



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 09 486 T2** 2006.08.03

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 392 292 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 09 486.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/16861**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 734 575.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/098350**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.05.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **12.12.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.03.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **01.03.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.08.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 491/04** (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
295429 P 01.06.2001 US

(73) Patentinhaber:
Alcon Inc., Hünenberg, CH

(74) Vertreter:
**Grünecker, Kinkeldey, Stockmair &
Schwanhäusser, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:
**CHEN, Hwang-Hsing, Fort Worth, TX 76133, US;
MAY, A., Jesse, Fort Worth, TX 76109, US;
SEVERNS, S., Bryon, Arlington, TX 76017, US**

(54) Bezeichnung: **PYRANOINDAZOLE UND IHRE VERWENDUNG IN DER GLAUKOMBEHANDLUNG**

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

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

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf verschiedene Pyranoindazole. Diese neuen Verbindungen sind zum Senken und Kontrollieren eines normalen oder erhöhten Augeninnendrucks (IOP) und zum Behandeln des Glaukoms brauchbar.

[0002] Der Krankheitszustand, welcher als Glaukom bezeichnet wird, ist durch einen permanenten Verlust der Sehfunktion aufgrund einer irreversiblen Schädigung des Sehnervs gekennzeichnet. Die verschiedenen morphologisch oder funktionell unterscheidbaren Typen des Glaukoms sind charakteristischerweise gekennzeichnet durch einen erhöhten IOP, von dem angenommen wird, dass ein Kausalzusammenhang mit dem pathologischen Verlauf der Krankheit besteht. Der Augenhochdruck ist ein Zustand bzw. Leiden, bei dem der Augeninnendruck erhöht ist, aber kein offensichtlicher Verlust der Sehfunktion aufgetreten ist; es wird angenommen, dass solche Patienten ein hohes Risiko einer eventuellen Entwicklung des mit dem Glaukom verbundenen Sehverlusts haben. Wenn das Glaukom oder der Augenhochdruck frühzeitig entdeckt und sofort mit Medikamenten behandelt wird, welche den erhöhten Augeninnendruck wirksam verringern, kann ein Verlust der Sehfunktion oder ihre allmähliche Verschlechterung im Allgemeinen gebessert werden. Arzneimitteltherapien, welche sich als wirksam zur Verringerung des Augeninnendrucks erwiesen haben, umfassen sowohl Mittel, welche die Erzeugung wässriger Körperflüssigkeit vermindern, als auch Mittel, welche die Leichtigkeit des Herausfließens erhöhen. Solche Therapien werden im Allgemeinen auf einem von zwei möglichen Wegen, nämlich topisch (direkte Anwendung am Auge) oder oral verabreicht.

[0003] Es gibt einige Individuen, welche auf eine Behandlung mit bestimmten bestehenden Glaukomtherapien nicht gut ansprechen. Deshalb besteht ein Bedarf für andere topische therapeutische Mittel, welche den IOP kontrollieren.

[0004] Es wurde berichtet, dass serotonerge 5-HT_{1A}-Agonisten in Tiermodellen neuroprotektiv sind, und viele dieser Mittel wurden im Hinblick auf die Behandlung des akuten Schlaganfalls, neben anderen Indikationen, bewertet. Diese Klasse von Verbindungen ist für die Behandlung des Glaukoms (Senken und Kontrollieren des IOP) erwähnt worden, siehe z. B. WO 98/18458 (DeSantis, et al.) und EP 0771563A2 (Mano, et al.). Osborne, et al. (Ophthalmologica, Bd. 210:308–314, 1996) lehren, dass 8-Hydroxydipropylaminotetralin (8-OH-DPAT) (ein 5-HT_{1A}-Agonist) den IOP bei Kaninchen verringert. Wang et al. (Current Eye Research, Bd. 16(8):769–775, August 1997, und IVOS, Bd. 39(4), S488, März 1998) geben an, dass 5-Methylurapidil, ein α_{1A} -Antagonist und 5-HT_{1A}-Agonist den IOP beim Affen verringert, jedoch aufgrund seiner α_{1A} -Rezeptoraktivität. Außerdem wird offenbart, dass 5-HT_{1A}-Antagonisten für die Behandlung des Glaukoms (erhöhten IOP) brauchbar sind (z. B. WO 92/0338, McLees). Außerdem beziehen sich DeSai, et al. (WO 97/35579) und Macor, et al. (US 5,578,612) auf die Verwendung von 5-HT₁ und 5-HT_{1-artigen}-Agonisten für die Behandlung des Glaukoms (erhöhten IOP). Diese Antimigräneverbindungen, z. B. Sumatriptan und Naratriptan und verwandte Verbindungen, sind 5-HT_{1B,D,E,F}-Agonisten.

