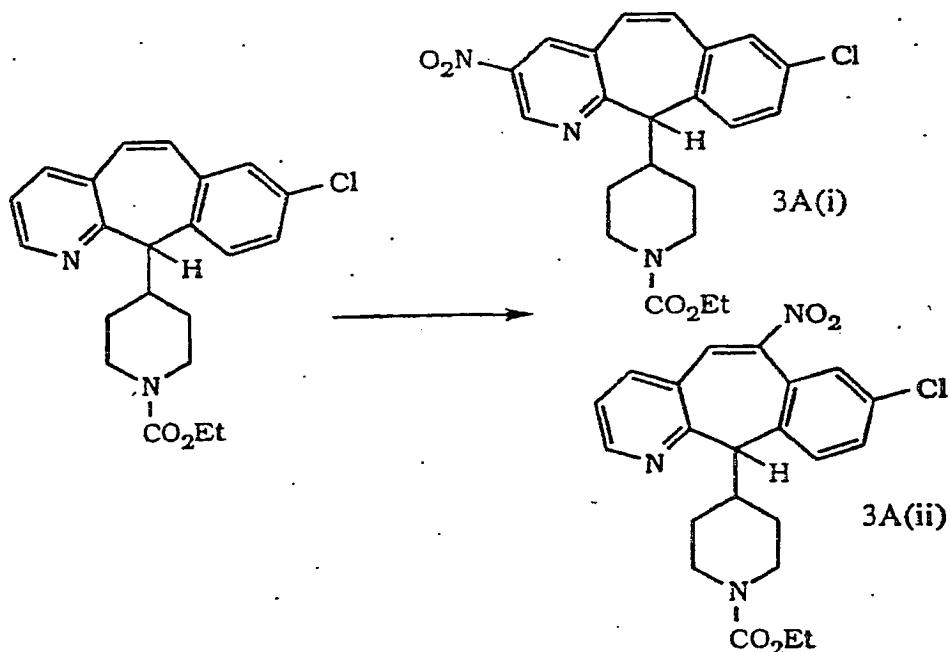


[0069] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren offenbart, das in der internationalen PCT-Veröffentlichung Nr. 95/10516 offenbart ist.

Präparatives Beispiel 3*



Stufe A

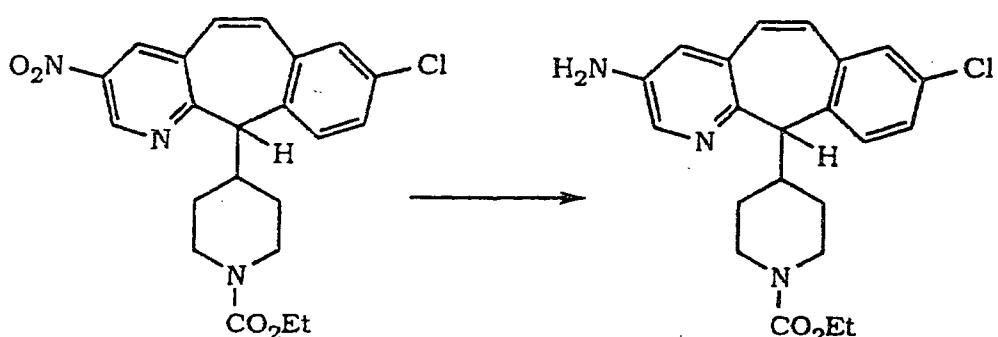


[0070] 14,95 g (39 mmol) 8-Chlor-11-(1-ethoxycarbonyl-4-piperidinyl)-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin und 150 ml CH_2Cl_2 wurden kombiniert, anschließend 13,07 g (42,9 mmol) $(n\text{Bu})_4\text{NNO}_3$ zugegeben und die Mischung auf 0°C gekühlt. Im Verlauf von 1,5 Stunden wurde langsam (tropfenweise) eine Lösung von 6,09 ml (42,9 mmol) TFAA in 20 ml CH_2Cl_2 zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht auf 0°C gehalten, danach nacheinander mit gesättigtem NaHCO_3 (wässrig), Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet, im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und der Rückstand (Silikagel, EtOAc/Hexan-Gradient) chromatographiert, um 4,32 g beziehungsweise 1,90 g der beiden Produktverbindungen 3A(i) und 3A(ii) zu ergeben.

Massenspektrum für Verbindung 3A(i): $\text{MH}^+ = 428,2$;

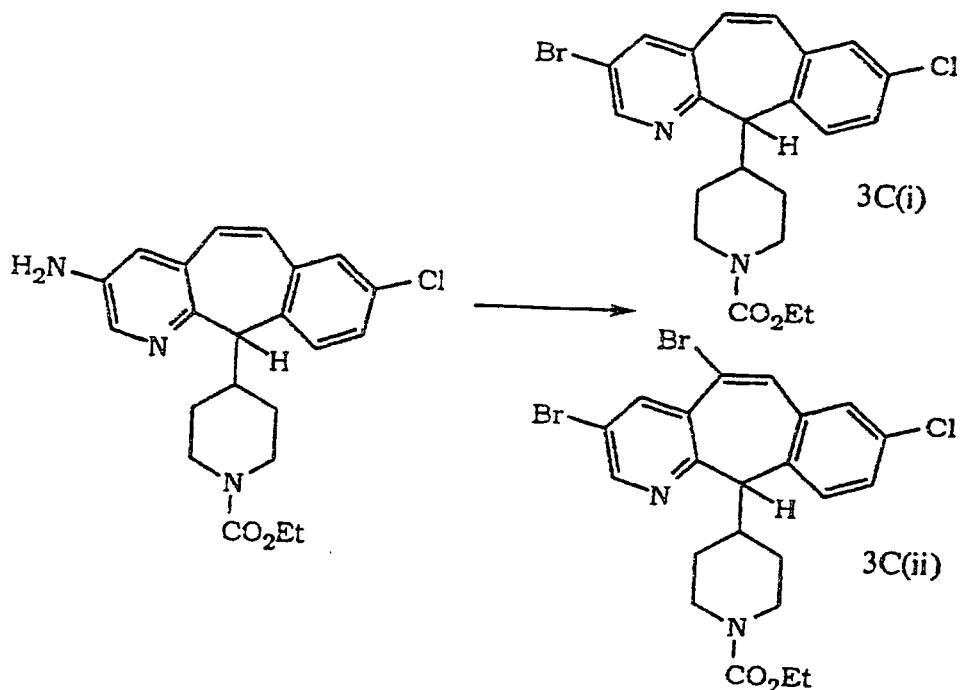
Massenspektrum für Verbindung 3A(ii): $\text{MH}^+ = 428,3$.

Stufe B



[0071] 22,0 g (51,4 mmol) des Produkts 3A(i) aus Stufe A, 150 ml 85% EtOH (wässrig), 25,85 g (0,463 Mol) Fe-Pulver und 2,42 g (21,8 mmol) CaCl_2 wurden kombiniert und unter Nacht auf Rückfluss erwärmt. 12,4 g (0,222 Mol) Fe-Pulver und 1,2 g (10,8 mmol) CaCl_2 wurden zugegeben und 2 Stunden auf Rückfluss erwärmt. Weitere 12,4 g (0,222 Mol) Fe-Pulver und 1,2 g (10,8 mmol) CaCl_2 wurden zugegeben und 2 Stunden auf Rückfluss erwärmt. Die heiße Mischung wurde durch Celite® filtriert, das Celite® mit 50 ml heißem EtOH gewaschen und das Filtrat im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. 100 ml wasserfreies EtOH wurden zugegeben, zu einem Rückstand konzentriert und der Rückstand chromatographiert (Silikagel, MeOH/ CH_2Cl_2 -Gradient), um 16,47 g der Produktverbindung zu ergeben.

Stufe C

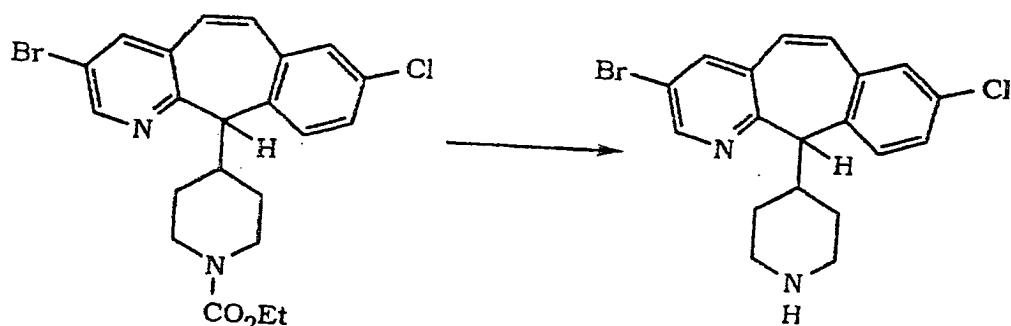


[0072] 16,47 g (41,4 mmol) des Produkts von Stufe B und 150 ml 48% HBr (wässrig) wurden kombiniert und auf -3°C abgekühlt. Langsam (tropfenweise) wurden 18 ml Brom zugegeben, danach wurde langsam eine Lösung von 8,55 g (0,124 Mol) NaNO_2 in 85 ml Wasser zugegeben. Es wurde 45 Minuten bei -3°C bis 0°C gerührt, danach durch Zugabe von 50% NaOH (wässrig) auf pH 10 eingestellt. Es wurde mit EtOAc extrahiert, die Extrakte mit Salzlösung gewaschen und die Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet. Es wurde zu einem Rückstand konzentriert und chromatographiert (Silikagel, EtOAc/Hexan-Gradient), um 10,6 g beziehungsweise 3,28 g der beiden Produktverbindungen 3C(i) und 3C(ii) zu ergeben.

Massenspektrum für Verbindung 3C(i): $\text{MH}^+ = 461,2$;

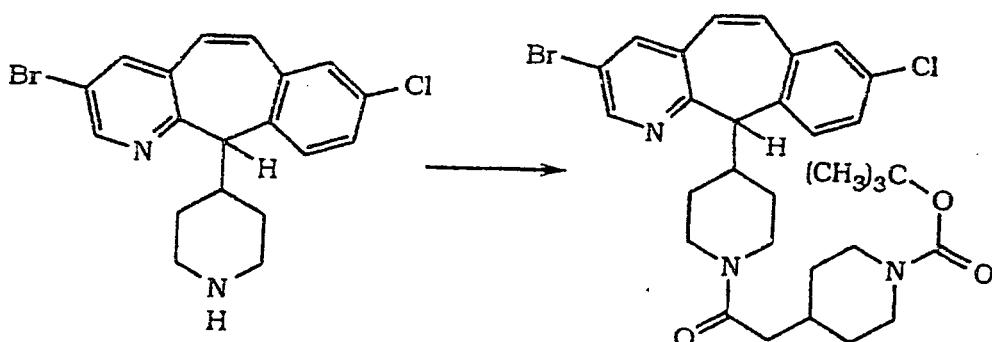
Massenspektrum für Verbindung 3C(ii): $\text{MH}^+ = 539$.

Stufe D



[0073] Das Produkt 3C(i) von Stufe C wurde hydrolysiert, indem es in konzentrierter HCl gelöst und 16 Stunden auf etwa 100°C erwärmt wurde. Die Mischung wurde gekühlt und anschließend mit 1 M NaOH (wässrig) neutralisiert. Es wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die Extrakte über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum zu der Titelverbindung konzentriert. Massenspektrum: $\text{MH}^+ = 466,9$.

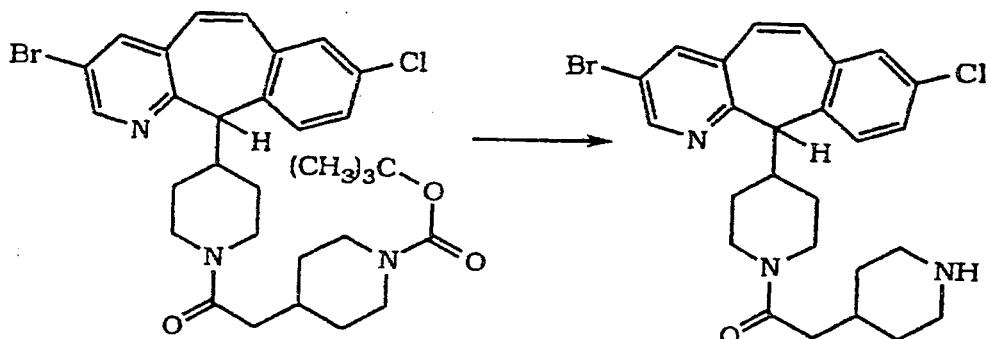
Stufe E



[0074] 1,160 g (2,98 mmol) der Titelverbindung von Stufe D wurden in 20 ml DMF gelöst, bei Raumtemperatur gerührt und 0,3914 g (3,87 mmol) 4-Methylmorpholin, 0,7418 g (3,87 mmol) DEC, 0,5229 g (3,87 mmol) HOBT und 0,8795 g (3,87 mmol) 1-N-t-Butoxycarbonylpiperidinyl-4-essigsäure zugegeben.

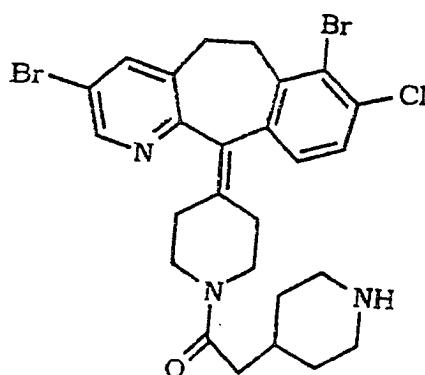
[0075] Die Mischung wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt, danach im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und der Rückstand zwischen CH_2Cl_2 und Wasser partitioniert. Die organische Phase wurde nacheinander mit gesättigtem NaHCO_3 (wässrig), 10 NaH_2PO_4 (wässrig) und Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. Der Rückstand wurde chromatographiert (Silikagel, 2% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{NH}_3$), um 1,72 g des Produkts zu ergeben, Schmelzpunkt = 94,0–94,5°C, Massenspektrum: $\text{MH}^+ = 616,3$, Elementaranalyse: berechnet – C, 60,54; H, 6,06; N, 6,83 gefunden – C, 59,93; H, 6,62; N, 7,45.

Stufe F

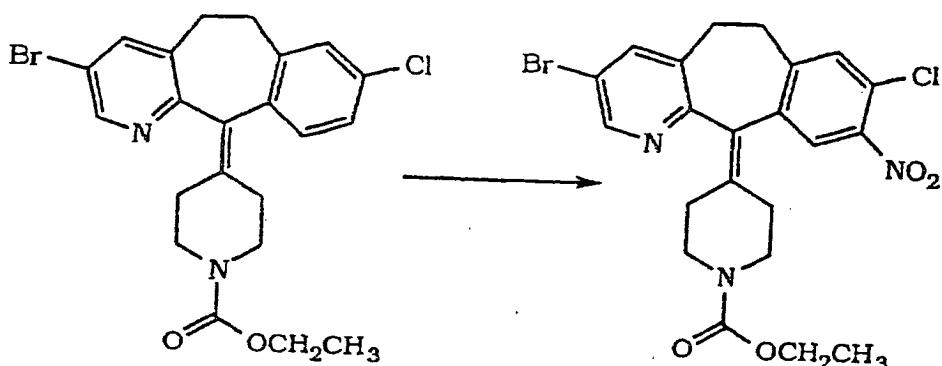


[0076] 1,67 g (2,7 mmol) des Produkts von Stufe E und 20 ml CH_2Cl_2 wurden kombiniert und bei 0°C gerührt. 20 ml TFA wurden zugegeben, die Mischung 2 Stunden gerührt, danach die Mischung mit 1 N NaOH (wässrig) basisch gemacht. Es wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, um 1,16 g des Produkts zu ergeben, Schmelzpunkt = 140,2–140,8°C, Massenspektrum: $\text{MH}^+ = 516,2$.

Präparatives Beispiel 4



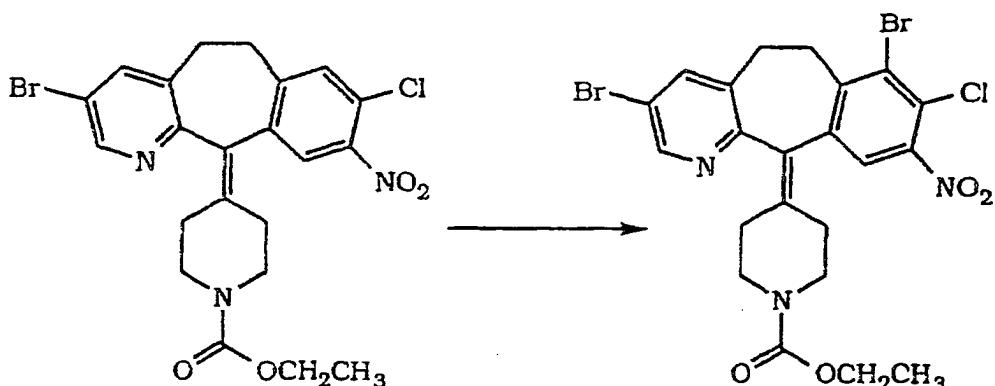
Stufe A



[0077] 25,86 g (55,9 mmol) 4-(8-Chlor-3-Brom-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidin-1-carbonsäureethylester und 250 ml konzentrierte H_2SO_4 wurden bei $-5^{\circ}C$ kombiniert, danach 4,8 g (56,4 mmol) $NaNO_3$ zugegeben und 2 Stunden gerührt. Die Mischung wurde in 600 g Eis gegossen und mit konzentriertem NH_4OH (wässrig) basisch gemacht. Die Mischung wurde filtriert, mit 300 ml Wasser gewaschen, danach mit 500 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Der Extrakt wurde mit 200 ml Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, danach filtriert und im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. Der Rückstand wurde chromatographiert (Silikagel, 10% $EtOAc/CH_2Cl_2$), um 24,4 g (86% Ausbeute) des Produkts zu ergeben, Schmelzpunkt = 165–167°C, Massenspektrum: $MH^+ = 506$ (Cl).