[0005] Es wurde festgestellt, dass serotonerge Verbindungen, welche eine Agonistenaktivität an 5-HT₂-Rezeptoren besitzen, einen normalen und erhöhten IOP wirksam senken und kontrollieren und zum Behandeln des Glaukoms brauchbar sind, siehe die im gemeinsamen Eigentum befindliche mitanhängige Anmeldung PCT/US99/19888, die in Gänze durch Bezugnahme in diese Anmeldung aufgenommen ist. Verbindungen, welche als Agonisten an 5-HT₂-Rezeptoren wirken, sind bekannt und haben sich in vielfältiger Weise als nützlich erwiesen, hauptsächlich für Störungen oder Zustände bzw. Leiden, die mit dem Zentralnervensystem (ZNS) zusammenhängen. Das US-Patent Nr. 5,494,928 bezieht sich auf bestimmte 2-(Indol-1-yl)-ethylaminoderivate, welche 5-HT_{2C}-Agonisten sind, für die Behandlung von Zwangserkrankungen und anderen vom ZNS herrührenden Persönlichkeitsstörungen. Das US-Patent Nr. 5,571,833 bezieht sich auf Tryptaminderivate, welche 5-HT₂-Agonisten sind, für die Behandlung der portalen Hypertonie und der Migräne. Das US-Patent Nr. 5,874,477 bezieht sich auf ein Verfahren zum Behandeln von Malaria unter Verwendung von 5-HT_{2A/2C}-Agonisten. Das US-Patent Nr. 5,902,815 bezieht sich auf die Verwendung von 5-HT_{2A}-Agonisten zum Verhüten von nachteiligen Wirkungen der NMDA-Rezeptor-Unterfunktion. WO 98/31354 bezieht sich auf 5-HT_{2B}-Agonisten für die Behandlung der Depression und anderer ZNS-Leiden. WO 00/12475 bezieht sich auf Indolinderivate und WO 00/12510 und WO 00/44753 beziehen sich auf bestimmte Indolinderivate als 5-HT_{2B} und 5-HT_{2C}-Rezeptoragonisten für die Behandlung einer Reihe von Störungen des Zentralnervensystems, aber insbesondere für die Behandlung von Fettleibigkeit. WO 00/35922 bezieht sich auf bestimmte Pyrazino[1,2-a]chinoxalinderivate als 5-HT_{2C}-Agonisten für die Behandlung einer Zwangserkrankung, Depression, von Essstörungen und anderen Störungen, an denen das ZNS beteiligt ist. WO 00/77002 und WO 00/77010 beziehen sich auf be-

stimmte substituierte tetracyclische Pyrido[4,3-b]indole als 5-HT_{2C}-Agonisten mit einer Brauchbarkeit für die Behandlung von Störungen des Zentralnervensystems, zu denen unter anderem Fettleibigkeit, Angst, Depression, Schlafstörungen, Schädelschmerzen und soziale Phobien gehören. Es wird berichtet, dass eine Agonistenreaktion am 5-HT_{2A}-Rezeptor die Hauptaktivität ist, die für eine halluzinogene Aktivität verantwortlich ist, wobei eine geringere Beteiligung des 5-HT_{2C}-Rezeptors möglich ist [Psychopharmacology, Bd. 121:357, 1995].

[0006] Es wurden wenige Furan oder Pyran enthaltende kondensierte Indazole beschrieben. Die chemische Synthese von 7-Methyl- und 1,7-Dimethyl-1H-furo[2,3-g]indazol [Gazz. Chim Ital. 106, 1083 (1976)] sowie die von 3-Methyl- und 1-(4-Aminophenyl)-3-methyl-1H-benzo[b]furo[2,3-g]indazol (An. Asoc. Quim. Argent. 59, 69 (1971)) wurde ohne eine Erörterung ihrer Brauchbarkeit beschrieben. Die europäische Patentanmeldung EP 990,650 (internationale Veröffentlichung Nr. WO 98/56768) bezieht sich auf substituierte 2-(Furo[2,3-g]indazol-1-yl)-ethylamine, wie etwa (S)-2-(Furo[2,3-g]indazol-1-yl)-1-methylethylamin, von denen berichtet wird, dass sie eine hohe Selektivität und Affinität für 5-HT_{2C}-Rezeptoren aufweisen und möglicherweise zum Behandeln einer Reihe von Störungen des Zentralnervensystems brauchbar sind. Die chemische Synthese von 9-Methyl-1H-pyrano[2,3-g]indazol-7-on und der entsprechenden nichtmethylierten Verbindung wurde ohne Erwähnung ihrer Brauchbarkeit beschrieben [Indian J. Chem. 26B, 436 (1987)].

[0007] Die US-Patente Nr. 5,561,150 und 5,646,173 beziehen sich auf bestimmte tricyclische Pyrazolderivatverbindungen, von denen festgestellt wird, dass sie 5-HT_{2C}-Agonisten für die Behandlung von ZNS-Krankheiten sind, und sie sind hauptsächlich auf lipophile Analoge gerichtet, welche eine hohe Wahrscheinlichkeit aufweisen, dass sie in das Gehirn gelangen. Entsprechend bezieht sich WO 98/56768 auf tricyclische 5-HT_{2C}-Agonisten für die Behandlung von ZNS-Krankheiten. Alle vorstehend und in der gesamten Anmeldung erwähnten Patente und Veröffentlichungen sind in Gänze durch Bezugnahme in diese Anmeldung aufgenommen.