Elementaranalyse: berechnet – C, 52,13; H, 4,17; N, 8,29
gefunden – C, 52,18; H, 4,51; N, 8,16.

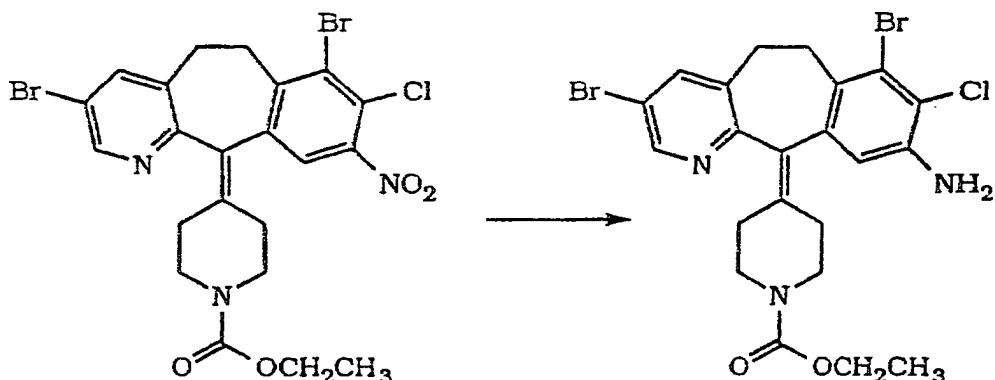
Stufe B



[0078] 20 g (40,5 mmol) des Produkts von Stufe A und 200 ml konzentrierte H_2SO_4 wurden bei $20^{\circ}C$ kombiniert, danach die Mischung auf $0^{\circ}C$ gekühlt. 7,12 g (24,89 mmol) 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin wurden zu der Mischung gegeben und 3 Stunden bei $20^{\circ}C$ gerührt. Es wurde auf $0^{\circ}C$ gekühlt, weitere 1,0 g (3,5 mmol) des Dibromhydantins zugegeben und 2 Stunden bei $20^{\circ}C$ gerührt. Die Mischung wurde in 400 g Eis gegossen, mit konzentriertem NH_4OH (wässrig) bei $0^{\circ}C$ alkalisch gemacht und der resultierende Feststoff durch Filtration aufgefangen. Der Feststoff wurde mit 300 ml Wasser gewaschen, in 200 ml Aceton aufgeschlämmt und filtriert, um 19,79 g (85,6% Ausbeute) des Produkts zu ergeben, Schmelzpunkt = 236–237°C, Massenspektrum: $MH^+ = 584$ (Cl).

Elementaranalyse: berechnet – C, 45,11; H, 3,44; N, 7,17
gefunden – C, 44,95; H, 3,57; N, 7,16.

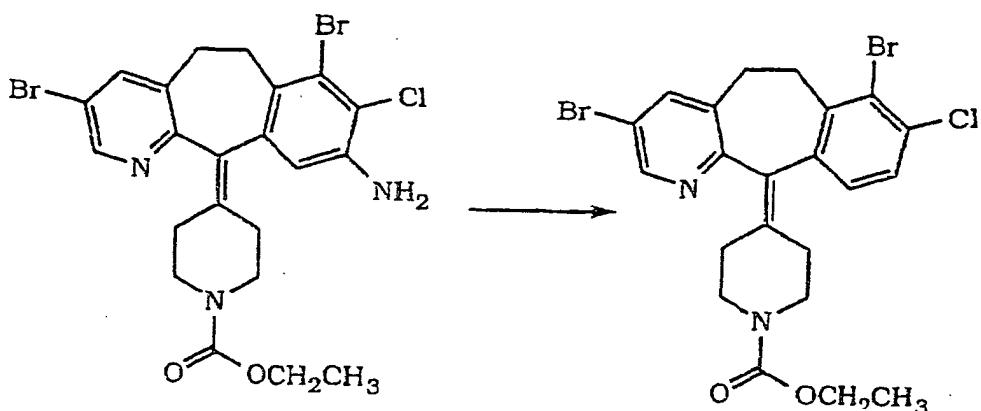
Stufe C



[0079] 25 g (447 mmol) Fe-Späne, 10 g (90 mmol) CaCl₂ und eine Suspension von 20 g (34,19 mmol) des Produkts von Stufe B wurden in 700 ml 90 : 10 EtOH/Wasser bei 50°C kombiniert. Die Mischung wurde über Nacht auf Rückfluss erwärmt, durch Celite® filtriert und der Filterkuchen mit 2 × 200 ml heißem EtOH gewaschen. Das Filtrat und die Wäschen wurden kombiniert und im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. Der Rückstand wurde mit 600 ml CH₂Cl₂ extrahiert, mit 300 ml Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Es wurde filtriert und im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert, danach chromatographiert (Silikagel, 30% EtOAc/CH₂Cl₂), um 11,4 g (60% Ausbeute) des Produkts zu ergeben, Schmelzpunkt = 211–212°C, Massenspektrum: MH⁺ = 554 (Cl),

Elementaranalyse: berechnet – C, 47,55; H, 3,99; N, 7,56
gefunden – C, 47,45; H, 4,31; N, 7,49.

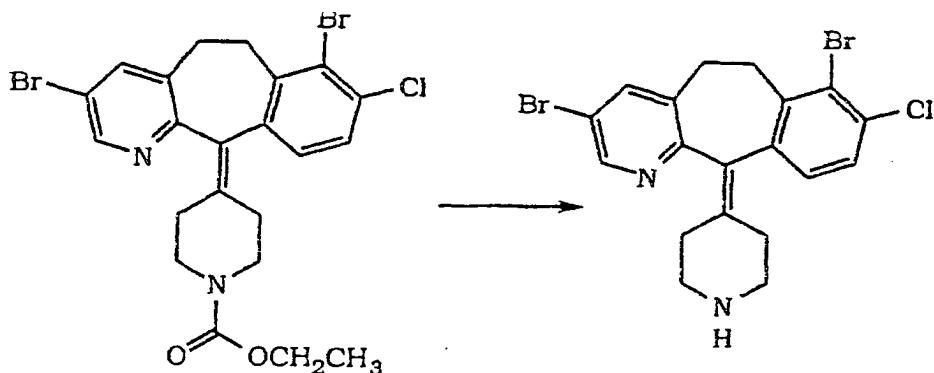
Stufe D



[0080] 20 g (35,9 mmol) des Produkts von Stufe C wurden langsam (in Portionen) bei -10°C zu einer Lösung von 8 g (116 mmol) NaNO₂ in 120 ml konzentrierter HCl (wässrig) gegeben. Die resultierende Mischung wurde 2 Stunden bei 0°C gerührt, danach wurden langsam (tropfenweise) bei 0°C über einen Zeitraum von einer Stunde 150 ml (1,44 Mol) 50% H₃PO₂ zugegeben. Es wurde bei 0°C 3 Stunden gerührt, danach in 600 g Eis gegossen und mit konzentriertem NH₄OH (wässrig) alkalisch gemacht. Es wurde mit 2 × 300 ml CH₂Cl₂ extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, danach filtriert und im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. Der Rückstand wurde chromatographiert (Silikagel, 25% EtOAc/Hexane), um 13,67 g (70% Ausbeute) des Produkts zu ergeben, Schmelzpunkt = 163–165°C, Massenspektrum: MH⁺ = 539 (Cl),

Elementaranalyse: berechnet – C, 48,97; H, 4,05; N, 5,22
gefunden – C, 48,86; H, 3,91; N, 5,18.

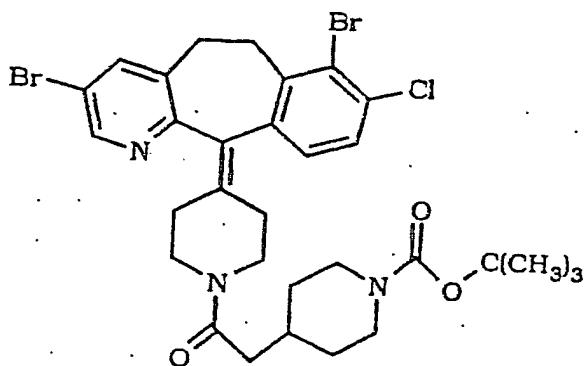
Stufe E



[0081] 6,8 g (12,59 mmol) des Produkts von Stufe D und 100 ml konzentrierte HCl (wässrig) wurden kombiniert und bei 85°C über Nacht gerührt. Die Mischung wurde gekühlt, in 300 g Eis gegossen und mit konzentriertem NH₄OH (wässrig) alkalisch gemacht. Es wurde mit 2 × 300 ml CH₂Cl₂ extrahiert, danach die Extrakte über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert, danach chromatographiert (Silikagel, 10% MeOH/EtOAc) + 2% NH₄OH (wässrig)), um 5,4 g (92% Ausbeute) der Titelverbindung zu ergeben, Schmelzpunkt = 172–174°C. Massenspektrum: MH⁺ = 467 (FAB), Elementaranalyse: berechnet – C, 48,69; H, 3,65; N, 5,97; gefunden – C, 48,83; H, 3,80; N, 5,97.

Stufe F

[0082] Nach im Wesentlichen demselben Verfahren wie in Stufe C des folgenden präparativen Beispiels 5 wurde die Titelverbindung der obigen Stufe E mit 1-N-t-Butoxycarbonylpiperidinyl-4-essigsäure umgesetzt, um die Verbindung

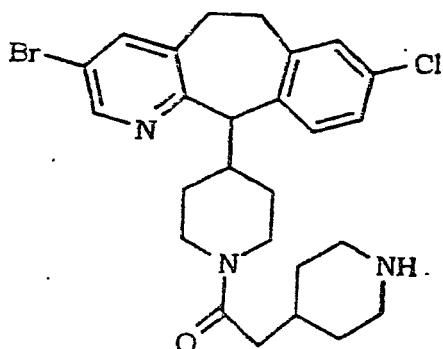


zu produzieren.

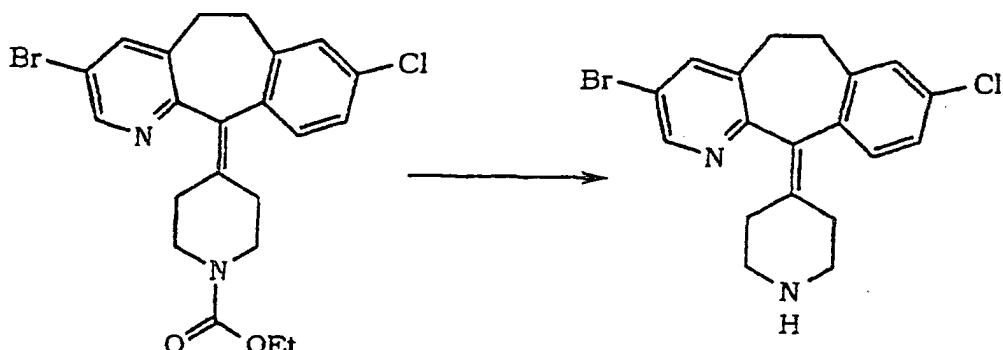
Stufe G

[0083] Nach im Wesentlichen demselben Verfahren wie in Stufe D des folgenden präparativen Beispiels 5 wurde die Titelverbindung aus der obigen Stufe F entschützt, um die Titelverbindung des präparativen Beispiels 4 zu ergeben.

Präparatives Beispiel 5*

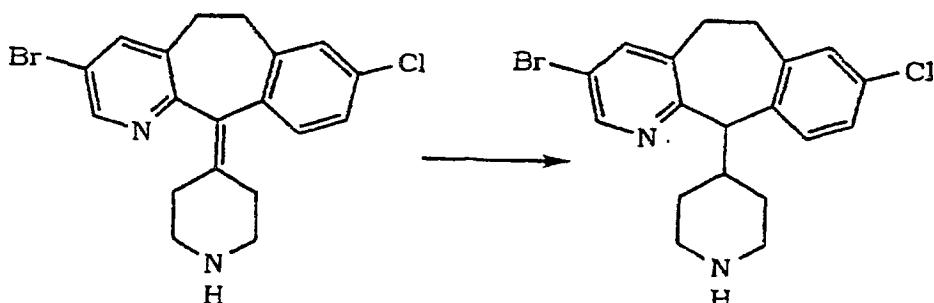


Stufe A



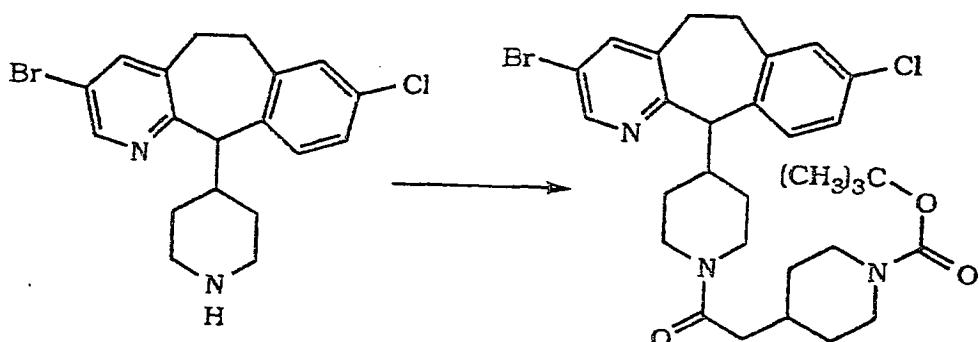
[0084] 2,42 g 4-(8-Chlor-3-Brom-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidin-1-carbonsäureethylester wurde nach im Wesentlichen dem selben Verfahren wie in dem präparativen Beispiel 3, Stufe D beschrieben hydrolysiert, um 1,39 g (69% Ausbeute) des Produkts zu ergeben.

Stufe B



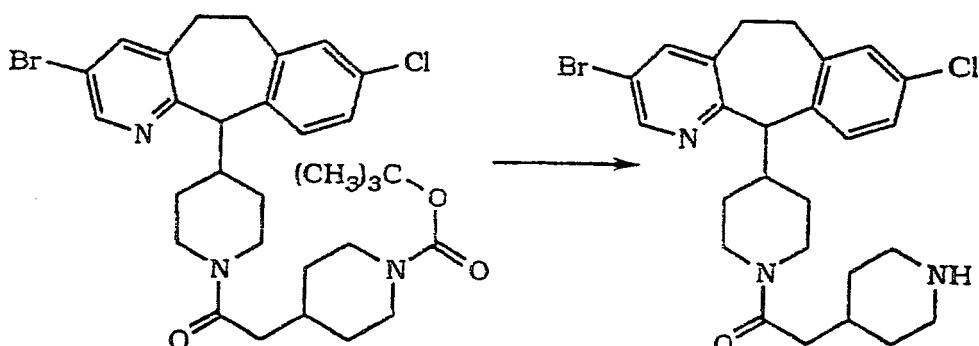
[0085] 1 g (2,48 mmol) des Produkts von Stufe A und 25 ml trockenes Toluol wurden kombiniert, 2,5 ml 1 M DIBAL in Toluol zugefügt und die Mischung auf Rückfluss erwärmt. Nach einer halben Stunde wurden weitere 2,5 ml 1 M DIBAL in Toluol zugegeben und eine Stunde auf Rückfluss erwärmt. (Die Reaktion wurde mit DC unter Verwendung von 50% MeOH/CH₂Cl₂ + NH₄OH (wässrig) überwacht). Die Mischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, 50 ml 1 N HCl (wässrig) zugegeben und 5 Minuten gerührt. 100 ml 1 N NaOH (wässrig) wurden zugegeben und anschließend mit EtOAc (3 × 150 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, um 1,1 g der Titelverbindung zu ergeben.

Stufe C



[0086] 0,501 g (1,28 mmol) der Titelverbindung von Stufe B und 20 ml trockenes DMF wurden kombiniert, danach 0,405 g (1,664 mmol) 1-N-t-Butoxycarbonylpiperidyl-4-essigsäure, 0,319 g (1,664 mmol) DEC, 0,225 g (1,664 mmol) HOBT und 0,168 g (1,664 mmol) 4-Methylmorpholin zugegeben und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert, danach der Rückstand zwischen 150 ml CH_2Cl_2 und 150 ml gesättigtem NaHCO_3 (wässrig) partitioniert. Die wässrige Phase wurde mit weiteren 150 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. Der Rückstand wurde chromatographiert (Silikagel, 500 ml Hexan, 1 L 1% MeOH/ CH_2Cl_2 + 0,1% NH_4OH (wässrig), danach 1 L 2% MeOH/ CH_2Cl_2 + 0,1% NH_4OH (wässrig)), um 0,575 g des Produkts zu ergeben, Schmelzpunkt = 115°–125°C, Massenspektrum: $\text{MH}^+ = 616$.

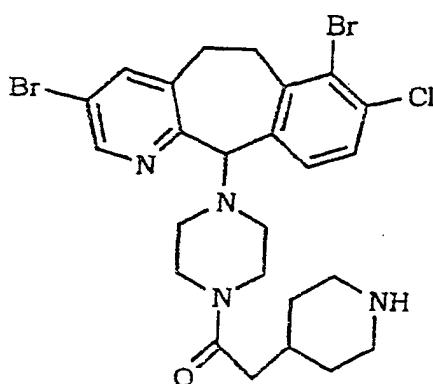
Stufe D



[0087] 0,555 g (0,9 mmol) des Produkts von Stufe C und 15 ml CH_2Cl_2 wurden kombiniert und die Mischung auf 0°C gekühlt. 15 ml TFA wurden zugegeben und bei 0°C 2 Stunden gerührt. Es wurde im Vakuum bei 40–45°C zu einem Rückstand konzentriert, danach der Rückstand zwischen 150 ml CH_2Cl_2 und 100 ml gesättigtem NaHCO_3 (wässrig) partitioniert. Die wässrige Phase wurde mit 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert, die Extrakte kombiniert und über MgSO_4 getrocknet. Es wurde im Vakuum konzentriert, um 0,47 g des Produkts zu ergeben.

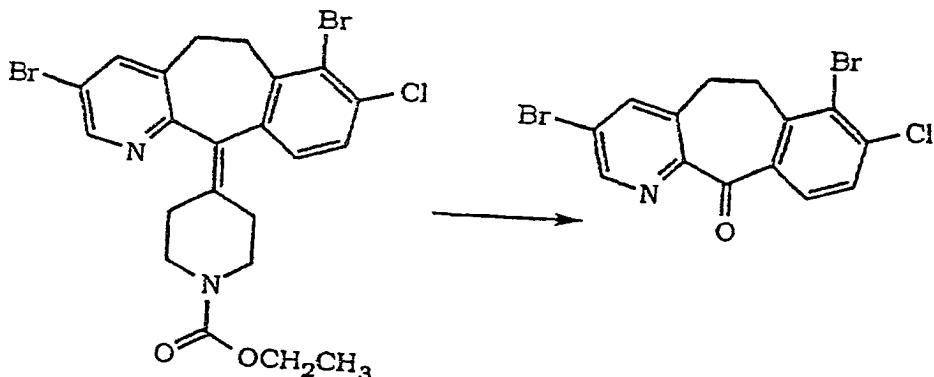
Schmelzpunkt = 140°–150°C, Massenspektrum: $\text{MH}^+ = 516$.

Präparatives Beispiel 6



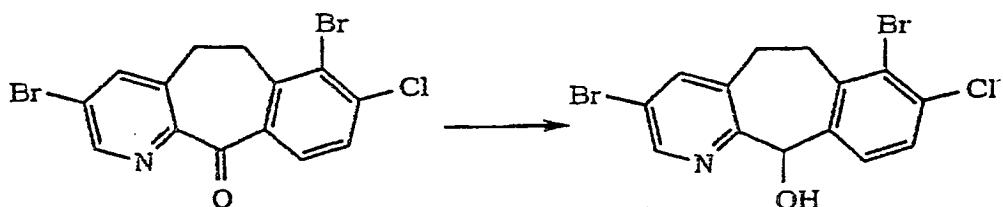
[racemisch sowie (+)- und (-)-Isomere]

Stufe A



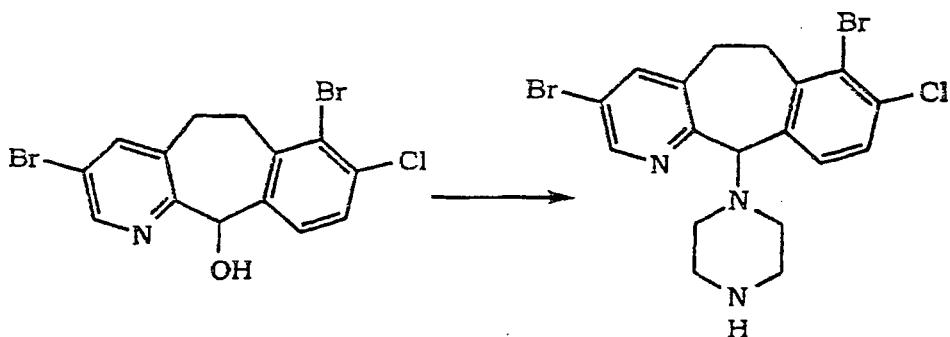
[0088] 16,6 g (0,03 Mol) des Produkts des präparativen Beispiels 4, Stufe D, wurden mit einer 3 : 1 Lösung CH₃CN und Wasser (212, 65 ml CH₃CN und 70,8 ml Wasser) kombiniert und die resultierende Aufschlammung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. 32,833 g (0,153 Mol) NaIO₄ und anschließend 0,31 g (2,30 mmol) RuO₂ wurden zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt, um 1,39 g (69% Ausbeute) des Produkts zu ergeben. (Die Zugabe von RuO war von einer exothermen Reaktion begleitet, und die Temperatur stieg von 20° auf 30°C.). Die Mischung wurde 1,3 Stunden gerührt (die Temperatur kehrte nach etwa 30 Minuten auf 25°C zurück), danach filtriert, um die Feststoffe zu entfernen, und die Feststoffe wurden mit CH₂Cl₂ gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und der Rückstand in CH₂Cl₂ gelöst. Es wurde filtriert, um unlösliche Feststoffe zu entfernen, und die Feststoffe mit CH₂Cl₂ gewaschen. Das Filtrat wurde mit Wasser gewaschen, auf eine Volumen von etwa 200 ml konzentriert und mit Bleiche, danach mit Wasser gewaschen. Es wurde mit 6 N HCl (wässrig) extrahiert. Der wässrige Extrakt wurde auf 0°C gekühlt und langsam 50% NaOH (wässrig) zugegeben, um den pH-Wert auf 4 einzustellen, während die Temperatur < 30°C gehalten wurde. Es wurde zwei Mal mit CH₂Cl₂ extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. Der Rückstand wurde in 20 ml EtOH aufgeschlämmt und auf 0°C gekühlt. Die resultierenden Feststoffe wurden durch Filtration aufgefangen und die Feststoffe im Vakuum getrocknet, um 7,95 g des Produkts zu ergeben. ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): 8,7 (s, 1H); 7,85 (m, 6H); 7,5 (d, 2H); 3,45 (m, 2H); 3,15 (m, 2H).

Stufe B



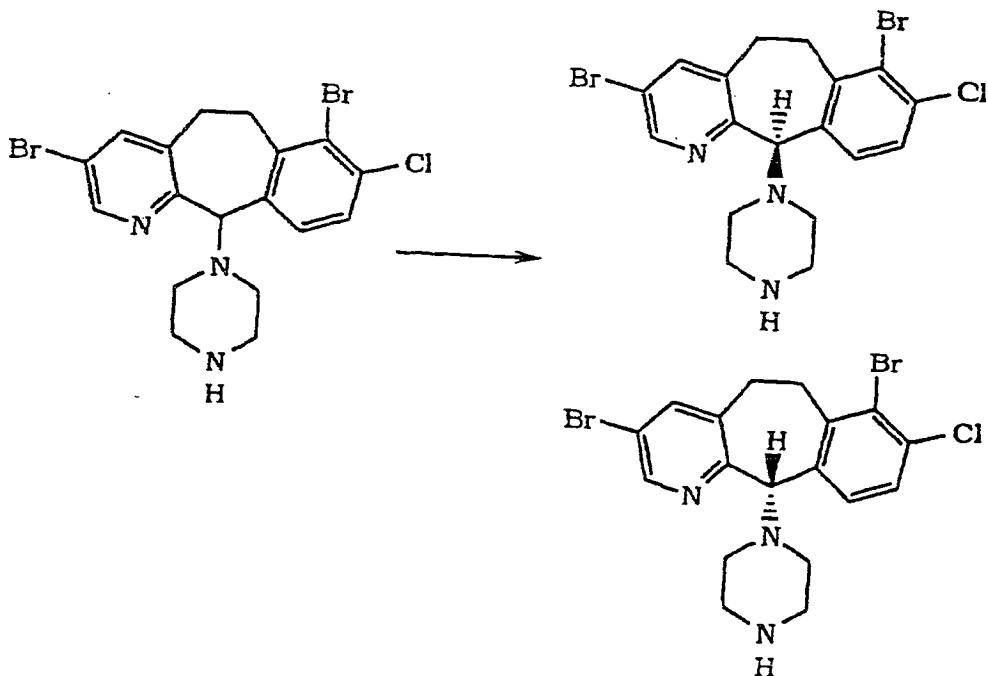
[0089] 21,58 g (53,75 mmol) des Produkts von Stufe A und 500 ml einer wasserfreien 1 : 1-Mischung von EtOH und Toluol wurden kombiniert, 1,43 g (37,8 mmol) NaBH₄ zugegeben und die Mischung 10 Minuten auf Rückfluss erwärmt. Die Mischung wurde auf 0°C gekühlt, 100 ml Wasser zugefügt, danach der pH-Wert mit 1 M HCl (wässrig) auf 4 bis 5 eingestellt, während die Temperatur < 10°C gehalten wurde. 250 ml EtOAc wurden zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (3 × 50 ml) gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand (24,01 g) konzentriert und der Rückstand chromatographiert (Silikagel, 30% Hexan/CH₂Cl₂), um das Produkt zu ergeben. Unreine Fraktionen wurden durch erneute Chromatographie gereinigt. Insgesamt wurden 18,57 g des Produkts erhalten. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8,5 (s, 1H); 7,9 (s, 1H); 7,5 (d von d, 2H); 6,2 (s, 1H); 6,1 (s, 1H); 3,5 (m, 1H); 3,4 (m, 1H); 3,2 (m, 2H).

Stufe C



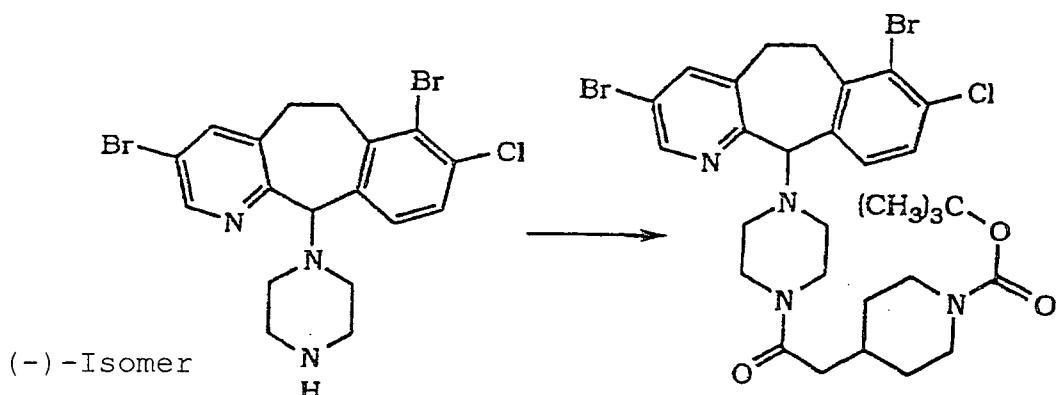
[0090] 18,57 g (46,02 mmol) des Produkts von Stufe B und 500 ml CHCl₃ wurden kombiniert, danach 6,70 ml (91,2 mmol) SOCl₂ zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur 4 Stunden gerührt. Über einen Zeitraum von 5 Minuten wurde eine Lösung von 35,6 g (0,413 Mol) Piperazin in 800 ml THF zugegeben und die Mischung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde über Nacht auf Rückfluss erwärmt, danach auf Raumtemperatur abgekühlt und die Mischung mit 1 L CH₂Cl₂ verdünnt. Es wurde mit Wasser (5 × 200 ml) gewaschen und die wässrige Waschflüssigkeit mit CHCl₃ (3 × 100 ml) extrahiert. Alle organischen Lösungen wurden kombiniert, mit Salzlösung (3 × 200 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und chromatographiert (Silikagel, Gradient von 5%, 7,5%, 10% MeOH/CH₂Cl₂ + NH₄OH), um 18,49 g der Titelverbindung als racemische Mischung zu ergeben.

Stufe D – Trennung der Enantiomere



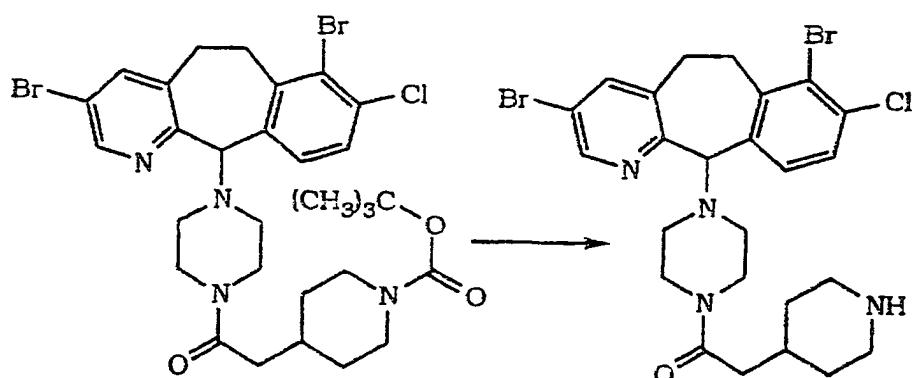
[0091] Die racemische Titelverbindung von Stufe C wurde durch präparative chirale Chromatographie (Chiraldapack AD, 5 cm × 50 cm Säule, Durchflussgeschwindigkeit 100 ml/Min, 20% iPrOH/Hexan + 0,2% Diethylamin) getrennt, um 9,14 g des (+)-Isomers und 9,30 g des (-)-Isomers zu ergeben.
 Physikalisch-chemische Daten für das (+)-Isomer: Schmelzpunkt = 74,5°–77,5°C. Massenspektrum: MH⁺ = 471,9; [α]_D²⁵ = +97,4° (8,48 mg/2 ml MeOH).
 Physikalisch-chemische Daten für das (-)-Isomer: Schmelzpunkt = 82,9°–84,5°C, Massenspektrum: MH⁺ = 471,8; [α]_D²⁵ = -97,4° (8,32 mg/2 ml MeOH).

Stufe E



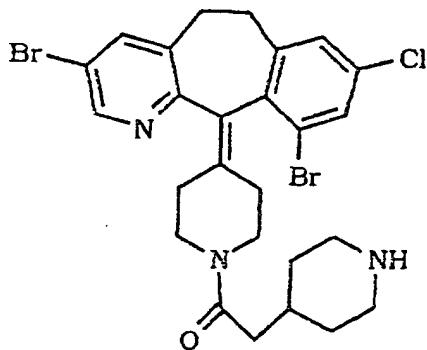
[0092] 3,21 g (6,80 mmol) des (-)-Isomerprodukts von Stufe D und 150 ml wasserfreies DMF wurden kombiniert. 2,15 g (8,8 mmol) 1-N-t-Butoxycarbonylpiperidinyl-4-essigsäure, 1,69 g (8,8 mmol) DEC, 1,19 g (8,8 mmol) HOBT und 0,97 ml (8,8 mmol) N-Methylmorpholin wurden zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wurde im Vakuum konzentriert, um das DMF zu entfernen, und 50 ml gesättigtes NaHCO_3 (wässrig) zugegeben. Es wurde mit CH_2Cl_2 (2 × 250 ml) extrahiert, die Extrakte mit 50 ml Salzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und chromatographiert (Silikagel, 2% MeOH/ CH_2Cl_2 + 10% NH_4OH), um 4,75 g des Produkts zu ergeben, Schmelzpunkt = 75,7°–78,5°C, Massenspektrum: $\text{MH}^+ = 697$; $[\alpha]_D^{25} = -5,5^\circ$ (6,6 mg/2 ml MeOH).

Stufe F

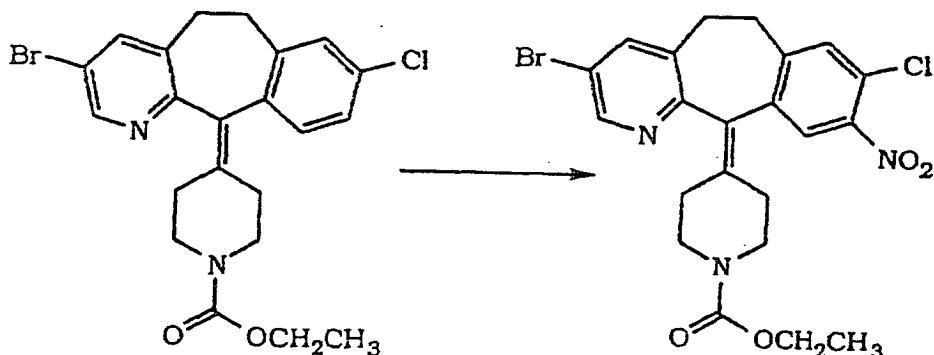


[0093] 4,70 g (6,74 mmol) des Produkts von Stufe E und 30 ml MeOH wurden kombiniert, danach 50 ml 10% H_2SO_4 /Dioxan in 10 ml Aliquoten über einen Zeitraum von einer Stunde zugefügt. Die Mischung wurde in 50 ml Wasser gegossen und 15 ml 50% NaOH (wässrig) zugefügt, um den pH-Wert auf 10 bis 11 einzustellen. Es wurde filtriert, um die resultierenden Feststoffe zu entfernen, und das Filtrat mit CH_2Cl_2 (2 × 250 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde im Vakuum konzentriert, um das MeOH zu entfernen, und erneut mit 250 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert, um das Produkt zu ergeben, Schmelzpunkt = 128,1°–131,5°C, Massenspektrum: $\text{MH}^+ = 597$; $[\alpha]_D^{25} = -6,02^\circ$ (9,3 mg/2 ml MeOH).