[0008] 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) überschreitet die Blut-Hirn-Schranke nicht und gelangt nicht in das Gehirn. Um die Serotoninspiegel im Gehirn zu erhöhen, kann jedoch die Verabreichung von 5-Hydroxytryptophan eingesetzt werden. Der Transport von 5-Hydroxytryptophan in das Gehirn erfolgt leicht und sobald es im Gehirn ist, wird 5-Hydroxytryptophan schnell decarboxyliert, wobei Serotonin erhalten wird.

[0009] Entsprechend gibt es einen Bedarf zum Bereitstellen von neuen Verbindungen, welche die vorstehend beschriebenen Nachteile vermeiden und welche eine erhöhte chemische Stabilität und eine erwünschte Dauer der therapeutischen Aktivität, z. B. beim Herabsetzen des Augeninnendrucks und beim Behandeln des Glaukoms ergeben.

ZUSAMMENFASSUNG DER VORLIEGENDEN ERFINDUNG

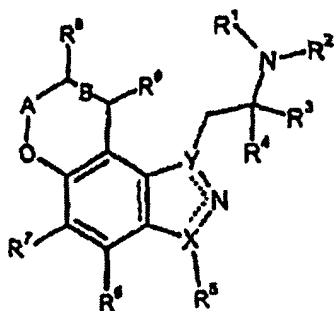
[0010] Ein Merkmal der vorliegenden Erfindung ist, neue Verbindungen bereitzustellen, wie sie in Anspruch 1 definiert sind. Bevorzugte Ausführungsformen sind in den Unteransprüchen offenbart. Diese Verbindungen sind 5-HT₂-Agonisten.

[0011] Ein weiteres Merkmal der vorliegenden Erfindung ist, Verbindungen bereitzustellen, welche eine erhöhte chemische Stabilität aufweisen und welche beim Senken und Kontrollieren von normalem oder erhöhtem Augeninnendruck und/oder beim Behandeln des Glaukoms brauchbar sind.

[0012] Ein weiteres Merkmal der vorliegenden Erfindung ist, Verbindungen bereitzustellen, welche ein gewünschtes Niveau der therapeutischen Aktivität beim Senken und Kontrollieren von normalem oder erhöhtem Augeninnendruck und/oder beim Behandeln des Glaukoms ergeben.

[0013] Weitere Merkmale und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden zum Teil in der folgenden Beschreibung dargelegt und gehen zum Teil aus der Beschreibung hervor oder können durch die praktische Durchführung der vorliegenden Erfindung in Erfahrung gebracht werden. Die Aufgaben und anderen Vorteile der vorliegenden Erfindung werden mittels der Elemente und Kombinationen gelöst und erhalten, die in der Beschreibung und den beigefügten Ansprüchen besonders hervorgehoben werden.

[0014] Um diese und andere Vorteile zu erhalten, und in Übereinstimmung mit den Zielen der vorliegenden Erfindung, wie sie in dieser Anmeldung ausgeführt und ausführlich beschrieben ist, bezieht sich die vorliegende Erfindung auf eine Verbindung mit der Formel I:



oder pharmazeutisch annehmbare Salze oder Solvate oder Prodrug-Formen der Verbindungen der Formel I. In der Formel sind R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff oder einer Alkylgruppe, wie C_{1-4} -Alkyl;

R^3 und R^4 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff oder einer Alkylgruppe, wie C_{1-4} -Alkyl oder;

R^3 und R^4 und das Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, können einen Cycloalkylring bilden, oder R^2 und R^3 können ferner zusammen $(CH_2)_m$ sein, um einen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

R^5 ist ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, einer Alkylgruppe, wie C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkyl, substituiert durch Halogen;

R^6 und R^7 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, einem Alkylthio wie C_{1-4} -Alkylthio, einem Alkyl wie C_{1-4} -Alkyl, oder einem substituierten Alkyl wie C_{1-4} -Alkyl, substituiert durch Halogen;

R^8 und R^9 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxyl, einem Alkyl wie C_{1-6} -Alkyl, einem Alkoxy wie C_{1-6} -Alkoxy, $=O$, $NR^{10}R^{11}$, $OC(=O)NR^{10}R^{11}$, $OC(=O)C_{1-4}$ -Alkyl, einem Alkylthiol wie C_{1-6} -Alkylthiol, einem substituierten Alkyl wie C_{1-6} -Alkyl, substituiert mit Halogen, Hydroxyl oder $NR^{10}R^{11}$;

R^{10} und R^{11} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, einer Alkylgruppe wie C_{1-4} -Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$ -Alkyl, $C(=O)OC_{1-4}$ -Alkyl, $C(=O)NR^{10}R^{11}$, oder einem substituierten Alkyl wie C_{1-6} -Alkyl, substituiert mit Halogen, Hydroxyl, $NR^{10}R^{11}$, oder R^{10} und R^{11} können zusammen einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring vervollständigen, welcher ein zusätzliches Heteroatom, ausgewählt aus N, O oder S enthalten kann, wenn es ein 6-gliedriger Ring ist;

A ist $(CH_2)_n$, $C=O$ oder CHC_{1-4} -Alkyl;

B ist entweder eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung, wobei, wenn B eine Doppelbindung ist, R^8 und R^9 ausgewählt sind aus Wasserstoff oder einer substituierten oder unsubstituierten Alkylgruppe;

$m = 2-4$;

$n = 0-2$;

X und Y sind entweder N oder C, wobei X und Y voneinander verschieden sind, und die gestrichelten Bindungen bezeichnen eine geeignet angeordnete Einfachbindung und Doppelbindung.