Präparatives Beispiel 7

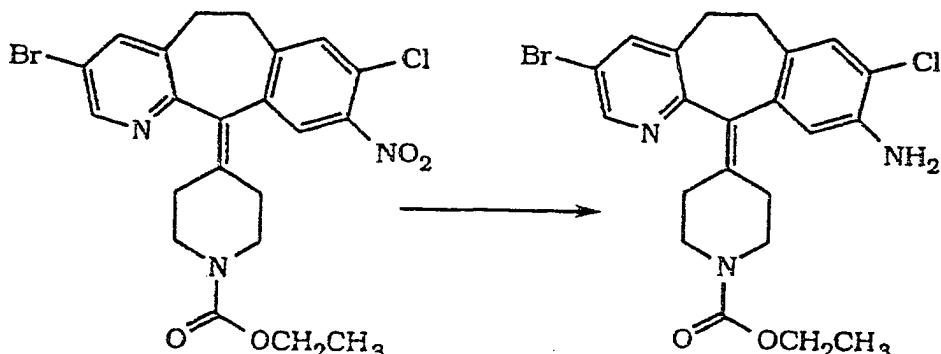


Stufe A



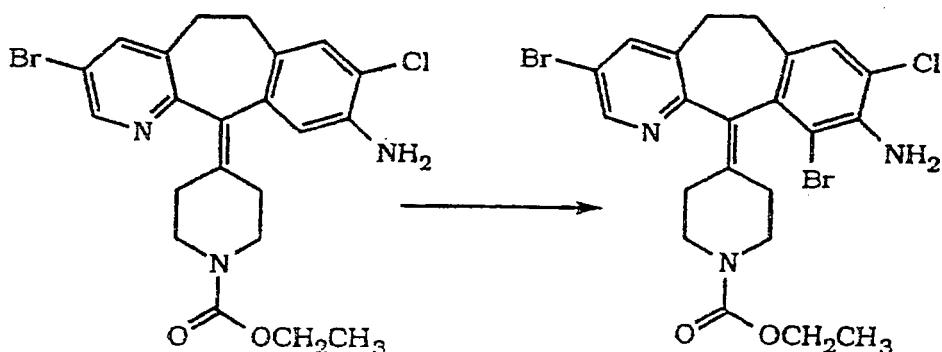
[0094] 15 g (38,5 mmol) 4-(8-Chlor-3-Brom-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidin-1-carbonsäureethylester und 150 ml konzentrierte H_2SO_4 wurden bei $-5^{\circ}C$ kombiniert, danach 3,89 g (38,5 mmol) KNO_3 zugegeben und 4 Stunden gerührt. Die Mischung wurde in 3 L Eis gegossen und mit 50% NaOH (wässrig) alkalisch gemacht. Es wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet, danach filtriert und im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. Der Rückstand wurde aus Aceton umkristallisiert, um 6,69 g des Produkts zu ergeben. 1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): 8,5 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 4,15 (q, 2H); 3,8 (m, 2H); 3,5–3,1 (m, 4H); 3,0–2,8 (m, 2H); 2,6–2,2 (m, 4H); 1,25 (t, 3H).

Stufe B



[0095] 6,69 g (13,1 mmol) des Produkts aus Stufe A und 100 ml 85% EtOH/Wasser wurden kombiniert, danach 0,66 g (5,9 mmol) $CaCl_2$ und 6,56 g (117,9 mmol) Fe zugefügt und die Mischung über Nacht auf Rückfluss erwärmt. Die heiße Reaktionsmischung wurde durch Celite® filtriert und der Filterkuchen mit heißem EtOH gespült. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, um 7,72 g des Produkts zu ergeben, Massenspektrum: $MH^+ = 478,0$.

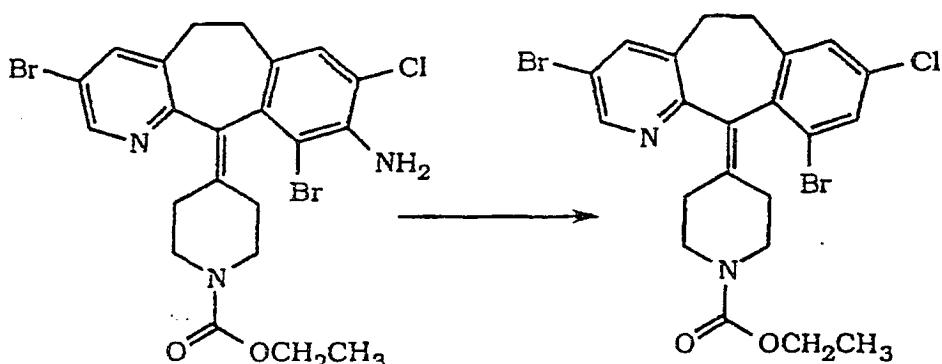
Stufe C



[0096] 7,70 g des Produkts von Stufe B und 35 ml HOAc wurden kombiniert, danach 45 ml Lösung von Br₂ in HOAc zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wurden 300 ml 1 N NaOH (wässrig), anschließend 75 ml 50% NaOH (wässrig) zugefügt und mit EtOAc extrahiert. Der Extrakt wurde über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. Der Rückstand wurde chromatographiert (Silikagel, 20% bis 30 EtOAc/Hexan), um 3,47 g des Produkts (zusammen mit weiteren 1,28 g teilgereinigten Produkts) zu ergeben. Massenspektrum: MH⁺ = 555,9.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,5 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 4,5 (s, 2H); 4,15 (m, 3H); 3,8 (br s, 2H); 3,4–3,1 (m, 4H); 9–2,75 (m, 1H); 2,7–2,5 (m, 2H); 2,4–2,2 (m, 2H); 1,25 (m, 3H).

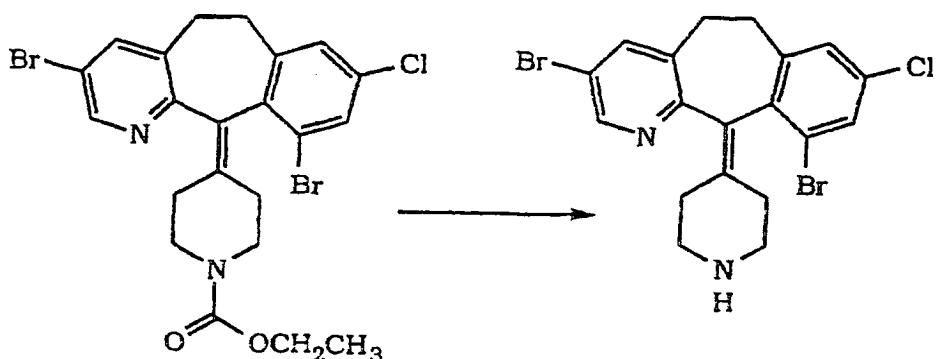
Stufe D



[0097] 0,557 g (5,4 mmol) t-Butylnitrit und 3 ml DMF wurden kombiniert und die Mischung auf 60°–70°C erwärmt. Es wurde langsam (tropfenweise) eine Mischung von 2,00 g (3,6 mmol) des Produkts von Stufe C und 4 ml DMF zugegeben und anschließend die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wurden bei 40°C weitere 0,64 ml t-Butylnitrit zugegeben und die Mischung erneut eine halbe Stunde auf 60°–70°C erwärmt. Es wurde auf Raumtemperatur gekühlt und die Mischung in 150 ml Wasser gegossen. Es wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, der Extrakt über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. Der Rückstand wurde chromatographiert (Silikagel, 10% bis 20 EtOAc/Hexan), um 0,74 g des Produkts zu ergeben, Massenspektrum: MH⁺ = 541,0.

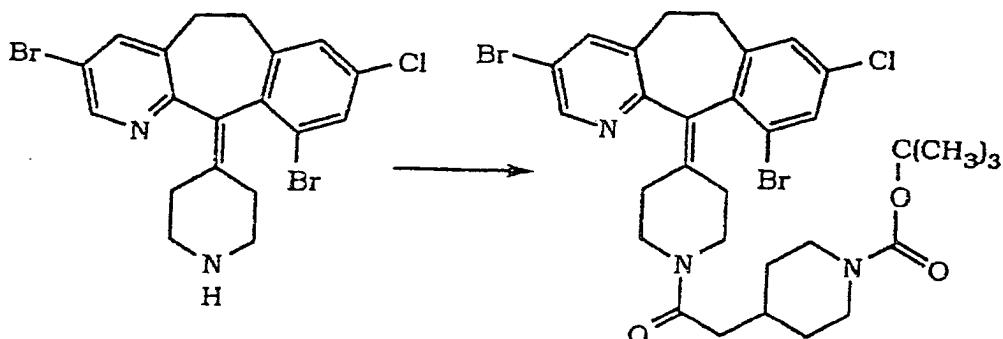
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 8,52 (s, 1H); 7,5 (d, 2H); 7,2 (s, 1H); 4,15 (q, 2H); 3,9–3,7 (m, 2H); 3,5–3,1 (m, 4H); 3,0–2,5 (m, 2H); 2,4–2,2 (m, 2H); 2,1–1,9 (m, 2H); 1,26 (t, 3H).

Stufe E



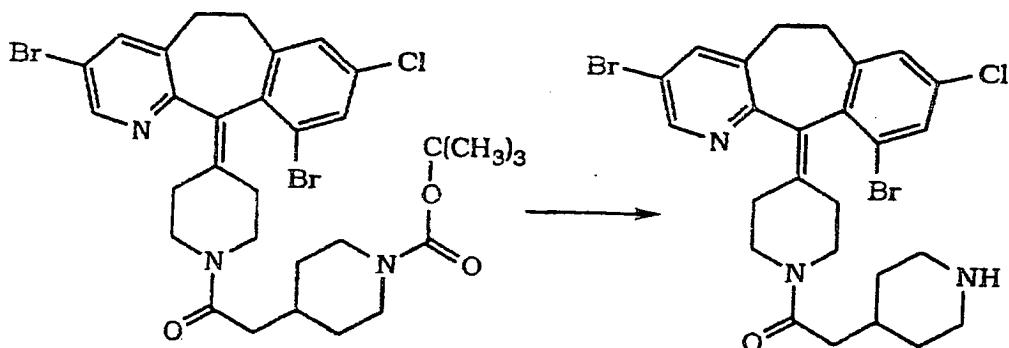
[0098] 0,70 g (1,4 mmol) des Produkts von Stufe D und 8 ml konzentrierte HCl (wässrig) wurden kombiniert und die Mischung über Nacht auf Rückfluss erwärmt. Es wurden 30 ml 1 N NaOH (wässrig), anschließend 5 ml 50% NaOH (wässrig) zugefügt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 0,59 g der Titelverbindung zu ergeben. Massenspektrum: $M^+ = 468,7$. Schmelzpunkt = 123,9°–124,2°C.

Stufe F



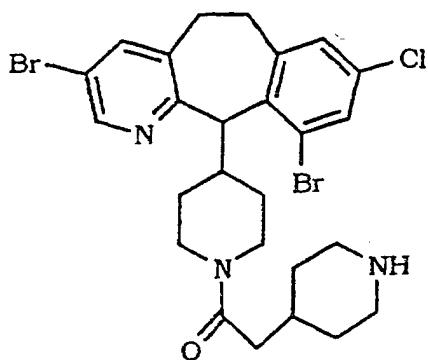
[0099] 6,0 g (12,8 mmol) der Titelverbindung von Stufe E und 3,78 g (16,6 mmol) 1-N-t-Butoxycarbonylpiperidinyl-4-essigsäure wurden unter Verwendung von im Wesentlichen den selben Verfahren wie für präparatives Beispiel 5, Stufe C beschrieben umgesetzt, um 8,52 g des Produkts zu ergeben. Massenspektrum: $MH^+ = 694,0$ (FAB), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 8,5 (d, 1H); 7,5 (d, 2H); 7,2 (d, 1H); 4,15–3,9 (m, 3H); 3,8–3,6 (m, 1H); 3,5–3,15 (m, 3H); 2,9 (d, 2H); 2,8–2,5 (m, 4H); 2,4–1,8 (m, 6H); 1,8–1,6 (br d, 2H); 1,4 (s, 9H); 1,25–1,0 (m, 2H).

Stufe G



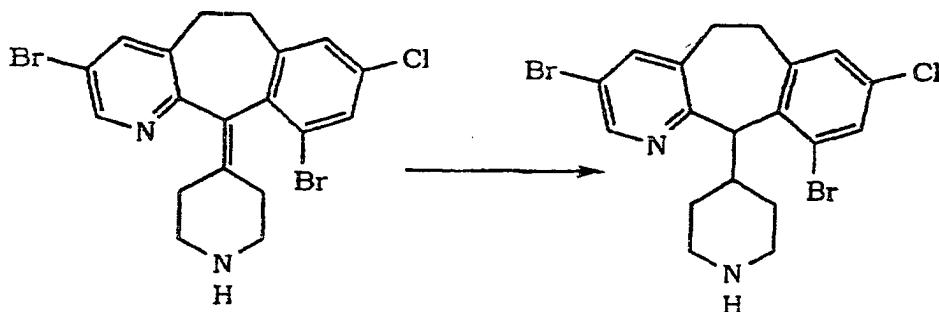
[0100] 8,50 g des Produkts von Stufe F und 60 ml CH_2Cl_2 wurden kombiniert, danach auf 0°C gekühlt und 55 ml TFA zugegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden bei 0°C gerührt, danach 500 ml 1 N NaOH (wässrig) zugegeben, gefolgt von 30 ml 50% NaOH (wässrig). Es wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 7,86 g des Produkts zu ergeben. Massenspektrum: $MH^+ = 593,9$ (FAB), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 8,51 (d, 1H); 7,52 (d von d, 2H); 7,20 (d, 1H); 4,1–3,95 (m, 2H); 3,8–3,65 (m, 2H); 3,5–3,05 (m, 5H); 3,0–2,5 (m, 6H); 2,45–1,6 (m, 6H); 1,4–1,1 (m, 2H).

Präparatives Beispiel 8



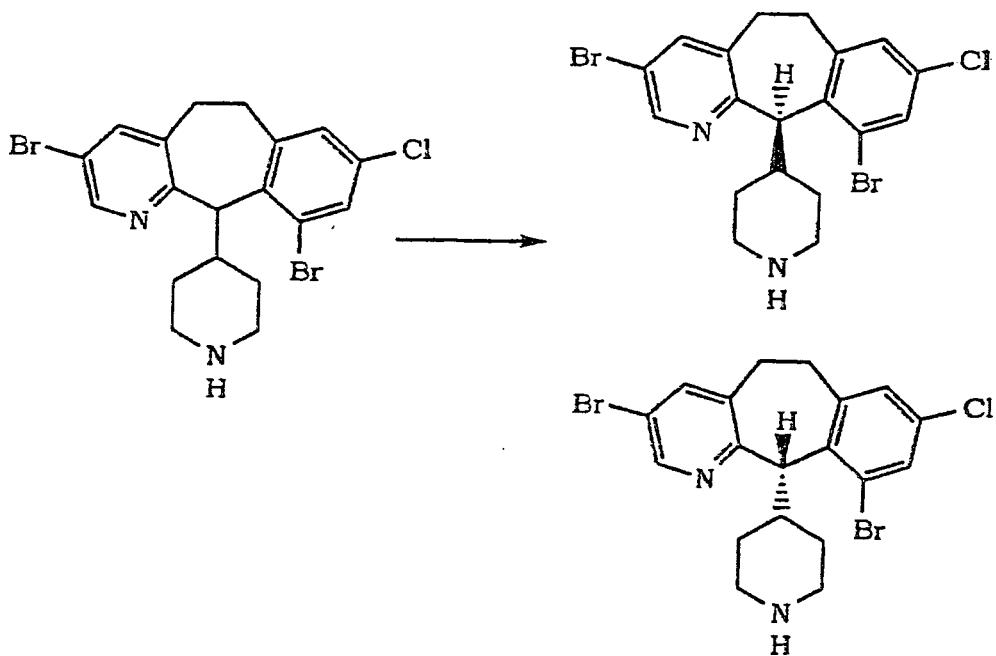
[racemisch sowie (+)- und (-)-Isomere]

Stufe A



[0101] Eine Lösung von 8,1 g der Titelverbindung aus dem präparativen Beispiel 7, Stufe E, in Toluol wurde hergestellt und 17,3 ml einer 1 M Lösung von DIBAL in Toluol zugegeben. Die Mischung wurde auf Rückfluss erwärmt und langsam (tropfenweise) über einen Zeitraum von 40 Minuten weitere 21 ml 1 M DIBAL/Toluol-Lösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt und 700 ml 1 M HCl (wässrig) zugegeben. Es wurde getrennt und die organische Phase verworfen. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 gewaschen, der Extrakt verworfen, danach die wässrige Phase durch Zugabe von 50% NaOH (wässrig) alkalisch gemacht. Es wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, der Extrakt über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 7,30 g der Titelverbindung zu ergeben, die eine racemische Mischung von Enantiomeren ist.

Stufe B – Trennung der Enantiomere

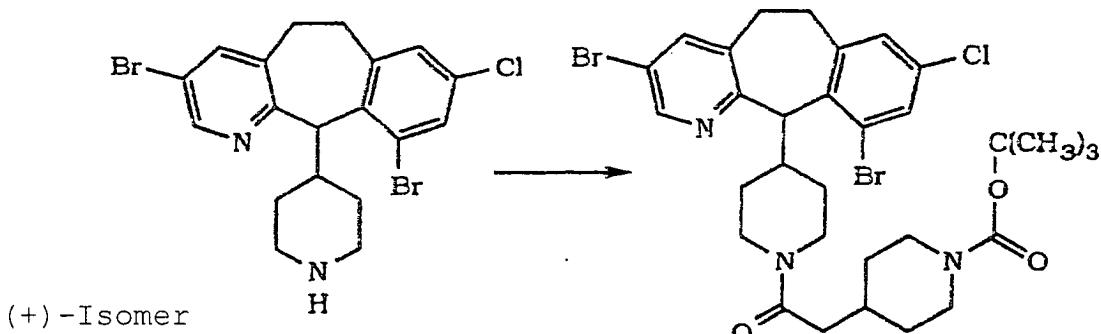


[0102] Die racemische Titelverbindung von Stufe A wurde durch präparative chirale Chromatographie (Chiralpack AD, 5 cm × 50 cm Säule, 20% iPrOH/Hexan + 0,2% Diethylamin) getrennt, um das (+)-Isomer und das (-)-Isomer zu ergeben.

Physikalisch-chemische Daten für das (+)-Isomer: Schmelzpunkt = 148,8°C; Massenspektrum: $\text{MH}^+ = 469$; $[\alpha]_D^{25} = +65,6^\circ$ (12,93 mg/2 ml MeOH).

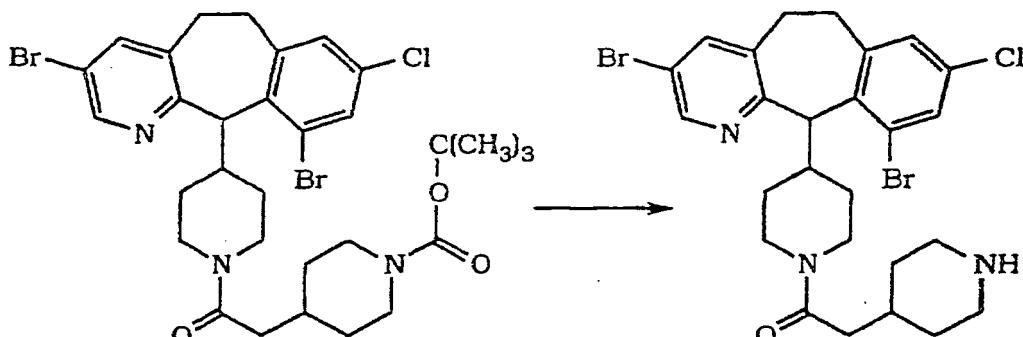
Physikalisch-chemische Daten für das (-)-Isomer: Schmelzpunkt = 112°C, Massenspektrum: $\text{MH}^+ = 469$; $[\alpha]_D^{25} = -65,2^\circ$ (3,65 mg/2 ml MeOH).

Stufe C



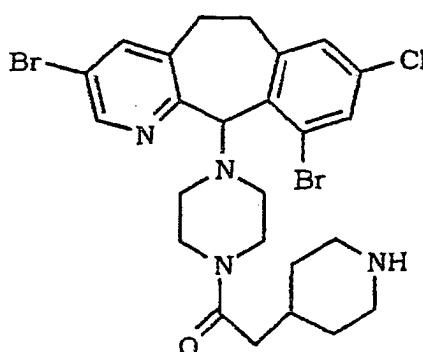
[0103] 1,33 g des (+)-Isomers der Titelverbindung des präparativen Beispiels 8, Stufe B, wurde mit 1,37 g 1-N-t-Butoxycarbonylpiperidinyl-4-essigsäure unter im Wesentlichen den selben Verfahren wie für präparatives Beispiel 5, Stufe C, beschrieben umgesetzt, um 2,78 g des Produkts zu ergeben. Massenspektrum: $\text{MH}^+ = 694,0$ (FAB); $[\alpha]_D^{25} = +34,1^\circ$ (5,45 mg/2 ml MeOH).

Stufe D



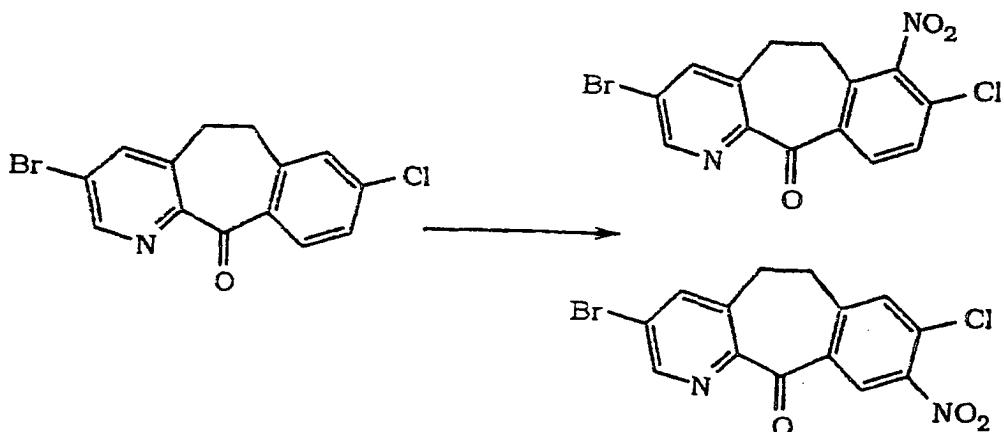
[0104] 2,78 g des Produkts von Stufe C wurden nach im Wesentlichen dem selben Verfahren wie für präparatives Beispiel 5, Stufe D, beschrieben behandelt, um 1,72 g des Produkts zu ergeben, Schmelzpunkt = 104,1°C, Massenspektrum: $\text{MH}^+ = 594$; $[\alpha]_D^{25} = +53,4^\circ$ (11,42 mg/2 ml MeOH).

Präparatives Beispiel 9



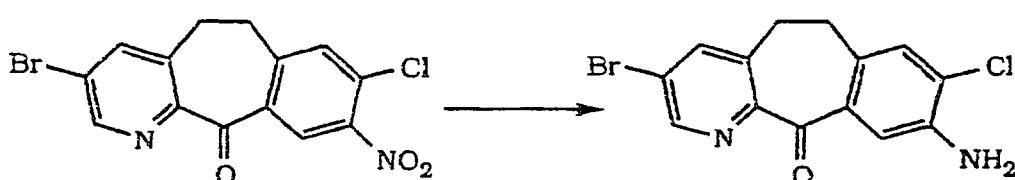
[racemisch sowie (+)- und (-)-Isomere]

Stufe A



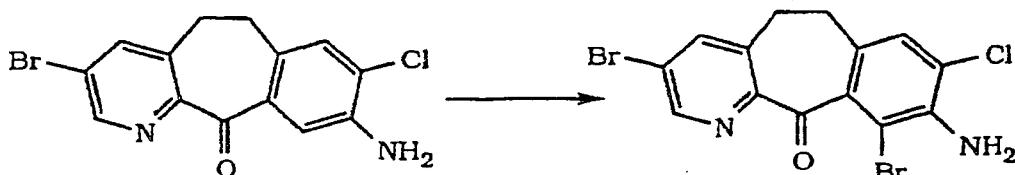
[0105] 40,0 g (0,124 Mol) des Ausgangsketons und 200 ml H₂SO₄ wurden kombiniert und auf 0°C abgekühlt. Es wurden langsam 13,78 g (0,136 Mol) KNO₃ über einen Zeitraum von 1,5 Stunden zugegeben, danach auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde unter Verwendung von im Wesentlichen dem gleichen Verfahren wie für das präparative Beispiel 4, Stufe A, beschrieben aufgearbeitet. Chromatographie (Silikagel, 20%, 30%, 40%, 50% EtOAc/Hexan, dann 100% EtOAc) ergab 28 g des 9-Nitroprodukts zusammen mit einer kleineren Menge des 7-Nitroprodukts und 19 g einer Mischung der 7-Nitro- und 9-Nitroverbindungen.

Stufe B



[0106] 28 g (76,2 mmol) des 9-Nitroprodukts von Stufe A, 400 ml 85% EtOH/Wasser, 3,8 g (34,3 mmol) CaCl₂ und 38,28 g (0,685 Mol) Fe wurden unter Verwendung von im Wesentlichen dem selben Verfahren wie für das präparative Beispiel 4, Stufe C, beschrieben umgesetzt, um 24 g des Produkts zu ergeben.

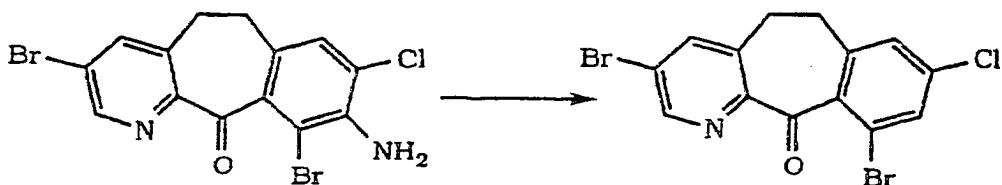
Stufe C



[0107] 13 g (38,5 mmol) des Produkts von Stufe B und 140 ml HOAc wurden kombiniert und langsam über einen Zeitraum von 20 Minuten eine Lösung von 2,95 ml (57,8 mmol) Br₂ in 10 ml HOAc zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt, danach im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. CH₂Cl₂ und Wasser wurden zugefügt, danach der pH-Wert mit 50% NaOH (wässrig) auf 8–9 eingestellt. Die organische Phase wurde mit Wasser, danach Salzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

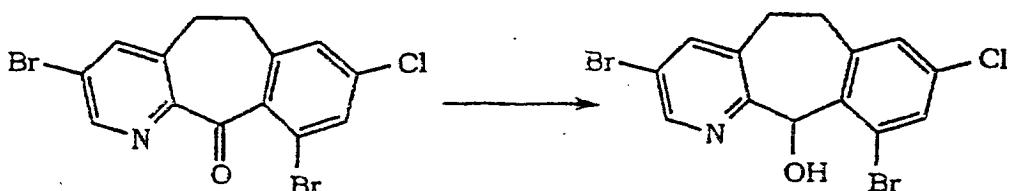
[0108] Es wurde im Vakuum konzentriert, um 11,3 g des Produkts zu ergeben.

Stufe D



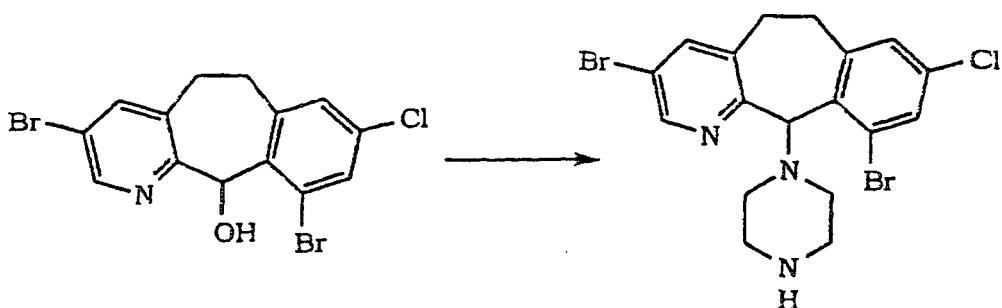
[0109] 100 ml konzentrierte HCl (wässrig) wurden auf 0°C gekühlt, danach 5,61 g (81,4 mmol) NaNO₂ zugegeben und 10 Minuten gerührt. Langsam wurden (in Portionen) 11,3 g (27,1 mmol) des Produkts von Stufe C zugegeben und die Mischung 2,25 Stunden bei 0°–3°C gerührt. Langsam (tropfenweise) wurden 180 ml 50 H₃PO₂ (wässrig) zugegeben und die Mischung bei 0°C über Nacht stehen gelassen. Langsam (tropfenweise) wurden im Verlauf von 30 Minuten 150 ml 50% NaOH zugegeben, um den pH-Wert auf 9 einzustellen, danach wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser, danach Salzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und chromatographiert (Silikagel, 2% EtOAc/CH₂Cl₂), um 8,6 g des Produkts zu ergeben.

Stufe E



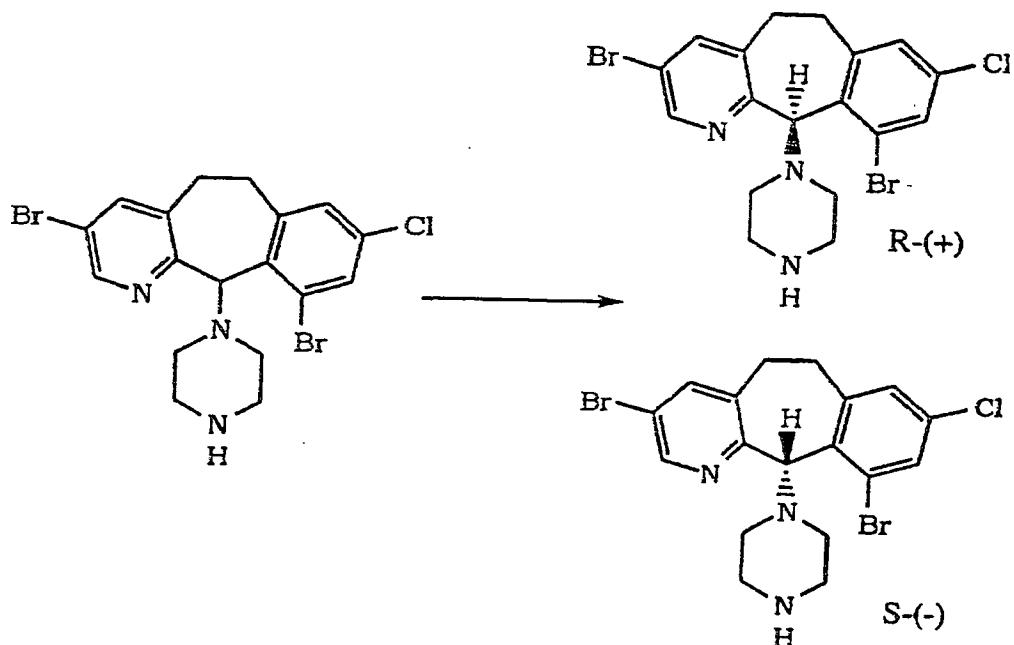
[0110] 8,6 g (21,4 mmol) des Produkts von Stufe D und 300 ml MeOH wurden kombiniert und auf 0°–2°C gekühlt. 1,21 g (32,1 mmol) NaBH₄ wurden zugegeben, und die Mischung wurde eine Stunde bei etwa 0°C gerührt. Es wurden weitere 0,121 g (3,21 mmol) NaBH₄ zugegeben, zwei Stunden bei 0°C gerührt, danach über Nacht bei 0°C stehen gelassen. Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert, danach der Rückstand zwischen CH₂Cl₂ und Wasser partitioniert. Die organische Phase wurde abgetrennt und im Vakuum (50°C) konzentriert, um 8,2 g des Produkts zu ergeben.

Stufe F



[0111] 8,2 g (20,3 mmol) des Produkts von Stufe E wurden mit 160 ml CH₂Cl₂ kombiniert, auf 0°C abgekühlt, danach wurden langsam tropfenweise über einen Zeitraum von 30 Minuten 14,8 ml (203 mmol) SOCl₂ zugegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 4,5 Stunden gerührt, danach im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert, CH₂Cl₂ zugegeben und mit 1 N NaOH (wässrig), danach Salzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert, danach trockenes THF und 8,7 g (101 mmol) Piperazin zugegeben und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert, CH₂Cl₂ zugegeben und mit 0,25 N NaOH (wässrig), Wasser, danach Salzlösung gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 9,46 g des Rohprodukts zu ergeben. Chromatographie (Silikagel, 5 MeOH/CH₂Cl₂ + NH₃) ergab 3,59 g der Titelverbindung als Racemat. ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 8,43 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,11 (d, 1H); 5,31 (s, 1H); 4,86–4,65 (m, 1H); 3,57–3,40 (m, 1H); 2,98–2,55 (m, 6H); 2,45–2,20 (m, 5H).

Stufe G – Trennung der Enantiomere



[0112] Die racemische Titelverbindung aus Stufe F (5,7 g) wurde wie für präparatives Beispiel 6, Stufe D, beschrieben unter Verwendung von 30% iPrOH/Hexan + 0,2% Diethylamin chromatographiert, um 2,88 g des R-(+)-Isomers und 2,77 g des S-(-)-Isomers der Titelverbindung zu ergeben.

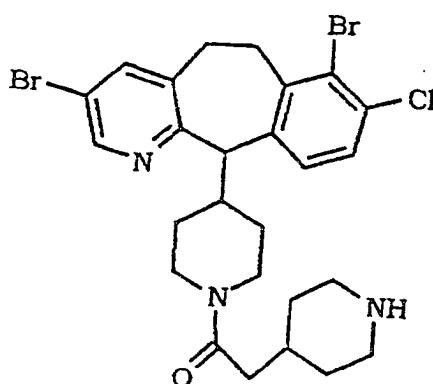
Physikalisch-chemische Daten für das R-(+)-Isomer: Massenspektrum: $\text{MH}^+ = 470,0$; $[\alpha]_D^{25} = +12,1^\circ$ (10,9 mg/2 ml MeOH).

Physikalisch-chemische Daten für das S-(-)-Isomer: Massenspektrum: $\text{MH}^+ = 470,0$; $[\alpha]_D^{25} = -13,2^\circ$ (11,51 mg/2 ml MeOH).

Stufe H

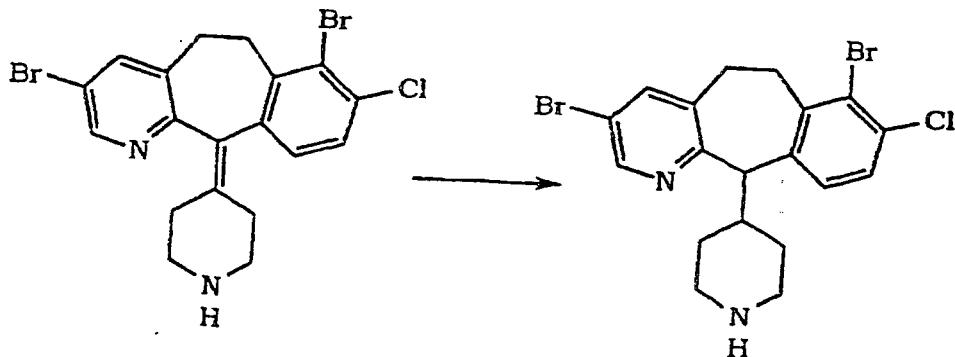
[0113] Nach im Wesentlichen dem selben Verfahren wie im präparativen Beispiel 5, Stufen C und D, wurde die racemische Titelverbindung des präparativen Beispiels 9 aus der racemischen Verbindung der Stufe F erhalten. In ähnlicher Weise wurde unter Verwendung des (-)- oder (+)-Isomers aus Stufe G das (-)-beziehungsweise (+)-Isomer der Titelverbindung des präparativen Beispiels 9 erhalten.