[0015] Die vorliegende Erfindung bezieht sich ferner auf pharmazeutische Zusammensetzungen, welche wenigstens eine Verbindung der Formel I enthalten.

[0016] Die vorliegende Erfindung bezieht sich ferner auf die Verwendung von Verbindungen, wie sie in dieser Anmeldung definiert sind, zum Senken und/oder Kontrollieren von normalem oder erhöhtem Augeninnendruck durch Verabreichen einer wirksamen Menge einer Zusammensetzung, die eine Verbindung mit der Formel I, wie vorstehend beschrieben, enthält, wie es in Anspruch 9 definiert ist. Bevorzugte Ausführungsformen davon sind in den Ansprüchen 10 bis 16 definiert.

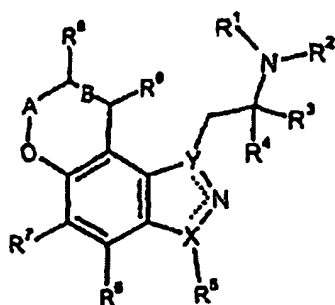
[0017] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf die Verwendung der Verbindungen, wie sie in dieser Anmeldung definiert sind, zum Behandeln des Glaukoms, welche das Verabreichen einer wirksamen Menge einer Zusammensetzung, die eine Verbindung mit der Formel I, wie vorstehend beschrieben, enthält, umfasst, wie es in Anspruch 17 definiert ist. Bevorzugte Ausführungsformen sind in den Ansprüchen 18 bis 20 offenbart. Schließlich sieht die vorliegende Erfindung die Verwendung wie in Anspruch 22 definiert vor.

[0018] Es versteht sich, dass sowohl die vorstehende allgemeine Beschreibung als auch die folgende ausführliche Beschreibung nur beispielhaft und erläuternd sind und eine weitere Erläuterung der vorliegenden Erfindung, wie beansprucht, bereitstellen sollen.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER VORLIEGENDEN ERFINDUNG

[0019] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Reihe von Verbindungen, welche gemäß der vorlie-

genden Erfindung brauchbar sind. Diese Verbindungen werden im Allgemeinen durch die folgende Formel I wiedergegeben.



[0020] In der Formel sind R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff oder einer Alkylgruppe, wie C_{1-4} -Alkyl;

R^3 und R^4 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff oder einer Alkylgruppe, wie C_{1-4} -Alkyl oder;

R^3 und R^4 und das Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, können einen Cycloalkylring (z. B. Cyclopropylring) bilden, oder

R^2 und R^3 können ferner zusammen $(CH_2)_m$ sein, um einen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

R^5 ist ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, einer substituierten oder unsubstituierten Alkylgruppe, wie C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkyl, substituiert durch Halogen;

R^6 und R^7 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, einem Alkylthio wie C_{1-4} -Alkylthio, einem Alkyl wie C_{1-4} -Alkyl, oder einem substituierten Alkyl wie C_{1-4} -Alkyl, substituiert durch Halogen;

R^8 und R^9 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxyl, einem Alkyl wie C_{1-6} -Alkyl, einem Alkoxy wie C_{1-6} -Alkoxy, $=O$, $NR^{10}R^{11}$, $OC(=O)NR^1R^2$, $OC(=O)C_{1-4}$ -Alkyl, einem Alkylthiol wie C_{1-6} -Alkylthiol, einem substituierten Alkyl wie C_{1-6} -Alkyl, substituiert mit Halogen, Hydroxyl oder $NR^{10}R^{11}$,

R^{10} und R^{11} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, einer Alkylgruppe wie C_{1-4} -Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$ -Alkyl, $C(=O)OC_{1-4}$ -Alkyl, $C(=O)NR^1R^2$, oder einer substituierten Alkylgruppe wie C_{1-6} -Alkyl, substituiert mit Halogen, Hydroxyl oder NR^1R^2 , oder R^{10} und R^{11} können zusammen einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring vervollständigen, welcher zusätzliches Heteroatom, ausgewählt aus N, O oder S, enthalten kann, wenn es ein 6-gliedriger Ring ist,

A ist $(CH_2)_n$, $C=O$ oder CHC_{1-4} -Alkyl;

B ist entweder eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung, wobei, wenn B eine Doppelbindung ist, R^8 und R^9 ausgewählt sind aus Wasserstoff, einer Alkylgruppe, wie C_{1-4} -Alkyl, oder einer substituierten Alkylgruppe, wie einem C_{1-4} -Alkyl, substituiert durch Halogen, Hydroxyl oder $NR^{10}R^{11}$;

$m = 2-4$;

$n = 0-2$;

X und Y sind entweder N oder C, wobei X und Y voneinander verschieden sind; und die gestrichelten Bindungen bezeichnen eine geeignet angeordnete Einfachbindung und Doppelbindung.

[0021] Pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate und Pro-Drug-Formen der Verbindungen der Formel I sind ebenfalls Teil der vorliegenden Erfindung.

Bevorzugte Verbindungen sind:

wobei R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl;

R^3 und R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, oder R^2 und R^3 zusammen $(CH_2)_m$ sein können, um einen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

R^5 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen oder C_{1-6} -Alkyl;

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkyl, substituiert durch Halogen;

R^8 und R^9 ausgewählt sind aus Wasserstoff, Hydroxyl, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, $NR^{10}R^{11}$, oder C_{1-6} -Alkyl, substituiert mit Halogen, Hydroxyl oder $NR^{10}R^{11}$;

R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$ -Alkyl, $C(=O)OC_{1-4}$ -Alkyl, $C(=O)NR^1R^2$, oder R^{10} und R^{11} zusammen einen gesättigten 6-gliedrigen heterocyclischen Ring vervollständigen können, welcher ein zusätzliches Heteroatom, ausgewählt aus N, O oder S enthalten kann,

A $(CH_2)_n$ oder CHC_{1-4} -Alkyl ist;

B entweder eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung ist, wobei, wenn B eine Doppelbindung ist, R⁸ und R⁹ ausgewählt sind aus Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₄-Alkyl, substituiert durch Halogen, Hydroxy oder NR¹⁰R¹¹;

m = 3–4;

n = 1–2;

X und Y entweder N oder C sind, wobei X und Y verschieden sind; und

die gestrichelten Bindungen eine geeignet angeordnete Einfachbindung und Doppelbindung bezeichnen.

Am meisten bevorzugte Verbindungen sind:

wobei R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl;

R³ C₁₋₂-Alkyl ist, oder R² und R³ zusammen (CH₂)₃ sein können, um Pyrrolidin zu bilden;

R⁴ Wasserstoff ist;

R⁵ ausgewählt ist aus Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl;

R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen oder C₁₋₄-Alkyl;

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Hydroxyl, C₁₋₆-Alkoxy, NR¹⁰R¹¹ oder C₁₋₆-Alkyl, substituiert mit Hydroxyl oder NR¹⁰R¹¹;

R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, C(=O)C₁₋₄-Alkyl, oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen einen gesättigten 6-gliedrigen heterocyclischen Ring vervollständigen können, welcher ein zusätzliches Heteroatom, ausgewählt aus N, O oder S, enthalten kann;

A (CH₂)_n ist;

B eine Einfachbindung ist;

n = 1;

X C ist und Y N ist; und

die gestrichelten Bindungen eine geeignet angeordnete Einfachbindung und Doppelbindung bezeichnen.

Repräsentative Beispiele für bevorzugte Verbindungen der Formel I sind:

1-(2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

(R)-1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

(S)-1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-3-methyl-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

1-(S)-1-Pyrrolidin-2-ylmethyl-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-5-fluor-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

(R)-1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ylamin;

[1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-yl]-dimethylamin;

[1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-yl]-methanol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8,9-diol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-9-methoxy-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

1-(2-Aminopropyl)-3,7,8,9-tetrahydro-pyrano[3,2-e]indazol-8-ol;

1-(Pyrrolidin-2-ylmethyl)-3,7,8,9-tetrahydro-pyrano[3,2-e]indazol-8-ol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-3,7,8,9-tetrahydro-pyrano[3,2-e]indazol-8-ol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-3-methyl-3,7,8,9-tetrahydro-pyrano[3,2-e]indazol-8-ol; oder Kombinationen davon.

[0022] Bestimmte Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren enthalten. Die vorliegende Erfindung zieht alle Enantiomere, Diastereomere und Gemische davon in Betracht.