Präparatives Beispiel 10



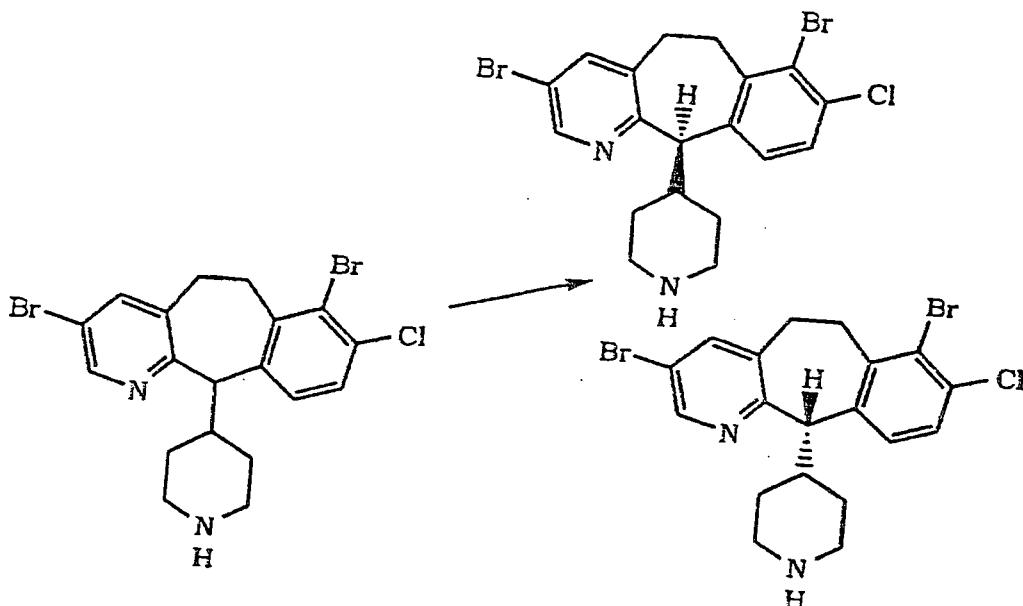
[racemisch sowie (+)- und (-)-Isomere]

Stufe A



[0114] 13 g (33,3 mmol) der Titelverbindung des präparativen Beispiels 4, Stufe E, und 300 ml Toluol wurden bei 20°C kombiniert, danach wurden 32,5 ml (32,5 mmol) 1 M Lösung von DIBAL in Toluol zugegeben. Die Mischung wurde eine Stunde auf Rückfluss erwärmt, auf 20°C gekühlt, weitere 32,5 ml 1 M DIBAL-Lösung zugegeben und eine Stunde auf Rückfluss erwärmt. Die Mischung wurde auf 20°C gekühlt und in eine Mischung aus 400 g Eis, 500 ml EtOAc und 300 ml 10% NaOH (wässrig) gegossen. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 200 ml) extrahiert, die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, danach im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. Es wurde chromatographiert (Silikagel, 12% MeOH/CH₂Cl₂ + 4% NH₄OH), um 10,4 g der Titelverbindung als Racemat zu ergeben. Massenspektrum: MH⁺ = 469 (FAB). Partielles ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,38 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,06 (d, 1H); 3,95 (d, 1H).

Stufe B – Trennung der Enantiomere



[0115] Die racemische Titelverbindung von Stufe A wurde durch präparative chirale Chromatographie (Chiraldapack AD, 5 cm × 50 cm Säule, 5% iPrOH/Hexan + 0,2% Diethylamin) getrennt, um das (+)-Isomer und das (-)-Isomer zu ergeben.

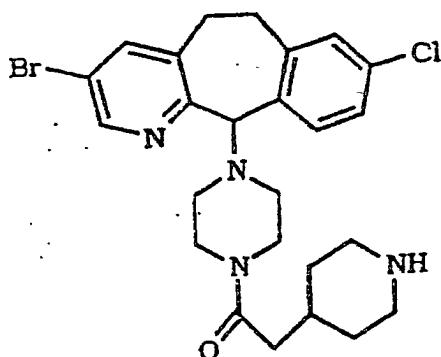
Physikalisch-chemische Daten für das (+)-Isomer: Massenspektrum: MH⁺ = 469(FAB); [α]_D²⁵ = +43,5° (c = 0,402, EtOH); Partielles ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,38 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 3,95 (d, 1H).

Physikalisch-chemische Daten für das (-)-Isomer: Massenspektrum: MH⁺ = 469 (FAB); [α]_D²⁵ = -41,8° (c = 0,328, EtOH); Partielles ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,38 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 3,95 (d, 1H).

Stufe C

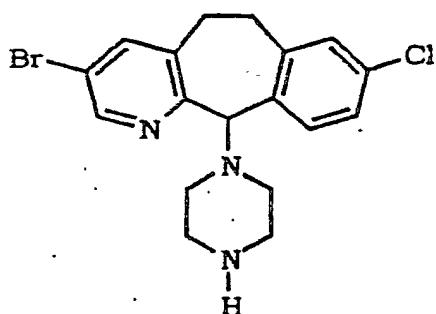
[0116] Nach dem Verfahren aus dem präparativen Beispiel 9, Stufe H, können die racemische Verbindung, das (+)-Isomer oder das (-)-Isomer der Titelverbindung des präparativen Beispiels 10 erhalten werden.

Präparatives Beispiel 11*



[racemisch sowie (+)- und (-)-Isomere]

[0117] Die Verbindung



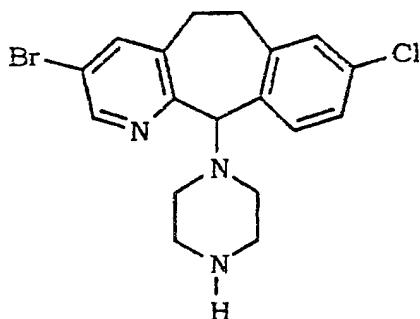
wurde nach den Verfahren aus dem präparativen Beispiel 40 von WO 95/10516 (veröffentlicht am 20. April 1995) durch Nacharbeiten der in Beispiel 193 von WO 95/10516 beschriebenen Verfahren hergestellt.

[0118] Die (+)- und (-)-Isomere können nach im Wesentlichen dem selben Verfahren wie in Stufe D des präparativen Beispiels 6 getrennt werden.

Physikalisch-chemische Daten für das R-(+)-Isomer: ^{13}C -NMR (CDCl_3): 155,8 (C); 146,4 (CH); 140,5 (CH); 140,2 (C); 136,2 (C); 135,3 (C); 133,4 (C); 132,0 (CH); 129,9 (CH); 125,6 (CH); 119,3 (C); 79,1 (CH); 52,3 (CH₂); 45,6 (CH₂); 45,6 (CH₂); 30,0 (CH₂); 29,8 (CH₂). $[\alpha]_D^{25} = +25,8^\circ$ (8,46 mg/2 ml MeOH).

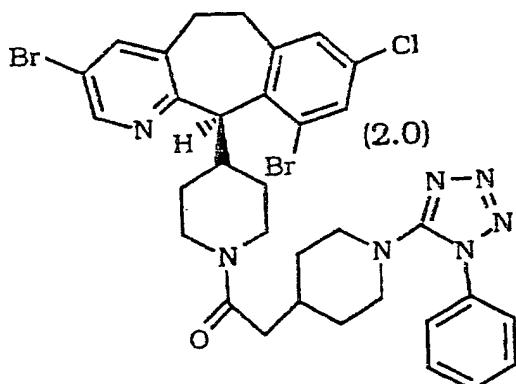
Physikalisch-chemische Daten für das S-(-)-Isomer: ^{13}C -NMR (CDCl_3): 155,9 (C); 146,4 (CH); 140,5 (CH); 140,2 (C); 136,2 (C); 135,3 (C); 133,3 (C); 132,0 (CH); 129,9 (CH); 125,5 (CH); 119,2 (C); 79,1 (CH); 52,5 (CH₂); 45,7 (CH₂); 45,7 (CH₂); 30,0 (CH₂); 29,8 (CH₂). $[\alpha]_D^{25} = -27,9^\circ$ (8,90 mg/2 ml MeOH).

[0119] Nach im Wesentlichen dem selben Verfahren wie im präparativen Beispiel 5, Stufen C und D, können die racemische Verbindung, das (+)-Isomer oder (-)-Isomer der Titelverbindung des präparativen Beispiels 11 aus der entsprechenden racemischen Verbindung, dem (+)-Isomer oder (-)-Isomer der Verbindung

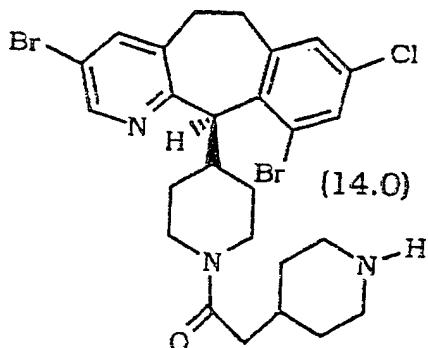


erhalten werden.

Beispiel 1

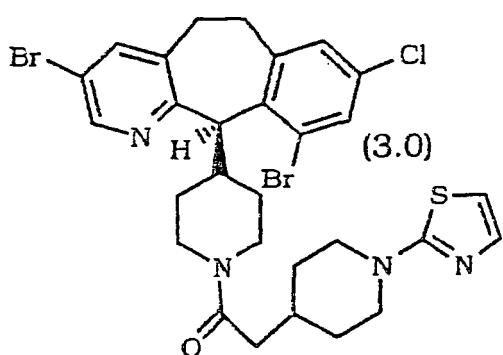


[0120] Eine Mischung der Verbindung der Formel 14.0



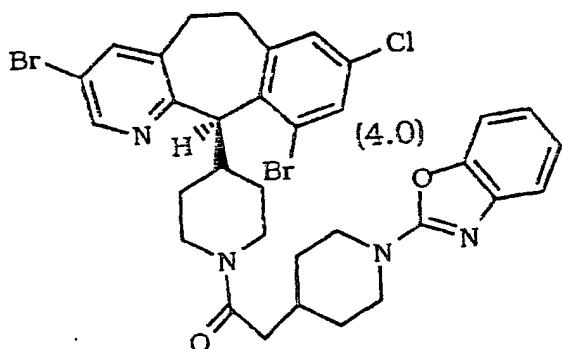
(präparatives Beispiel 8) (0,10 g, 0,17 mmol), wasserfreiem Dimethylformamid (5 mL), 5-Chlor-1-phenyl-1H-tetrazol (0,03 g, 0,9 mmol) und wasserfreiem Natriumcarbonat (0,04 g, 0,34 mmol) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde im Vakuum konzentriert, mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Konzentration im Vakuum ergaben ein gelbes Öl (0,10 g). Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Silikagel) unter Verwendung von 50% Ethylacetat-Hexan, gefolgt von 100% Ethylacetat, lieferte die Verbindung der Formel 2.0 (0,06 g, 46%, Schmelzpunkt 133°C (Zersetzung)).

Beispiel 2



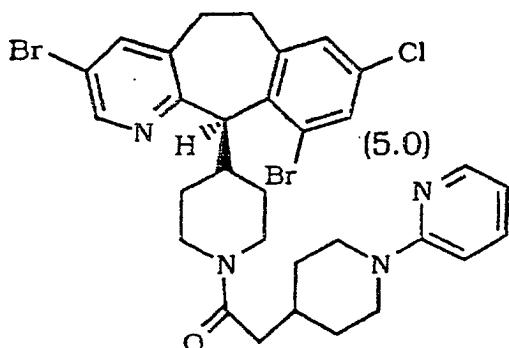
[0121] Zu der Verbindung der Formel 14.0 (präparatives Beispiel 8) (0,15 g, 0,25 mmol), wurde wasserfreies Dimethylformamid (5 ml), 2-Bromthiazol (0,08 g, 0,50 mmol) und wasserfreies Natriumcarbonat (0,05 g, 0,50 mmol) gegeben und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, danach 2,5 Stunden auf Rückfluss erwärmt. Die Mischung wurde im Vakuum konzentriert, mit Dichlormethan verdünnt und mit 1 M Salzsäure, danach mit 1 N wässrigem Natriumhydroxid gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Konzentration im Vakuum ergaben einen klebrigen Schaum (0,13 g). Reinigung durch préparative Plattenchromatographie (Silikagel) unter Verwendung von 2 Methanol-Dichlormethan lieferte die Verbindung der Formel 3.0 (0,07 g, 41%, Schmelzpunkt 117,6°C (Zersetzung)).

Beispiel 3



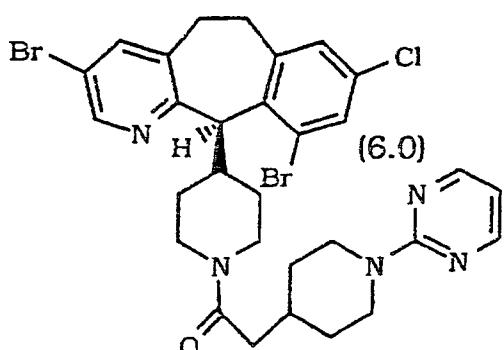
[0122] Zu der Verbindung der Formel 14.0 (präparatives Beispiel 8) (0,15 g, 0,25 mmol) wurde wasserfreies Dimethylformamid (5 ml), 2-Chlorbenzoxazol (0,08 g, 0,50 mmol) und wasserfreies Natriumcarbonat (0,05 g, 0,50 mmol) gegeben und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Mischung wurde im Vakuum konzentriert, mit Dichlormethan verdünnt und mit 1 M Salzsäure, danach mit 1 N wässrigem Natriumhydroxid gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Konzentration im Vakuum ergaben einen Schaum (0,17 g). Reinigung durch präparative Plattenchromatographie (Silikagel) unter Verwendung von 2% Methanol-Dichlormethan lieferte die Verbindung der Formel 4.0 (0,08 g, 44%, Schmelzpunkt 125,6°C).

Beispiel 4



[0123] Zu der Verbindung der Formel 14.0 (präparatives Beispiel 8) (0,15 g, 0,25 mmol) wurde wasserfreies Dimethylformamid (5 ml), 2-Brompyridin (0,16 g, 1,0 mmol) und wasserfreies Natriumcarbonat (0,05 g, 0,50 mmol) gegeben und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, danach 1 Stunden auf Rückfluss erwärmt. Die Mischung wurde im Vakuum konzentriert, mit Dichlormethan verdünnt und mit 1 M Salzsäure, danach mit 1 N wässrigem Natriumhydroxid gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Konzentration im Vakuum ergaben ein gelbes Öl (0,24 g). Reinigung durch präparative Plattenchromatographie (Silikagel) unter Verwendung von 2% Methanol-Dichlormethan lieferte die Verbindung der Formel 5.0 (0,08 g, 47%, Schmelzpunkt 91,3°C).

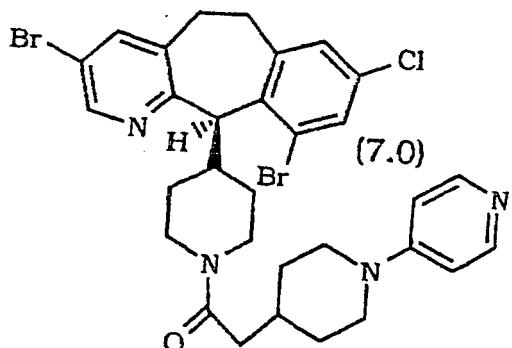
Beispiel 5



[0124] Zu der Verbindung der Formel 14.0 (präparatives Beispiel 8) (0,15 g, 0,25 mmol) wurden wasserfreies Dimethylformamid (5 ml), 2-Brompyrimidin (0,16 g, 1,0 mmol) und wasserfreies Natriumcarbonat (0,05 g, 0,50

mmol) gegeben und bei Raumtemperatur 48 Stunden gerührt. Die Mischung wurde im Vakuum konzentriert, mit Dichlormethan verdünnt und mit 1 M Salzsäure, danach mit 1 N wässrigem Natriumhydroxid gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Konzentration im Vakuum ergaben ein gelbes Öl (0,36 g). Reinigung durch préparative Plattenchromatographie (Silikagel) unter Verwendung von 5% Methanol-Dichlormethan lieferte die Verbindung der Formel 6.0 (0,09 g, 53%, Schmelzpunkt 103,3°C).

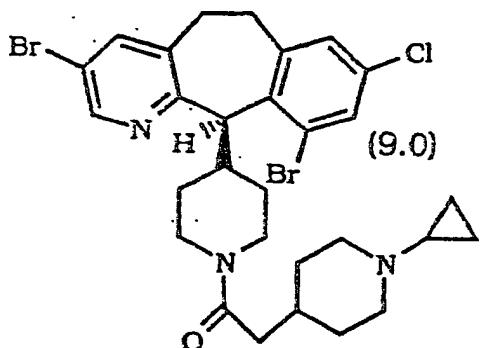
Beispiel 6



[0125] Wenn dieses Verfahren nachgearbeitet wird, wird die Verbindung der Formel 7.0 erhalten.

[0126] Zu der Verbindung der Formel 14.0 (präparatives Beispiel 8) (0,15 g, 0,25 mmol) wurden wasserfreies Dioxan (2 ml), 4-Chlorpyridinhydrochlorid (0,04 g, 0,27 mmol) und wasserfreies Natriumcarbonat (10,07 g, 0,62 mmol) gegeben und bei 115°C 3 Stunden gerührt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, im Vakuum konzentriert, mit Dichlormethan und Wasser verdünnt und mit 1 M HCl (wässr.) gewaschen. Die organische Phase wurde mit 1 M NaOH (wässr.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und an der Rotationsverdampferpumpe konzentriert. Dies liefert die Verbindung der Formel 7.0.

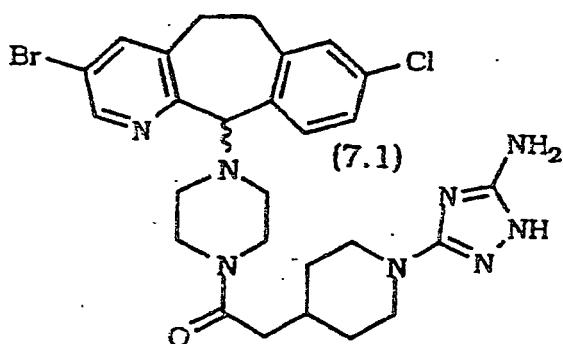
Beispiel 7



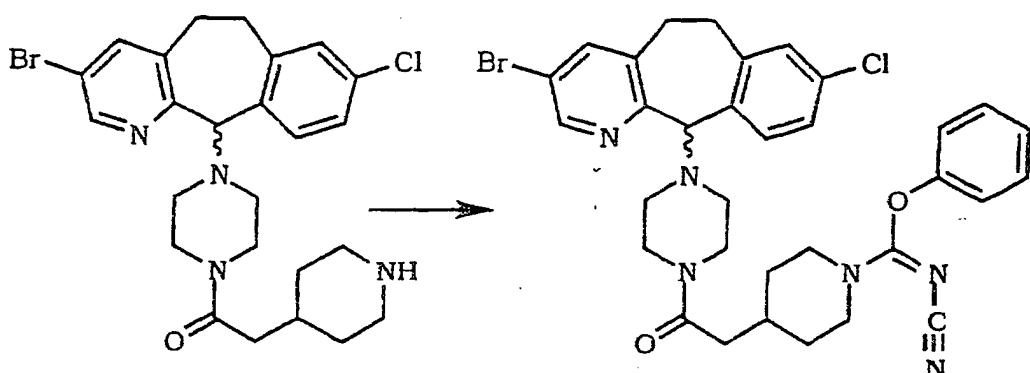
[0127] Wenn dieses Verfahren nachgearbeitet wird, wird die Verbindung der Formel 9.0 erhalten.

[0128] Zu der Verbindung der Formel 14.0 (präparatives Beispiel 8) wurden wasserfreies Dimethylformamid, Bromcyclopropan und wasserfreies Natriumhydrid gegeben und miteinander gerührt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser verdünnt, filtriert und die Feststoffe mit Wasser gewaschen. Die Feststoffe wurden mit Dichlormethan verdünnt, mit 1 M Salzsäure, danach mit 1 N wässrigem Natriumhydroxid gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration, Konzentration im Vakuum und Reinigung durch préparative Plattenchromatographie (Silikagel) unter Verwendung von 5% Methanol-Dichlormethan und konzentriertem Ammoniumhydroxid lieferte die Verbindung der Formel 9.0.

Beispiel 8*

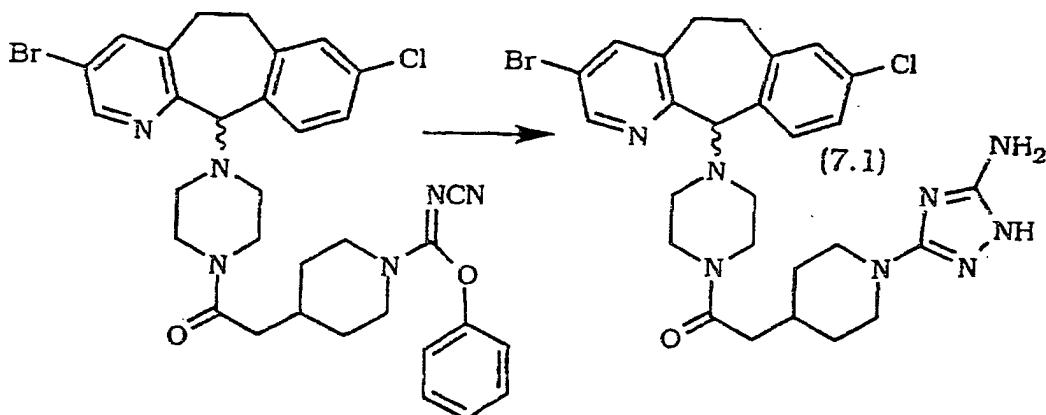


Stufe A



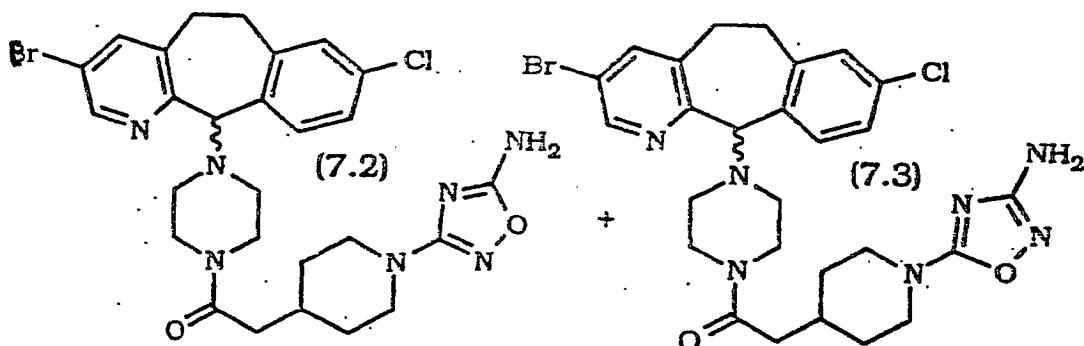
[0129] 1-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-4-[(4-piperidinyl)acetyl]-piperazin (präparatives Beispiel 11) (2,5 g) (1 Äquivalent) und Diphenylcyanocarbonimidat (1,38 g) (1,2 Äquivalente) wurden in 2-Propanol (65 ml) gelöst und die Lösung unter Rückfluss und unter Stickstoff 24 Stunden auf 80°C erwärmt. Die Mischung wurde zur Trockne eingedampft, und das Produkt wurde an einer Silikagelsäule (60 cm × 2,5 cm) unter Verwendung von unverdünntem Ethylacetat als Eluierungsmittel chromatographiert, um die Titelverbindung (2,7921 g, 87%) zu ergeben, FABMS: m/z = 661 (MH⁺).

Stufe B

**[0130]**

Phenyl-4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta(1,2-b]pyridin-11-yl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-N-cyano-1-piperidincarboximidat (Stufe A) (1 Äquivalent) wurde in Methanol gelöst. Hydrazinhydrat (1 Äquivalent) wurde zugefügt und die Mischung eine Stunde bei 25°C gerührt. Die Mischung wurde zur Trockne eingedampft und an Silikagel chromatographiert um die Titelverbindung der Formel 7.1 zu ergeben ((5-[4-[2-[4-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-1-piperidinyl)-3-amino-1,2,4-triazol).

Beispiel 9*



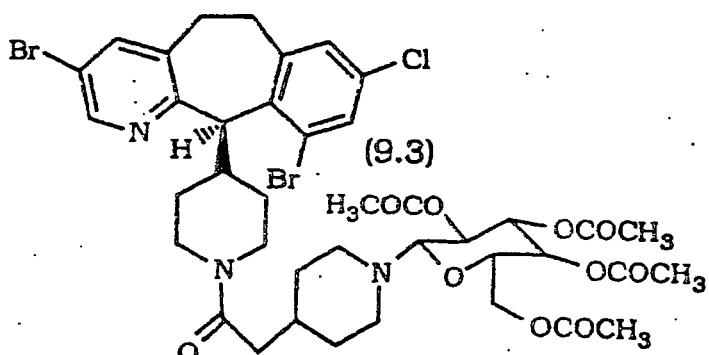
Hauptbestandteil

Nebenbestandteil

[0131]

Phenyl-4-[2-[4-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-N-cyano-1-piperidincarboximidat (Stufe A von Beispiel 8) (1 Äquivalent) wurde in Methanol gelöst. Es wurde Hydroxylamin (1 Äquivalent) zugefügt und die Mischung bei 25°C eine Stunde gerührt. Die Mischung wurde zur Trockne eingedampft und an Silikagel chromatographiert, um die die Titelverbindungen der Formeln 7.2 zu ergeben
 ((3-[4-[2-[4-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-1-piperadinyl]-5-amino-1,2,4-oxadiazol) und 7.3 ((5-[4-[2-[4-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-1-piperidinyl]-3-amino-1,2,4-oxadiazol).

Beispiel 10



[0132] Zu einer Verbindung der Formel 14.0 (Präparatives Beispiel 8) (0,20 g, 0,34 mmol), gelöst in 1,4-Dioxan (5 mL), wurden wasserfreies Natriumcarbonat (0,07 g, 0,68 mmol) und Tetraacetoxymethoxybrom- α -D-glucose (0,15 g, 1,1 Äq.) gegeben. Nachdem über Nacht unter Rückfluss gerührt wurde, wurde die Mischung im Vakuum konzentriert, mit Dichlormethan verdünnt, mit 1 M Salzsäure, danach mit 1 N wässrigem Natriumhydroxid gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Konzentration im Vakuum ergeben ein Öl, das durch präparative Plattenchromatographie (Silikagel) unter Verwendung von 2 Methanol-Dichlormethan und konzentriertem Ammoniumhydroxid gereinigt wurde, um die Titelverbindung 9.3 zu liefern, (+)-4-(3,10-Dibrom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-1-[[1-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1- β -D-glucopyranosyl]-4-piperidinyl]acetyl]piperidin (0,05 g, 16%).

ASSAYS

[0133] FPT-IC₅₀ (Inhibition von Farnesylproteintransferase, in vitro-Enzymassay) und COS Zell-IC₅₀ (Assay auf Zellbasis) wurden gemäß den Assayverfahren bestimmt, die in WO 95/10516, veröffentlicht am 20. April 1995, beschrieben sind. GGPT IC₅₀ (Inhibition von Geranylgeranylproteintransferase, in vitro Enzymassay), Zellmattenassay und Antitumoraktivität (in-vivo-Antitumoruntersuchungen) konnten nach den in WO 95/10516 beschriebenen Assayverfahren bestimmt werden. Auf die Offenbarung von WO 95/10516 wird hier Bezug ge-

nommen.

[0134] Weitere Assays können nach im Wesentlichen dem selben Verfahren wie oben beschrieben durchgeführt werden, jedoch mit Ersatz durch alternative Indikatortumorzelllinien anstelle der T24-BAG-Zellen. Die Assays können entweder mit DLD-1-BAG-Humancoloncarcinomzellen, die ein aktiviertes K-ras-Gen exprimieren, oder SW620-BAG-Humancoloncarcinomzellen durchgeführt werden, die ein aktiviertes K-ras-Gen exprimieren. Die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen gegen andere Typen von Krebszellen konnte unter Verwendung anderer im Stand der Technik bekannter Tumorzelllinien gezeigt werden.

Weichagarassay

[0135] Verankerungsunabhängiges Wachstum ist ein Charakteristikum tumorigener Zelllinien. Humantumzellen wurden in Wachstumsmedium suspendiert, das 0,3% Agarose und eine angegebene Konzentration eines Farnesyltransferaseinhibitors enthielt. Die Lösung wurde auf Wachstumsmedium überschichtet, das mit 0,6% Agarose verfestigt war, das dieselbe Konzentration an Farnesyltransferaseinhibitor enthielt wie die Deckschicht. Nachdem die Deckschicht erstarrt war, wurden die Platten 10–16 Tage bei 37°C unter 5% CO₂ inkubiert, um das Wachsen der Kolonien zu ermöglichen. Nach dem Inkubieren wurden die Kolonien durch Überlagerungen des Agars mit einer Lösung von MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliniumbromid, Thiazolylblau) (1 mg/ml in PBS) angefärbt. Die Kolonien können gezählt und die IC₅₀-Werte ermittelt werden.

[0136] Verbindungen 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0 und 9.3 hatten einen FPT IC₅₀ (H-ras) im Bereich von 4,6 bis 140 nM (nanomolar).

[0137] Verbindungen 4.0, 5.0 und 9.3 hatten einen FPT IC₅₀ (K-ras) im Bereich 29 bis 91 nM.

[0138] Verbindungen 4.0, 5.0, 6.0 und 9.3 hatten einen Cos-Zell IC₅₀ im Bereich von 35 bis 120 nM.

[0139] Verbindung 5.0 und 9.3 hatten einen Weichagar IC₅₀ im Bereich von 80 bis > 500 nM.

[0140] Fachleute werden erkennen, dass, wenn, W eine Pyranose, ein Pyranosid, eine Furanose oder ein Furanosid ist, saure Bedingungen (z. B. im Magen) zur Entfernung dieser W-Gruppe führen. Es wäre daher wünschenswert, orale Zubereitungen von Verbindungen mit diesen W-Gruppen vor sauren Bedingungen zu schützen, z. B. durch magensaftbeständige Beschichtung.

[0141] Zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen aus den in dieser Erfindung beschriebene Verbindungen können inerte, pharmazeutisch annehmbare Träger fest oder flüssig sein. Zubereitungen in fester Form schließen Pulver, Tabletten, dispergierbare Körner, Kapseln, Medizinalkapseln und Zäpfchen ein. Die Pulver und Tabletten können aus etwa 5 bis etwa 70% aktivem Bestandteil zusammensetzt sein. Geeignete feste Träger sind in der Technik bekannt, z. B. Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talcum, Zucker, Lactose. Tabletten, Pulver, Kapseln und Medizinalkapseln können als feste Dosierformen verwendet werden, die für die orale Verabreichung geeignet sind.

[0142] Zur Herstellung von Zäpfchen wird ein niedrig schmelzendes Wachs wie eine Mischung aus Fettsäureglyceriden oder Kakaobutter zuerst geschmolzen und der aktive Bestandteil darin homogen dispergiert, wie durch Röhren. Die geschmolzene homogene Mischung wird dann in zweckmäßig bemessene Formen gegossen, abkühlen gelassen und dadurch verfestigt.

[0143] Zubereitungen in flüssiger Form schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Als Beispiel können Wasser oder Wasser/Propylenglykol-Lösungen für die parenterale Injektion genannt werden.

[0144] Zubereitungen in flüssiger Form können auch Lösungen für intranasale Verabreichung einschließen.

[0145] Aerosolzubereitungen, die zur Inhalation geeignet sind, können Lösungen und Feststoffe in Pulverform einschließen, die in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger wie inertem komprimiertem Gas vorliegen können.

[0146] Ebenfalls eingeschlossen sind Zubereitungen in fester Form, die kurz vor Gebrauch in Zubereitungen in flüssiger Form für orale oder parenterale Verabreichungen überführt werden. Solche flüssigen Formen schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein.

[0147] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch transdermal verabreicht werden. Die transdermalen Zusammensetzungen können die Form von Cremes, Lotionen, Aerosolen und/oder Emulsionen annehmen, und können einem Transdermalpflaster vom Matrix- oder Reservoirtyp zugefügt werden, wie in der Technik zu diesem Zweck konventionell ist.

[0148] Die Verbindung wird vorzugsweise oral verabreicht.

[0149] Die pharmazeutische Zubereitung liegt vorzugsweise in Einzeldosisform vor. In einer solchen Form wird die Zubereitung in Einzeldosen unterteilt, die geeignete Mengen der aktiven Komponente enthalten, z. B. eine wirksame Menge, um den gewünschten Zweck zu erreichen.

[0150] Die Menge an aktiver Verbindung in einer Einzelzubereitungsdosis kann gemäß der speziellen Anwendung auf etwa 0,1 mg bis 1000 mg, vorzugsweise etwa 1 mg bis 300 mg, variiert oder eingestellt werden.

[0151] Die tatsächlich verwendete Dosis kann gemäß den Erfordernissen des Patienten und dem Schweregrad des behandelten Zustands variiert werden. Das Ermitteln der richtigen Dosierung für eine spezielle Situation liegt innerhalb des Wissens des Fachmanns. Die Behandlung wird im Allgemeinen mit geringeren Dosierungen begonnen, die unter der Optimaldosis der Verbindung liegen. Nachfolgend wird die Dosierung in kleinen Schritten erhöht, bis die optimale Wirkung unter den Bedingungen erreicht wird. Der Bequemlichkeit halber kann die gesamte Tagesdosis unterteilt und auf Wunsch portionsweise über den Tag verteilt verabreicht werden.

[0152] Menge und Frequenz der Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen und der pharmazeutisch annehmbaren Salze derselben werden gemäß der Beurteilung des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von Faktoren wie Alter, Zustand und Größe des Patienten sowie dem Schweregrad der zu behandelnden Symptome festgelegt. Eine typische empfohlene Dosierweise ist orale Verabreichung von 10 mg bis 2000 mg/Tag, vorzugsweise 10 bis 1000 mg/Tag, in in zwei bis vier Dosen unterteilter Form, um Tumorzwachstum anzuhalten. Die Verbindungen sind bei Verabreichung innerhalb dieses Dosierungsbereichs nicht giftig.

[0153] Es folgen Beispiele für pharmazeutische Dosierungsformen, die eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Der Bereich der Erfindung gemäß ihrem Aspekt der pharmazeutischen Zusammensetzung soll durch die gegebenen Beispiele nicht eingeschränkt werden.

Beispiele für pharmazeutische Dosierungsformen

Beispiel A

Tabletten

Nr.	Bestandteile	mg/Tablette	mg/Tablette
1.	Aktive Verbindung	100	500
2.	Lactose USP	122	113
3.	Maisstärke, Lebensmittelqualität, als 10 % Paste in Wasser	30	40
4.	Maisstärke, Lebensmittelqualität	45	40
5.	Magnesiumstearat	3	7
Summe		300	700

Herstellungsverfahren

[0154] Positionen Nr. 1 und 2 wurden in einem geeigneten Mischer 10 bis 15 Minuten gemischt. Die Mischung wurde mit Position Nr. 3 granuliert. Die feuchten Körner wurden nach Bedarf durch ein großes Sieb (z. B. 1/4", 0,63 cm) gemahlen. Die feuchten Körner wurden getrocknet. Die getrockneten Körner wurden nach Bedarf gesiebt und mit Position Nr. 4 gemischt und 10 bis 15 Minuten gemischt. Position Nr. 5 wurde zugegeben und 1 bis 3 Minuten gemischt. Die Mischung wurde mit einer geeigneten Tablettiermaschine auf geeignete Größe und geeignetes Gewicht gepresst.