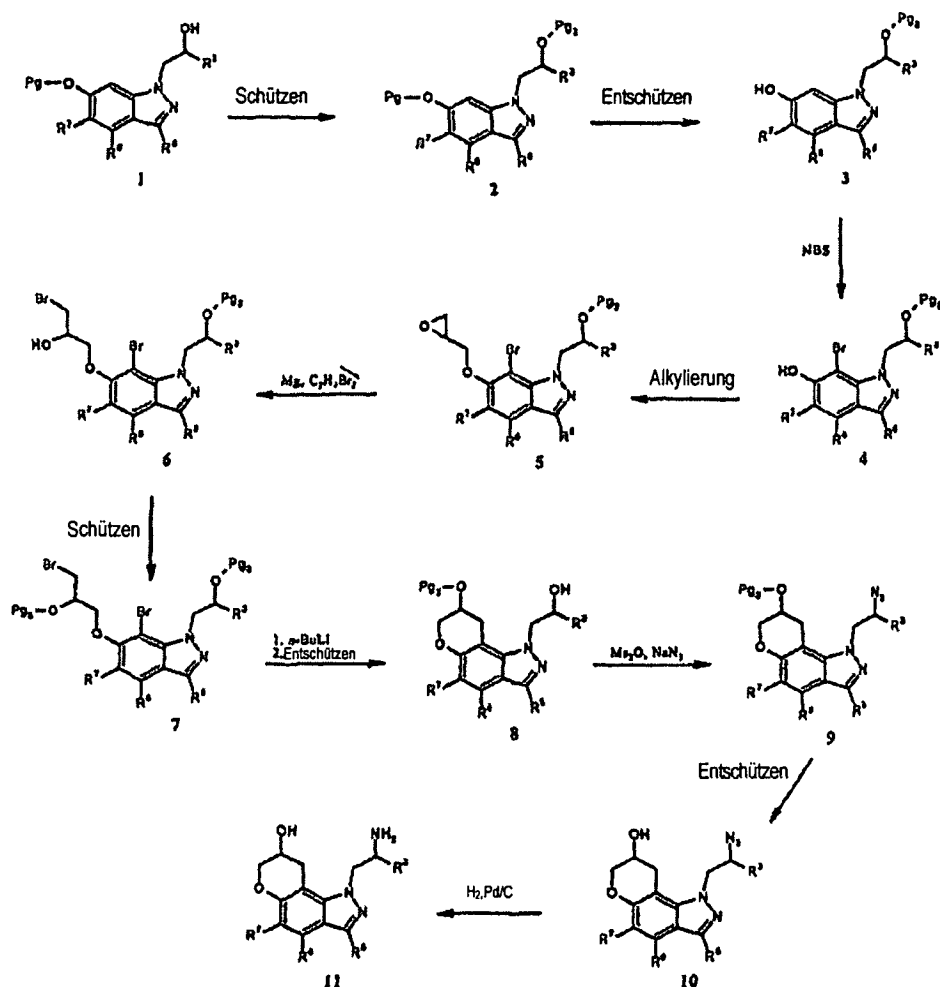
[0023] In den vorstehenden Definitionen ist die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in einer Substituentengruppe durch die C_{i-j}-Vorsilbe angegeben, wobei die Zahlen i und j die Anzahl der Kohlenstoffatome definieren. Diese Definition schließt geradkettige, verzweigte und cyclische Alkylgruppen oder (Cycloalkyl)alkylgruppen ein. Ein Substituent kann entweder einfach oder mehrfach zugegen sein, wenn er in die angegebene Struktureinheit eingebaut ist. Zum Beispiel würde der Substituent Halogen, welcher Fluor, Chlor, Brom oder Iod bedeutet, anzeigen, dass die Einheit, an welche er gebunden ist, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann, welche gleich oder voneinander verschieden sein können.

SYNTHESE

[0024] Die Verbindungen der Formel I können unter Verwendung von einem von mehreren Syntheseverfahren hergestellt werden. Zum Beispiel können 1-(2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ole

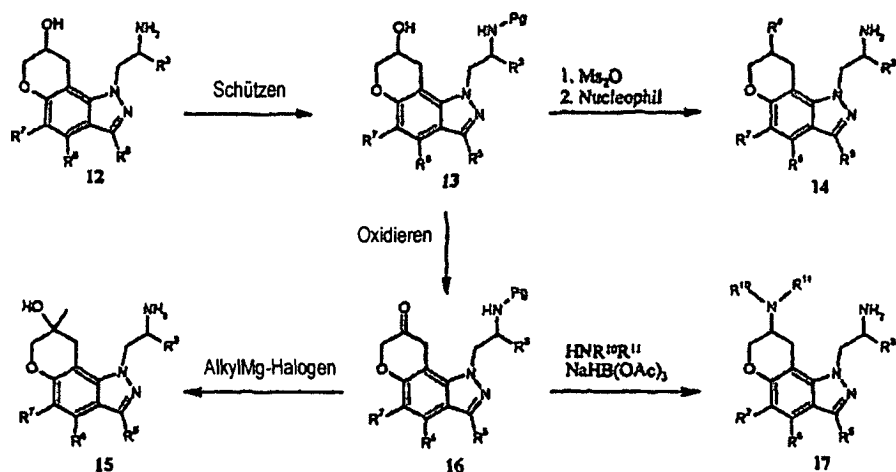
aus einem geeignet geschützten 1-(6-Hydroxyindazol-1-yl)-propan-2-ol 1 hergestellt werden, wie es in Schema 1 dargelegt ist. Pg bedeutet eine geeignete Schutzgruppe, um sicherzustellen, dass ein bestimmtes Atom während der angegebenen chemischen Reaktion nicht modifiziert wird.

Schema 1



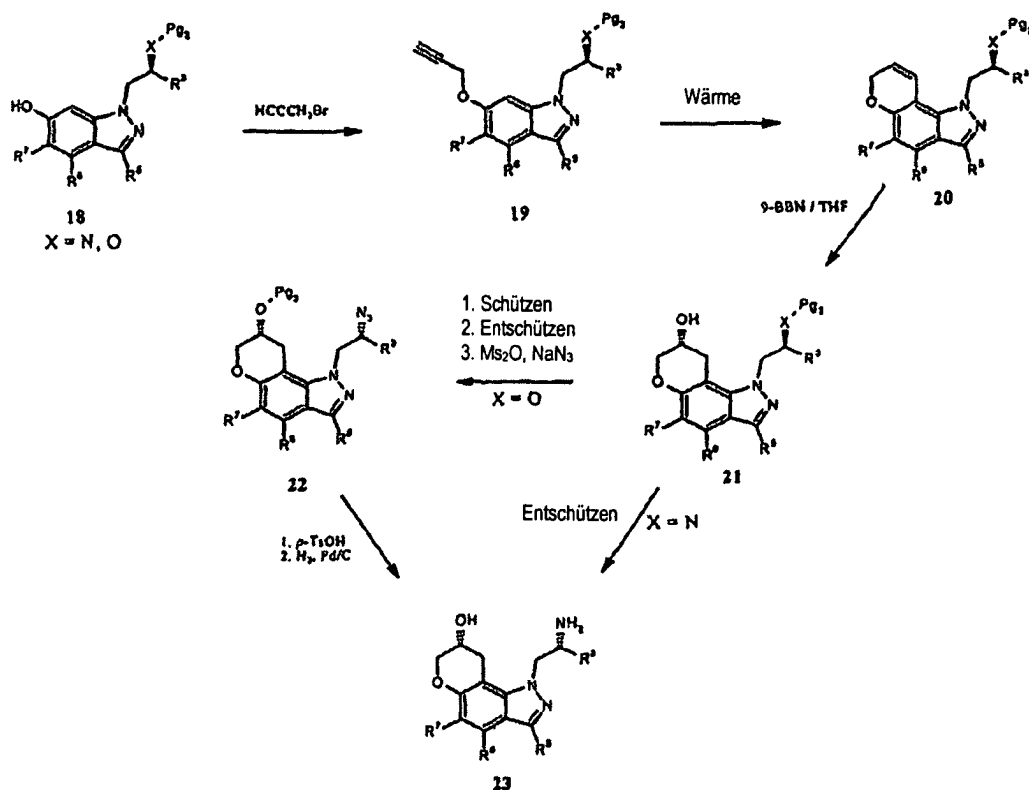
[0025] Weitere Verbindungen der Formel I können aus 12 durch im Fachgebiet wohlbekannte Umwandlungen von ausgewählten funktionellen Gruppen hergestellt werden. Zum Beispiel ergibt das anfängliche Schützen der primären Aminogruppe, gefolgt von einer Aktivierung der Hydroxylgruppe durch Bildung eines Sulfonates, z. B. Methansulfonyl, und anschließende Reaktion mit einem gewünschten Nucleophil wie Alkylaminen, Dialkylaminen, Aryl- oder Alkylthiolen und dergleichen die Verbindungen 14 der Formel I. Außerdem ergibt die direkte Oxidation von 13 mit einem geeigneten Oxidationsmittel, z. B. einem hypervalenten Iodreagenz wie o-Iodoxybenzoesäure [J. Org. Chem. 60, 7272 (1995)], das Keton 16, welches funktionalisiert werden kann, um noch weitere Verbindungen der Formel I, wie etwa 17, über eine reduktive Alkylierung, und 15 über eine Grignard-Addition zu ergeben.

Schema 2

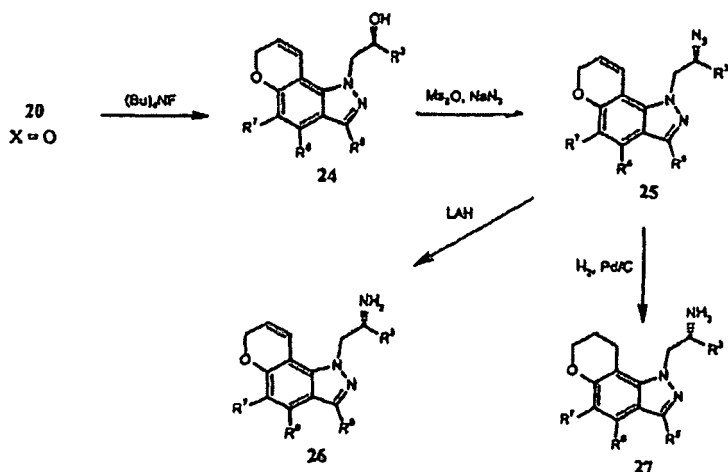


[0026] Alternativ können Verbindungen der Formel I aus geeignet substituierten 5-Propargyloxy-indazolen (19) über anfängliche Claisen-Umlagerungsreaktionen [Tetrahedron Lett. 33, 2179 (1992), ebenda 35, 45 (1994), ebenda 41, 3541 (2000)] hergestellt werden, um die substituierten Pyrano[2,3-g]indazole 20 als Zwischenprodukt zu ergeben (Schema 3). Eine weitere synthetische Manipulation von 20, z. B. so wie in den Schemata 3–5 dargelegt, unter Verwendung von wohlbekannten Umwandlungen von funktionellen Gruppen ergibt noch weitere wünschenswerte Verbindungen der Formel I.

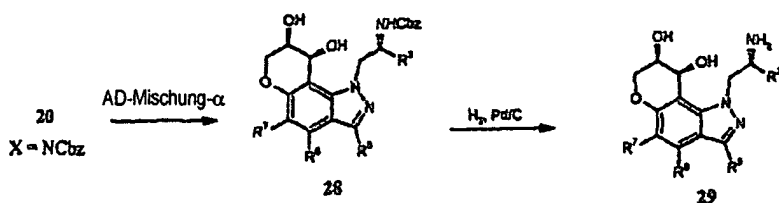
Schema 3



Schema 4

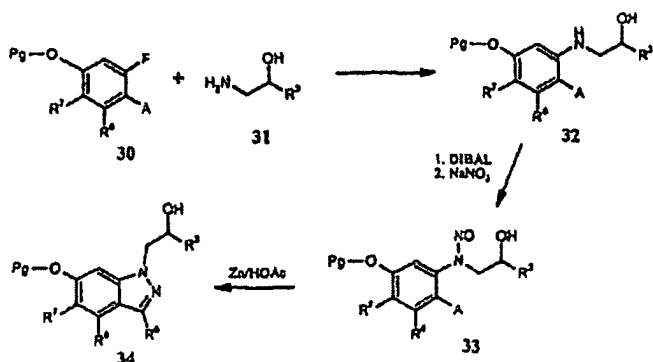


Schema 5



[0027] Die in Frage kommenden 1-(Hydroxyalkyl)-indazole für die Herstellung von Verbindungen der Formel I können so hergestellt werden, wie es in Schema 6 und in der mitanhängigen US-Patentanmeldung Nr. 60/295,427 dargelegt ist, die in Gänze durch Bezugnahme in diese Anmeldung aufgenommen ist. Eine Reaktion des aktivierten Fluorphenols **30** mit dem geeigneten Aminoalkohol **31**, welcher, wenn A Nitril ist, reduziert wird, um den entsprechenden Aldehyd **32** zu ergeben. Eine Nitrosierung zum Bereitstellen von **33**, gefolgt von einer reduktiven Cyclisierung, ergibt die 1-(Hydroxyalkyl)-indazole **34**.

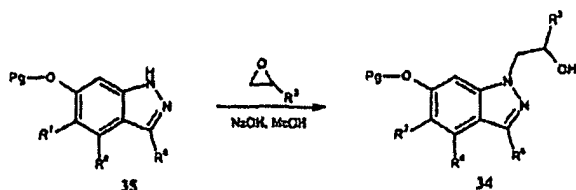
Schema 6



A ist $C \equiv N$ oder $C(=O)-R^5$

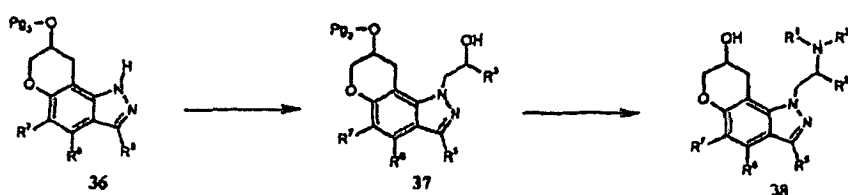
[0028] Die Pyranoindazole **34** als Zwischenprodukte können auch durch Alkylierung des geeigneten O-geschützten 6-Hydroxyindazols (**35**), wobei geeignete O-Schutzgruppen z. B. Methyl oder Benzyl sind, durch Verfahren hergestellt werden, die im Fachgebiet wohlbekannt sind und in Schema 7 [US-Patent 5,494,928 (1997), WO 98/30548 (1998)] beschrieben sind, und zwar mit dem gewünschten Epoxid, z. B. Propylenoxid. Alternativ kann es für die Herstellung von bestimmten Verbindungen von Vorteil sein, **35** unter Verwendung von Chloraceton zu alkylieren, gefolgt von einer Reduktion des Keton-Zwischenprodukts, z. B. mit $NaBH_4$, um das Zwischenprodukt **34** zu erhalten.

Schema 7



[0029] Es kann von Vorteil sein, bestimmte Verbindungen der Formel I aus einem geeignet substituierten 1,7,8,9-Tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol, wie etwa 36, herzustellen, wie in Schema 8 dargelegt ist. Zum Beispiel ergibt eine Alkylierung von 36 gemäß den für Schema 4 vorstehend beschriebenen Bedingungen, gefolgt von einer geeigneten Aktivierung der Hydroxylgruppe für eine nachfolgende nucleophile Aminierung durch Bildung eines Sulfonatesters [J. Chem. Soc., Perkins Bd. 1:1479, 1981], z. B. Methansulfonyl, Toluolsulfonyl, Bromphenylsulfonyl oder Nitrophenylsulfonyl, und eine Reaktion mit dem gewünschten Amin die Verbindungen 38 der Formel I.

Schema 8