Beispiel B
Kapseln

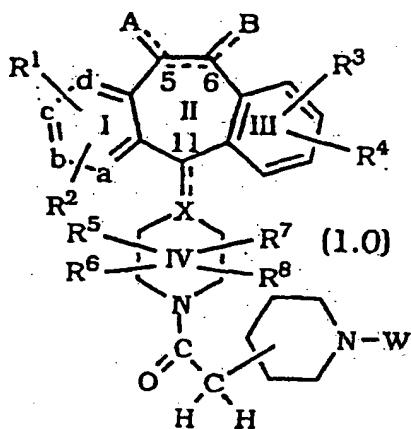
Nr.	Bestandteil	mg/Kapsel	mg/Kapsel
1.	Aktive Verbindung	100	500
2.	Lactose USP	106	123
3.	Maisstärke, Lebensmittelqualität	40	70
4.	Magnesiumstearat NF	7	7
Summe		253	700

Herstellungsverfahren

[0155] Positionen Nr. 1, 2 und 3 wurden in einem geeigneten Mischer 10 bis 15 Minuten gemischt. Position Nr. 4 wurde zugegeben und 1 bis 3 Minuten gemischt. Die Mischung wurde mittels einer geeigneten Verkapselungsmaschine in geeignete zweiteilige Hartgelatinekapseln gefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, wobei:
eines von a, b, c und d N oder NR⁹ repräsentiert, wobei R⁹ O⁻, -CH₃ oder -(CH₂)_nCO₂H ist, wobei n 1 bis 3 ist, und die übrigen Gruppen a, b, c und d CR¹ oder CR² repräsentieren; oder jedes a, b, c und d unabhängig ausgewählt ist aus CR¹ oder CR²; R² H ist und R¹, R³ und R⁴ Halogen sind;

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig H, -CF₃, -COR¹⁰, Alkyl oder Aryl repräsentieren, wobei das Alkyl oder Aryl gegebenenfalls mit -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -COR¹⁰, -OCOR¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CO₂R¹⁰, OPO₃R¹⁰ substituiert ist, oder R⁵ mit R⁶ kombiniert ist, um =O oder =S zu repräsentieren und/oder R⁷ mit R⁸ kombiniert ist, um =O oder =S zu repräsentieren;

R¹⁰ H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl repräsentiert;

R¹¹ Alkyl oder Aryl repräsentiert;

X N, CH oder C repräsentiert, wobei C gegebenenfalls eine Doppelbindung zu Kohlenstoffatom 11 enthalten kann (durch eine gestrichelte Linie dargestellt);

die gestrichelte Linie zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 eine optionale Doppelbindung darstellt, so dass wenn eine Doppelbindung vorhanden ist, A und B unabhängig -R¹⁰, Halogen, -OR¹¹, -OCO₂R¹¹ oder -OC(O)R¹⁰ repräsentieren, und wenn keine Doppelbindung zwischen Kohlenstoffatomen 5 und 6 vorhanden ist, A und B jeweils unabhängig H₂, -(OR¹¹)₂; H und Halogen, Dihalogen, Alkyl und H, (Alkyl)₂, -H und -OC(O)R¹⁰, H und -OR¹⁰, =O, Aryl und H, =NOR¹⁰ oder -O-(CH₂)_p-O- repräsentieren, wobei p 2, 3 oder 4 ist; und

W eine Heteroaryl-, Aryl-, Heterocycloalkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe repräsentiert,
wobei, sofern nicht anders angegeben:

Alkyl (einschließlich der Alkylanteile von Alkoxy, Aralkyl und Heteroarylalkyl) geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffketten repräsentiert und 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthält;

Aralkyl eine Arylgruppe repräsentiert, wie unten definiert, die an eine Alkyl-Gruppe, wie oben definiert, gebunden ist;

Aryl (einschließlich der Arylanteile von Aralkyl, Aryloxy und Arylalkyloxy) eine carbocyclische Gruppe repräsentiert, die 6 bis 15 Kohlenstoffatome enthält und mindestens einen aromatischen Ring aufweist, wobei alle verfügbaren substituierbaren Kohlenstoffatome der carbocyclischen Gruppe als mögliche Anknüpfungspunkte vorgesehen sind, wobei die carbocyclische Gruppe gegebenenfalls mit einem oder mehreren aus Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Phenoxy, CF₃, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, -COOR¹⁰ oder -NO₂ substituiert ist; Cycloalkyl gesättigte carbocyclische Ringe repräsentiert, verzweigt oder unverzweigt, aus 3 bis 20 Kohlenstoffatomen;

Halogen Fluor, Chlor, Brom und Iod repräsentiert;

"Heteroaryl" cyclische Gruppen repräsentiert, die gegebenenfalls mit H, Halogen, -CF₃, -OR¹⁰, -COR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_tR¹¹ (wobei t 0, 1 oder 2 ist), -SCN, -N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -OC(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CN, -NHC(O)R¹⁰, -NHSO₂R¹⁰, -CONHR¹⁰, -CONHCH₂CH₂OH, -NR¹⁰COOR¹¹ substituiert sind, die mindestens ein Heteroatom aufweisen, das ausgewählt ist aus O, S oder N, wobei das Heteroatom eine carbocyclische Ringstruktur unterbricht und eine ausreichende Anzahl von delokalisierten pi-Elektronen aufweist, um aromatischen Charakter zu verleihen, wobei die aromatischen heterocyclischen Gruppen vorzugsweise 2 bis 14 Kohlenstoffatome enthalten;

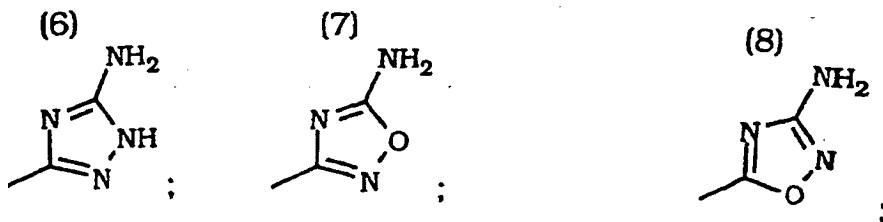
Heterocycloalkyl einen gesättigten, verzweigten oder unverzweigten carbocyclischen Ring repräsentiert, der 3 bis 15 Kohlenstoffatome enthält, wobei der carbocyclische Ring durch 1 bis 3 Hetero-Gruppen unterbrochen ist, die ausgewählt sind aus -O-, -S-, -NR¹⁰- (wobei R¹⁰ wie oben definiert ist) oder -NR³²-, wobei R³² ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

(1) Heteroaryl, (2) Heterocycloalkyl, (3) Acyl, (4) Aroyl, (5) Alkoxy carbonyl, (6) Aryloxycarbonyl, (7) Arylalkyloxycarbonyl, (8) Sulfonyl, -SO₂R¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: Alkyl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl, wie oben definiert, und (9) Phosphonyl, -P(O)(OR¹⁶)₂-, wobei R¹⁶ Alkyl ist, wie oben definiert.

2. Verbindung nach Anspruch 1, bei der R² H ist, R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: Br und Cl; R³ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: Br und Cl; R⁴ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: H, Br und Cl; R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ H sind; A und B jeweils H₂ sind, und die optionale Bindung zwischen C₅ und C₆ nicht vorhanden ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, bei der W ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

(A) Heteroaryl, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: (1) 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl; (2) Pyridyl; (3) Thiazolyl; (4) Benzoxazolyl; (5) Pyrimidinyl;



und

(B) Heterocycloalkyl, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: (1) cyclischen Guanidinen; (2) cyclischen Amidinen; (3) fünf- und sechsgliedrige Heterocycloalkylringe; und (4) Pyranosidyl; und
(C) Cycloalkyl, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: Cyclopropan, Cyclopentan und Cyclohexan.

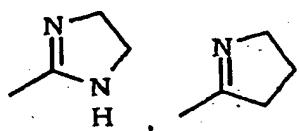
4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei der R¹, R³ und R⁴ ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: Cl oder Br.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei der X CH ist.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei der W ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

(A) Heteroaryl, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: (1) 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl; (2) Pyridyl; (3) Thiazolyl; (4) Benzoxazolyl; und (5) Pyrimidinyl; und

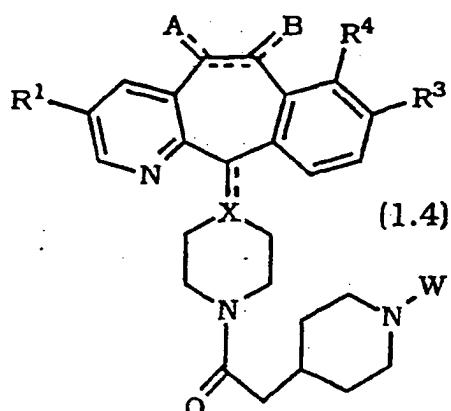
(B) Heterocycloalkyl, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:



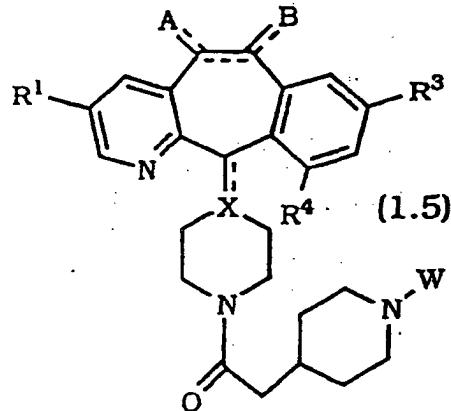
und

und 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-beta-D-glucopyranosyl.

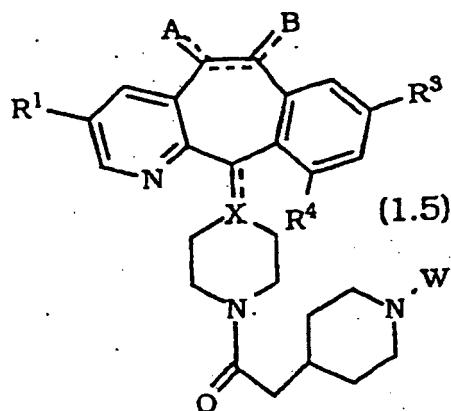
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, die ausgewählt ist aus:



oder

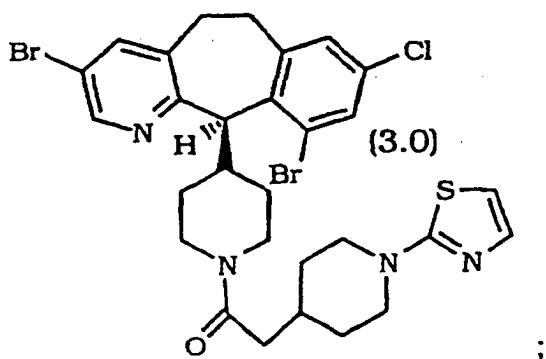
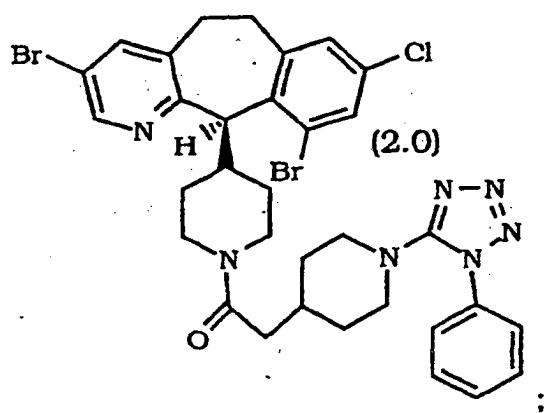
wobei R¹, R³ und R⁴ jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Halogen; und A, B, X und W wie in Anspruch 1 definiert sind.8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, bei der R¹ Br ist; und R³ Cl ist; und R⁴ Br ist.

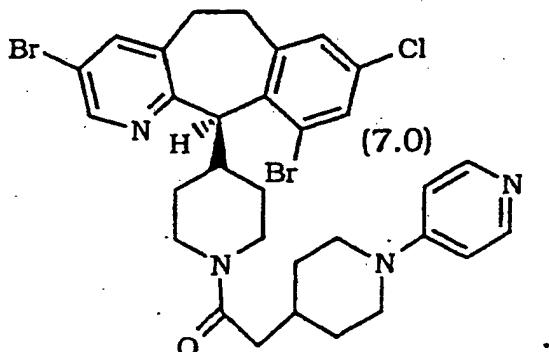
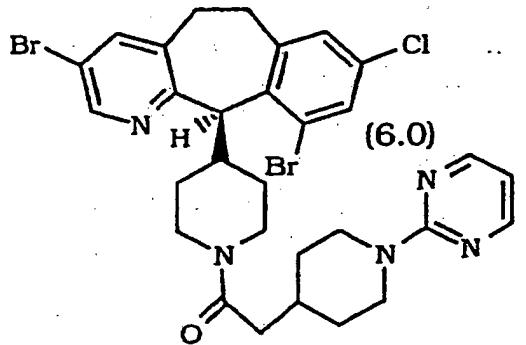
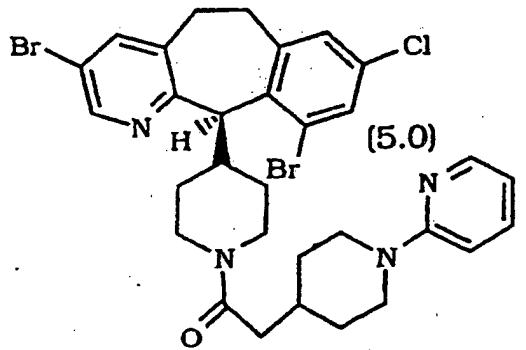
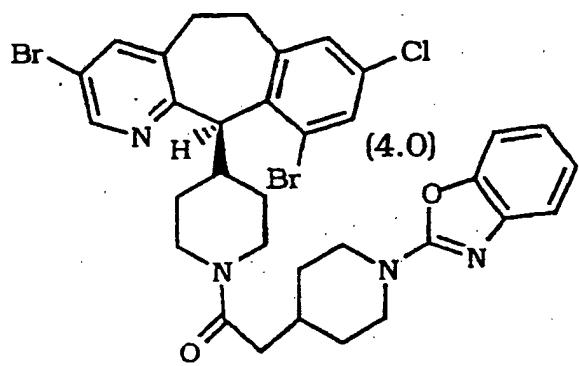
9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, bei der die Verbindung eine Verbindung der Formel:

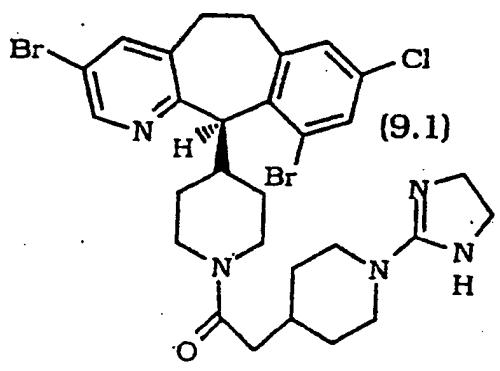


ist.

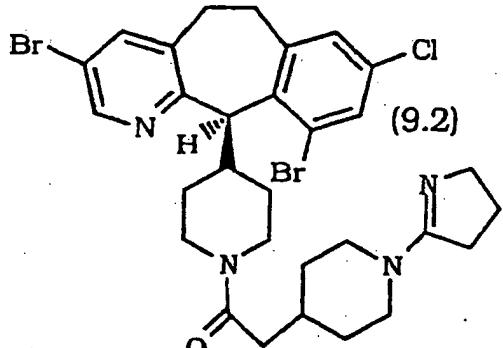
10. Verbindung nach Anspruch 1, die ausgewählt ist aus:



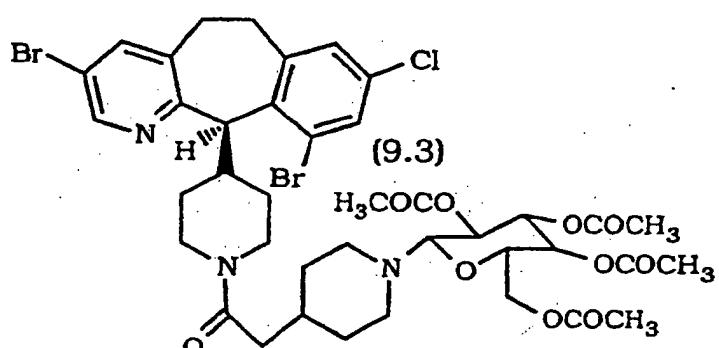




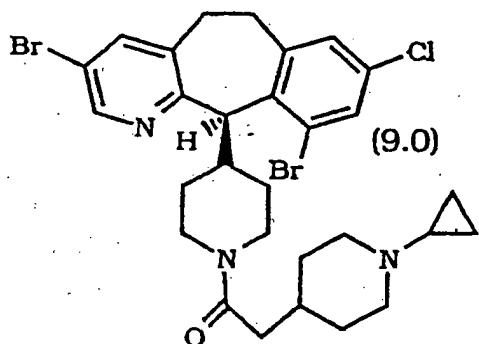
;



;



oder



11. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

12. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Tumorzellen.

13. Verwendung nach Anspruch 12, bei der die behandelten Zellen Pankreastumorzellen, Lungenkrebszellen, myeloide Leukämietumorzellen, thyroide Follikeltumorzellen, myelodysplastische Tumorzellen, epidermale Krebstumorzellen, Blasenkrebstumorzellen, Darmtumorzellen, Brusttumorzellen oder Prostatatumorzellen sind.

14. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Medikaments für die Hemmung der Farnesylproteintransferase.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen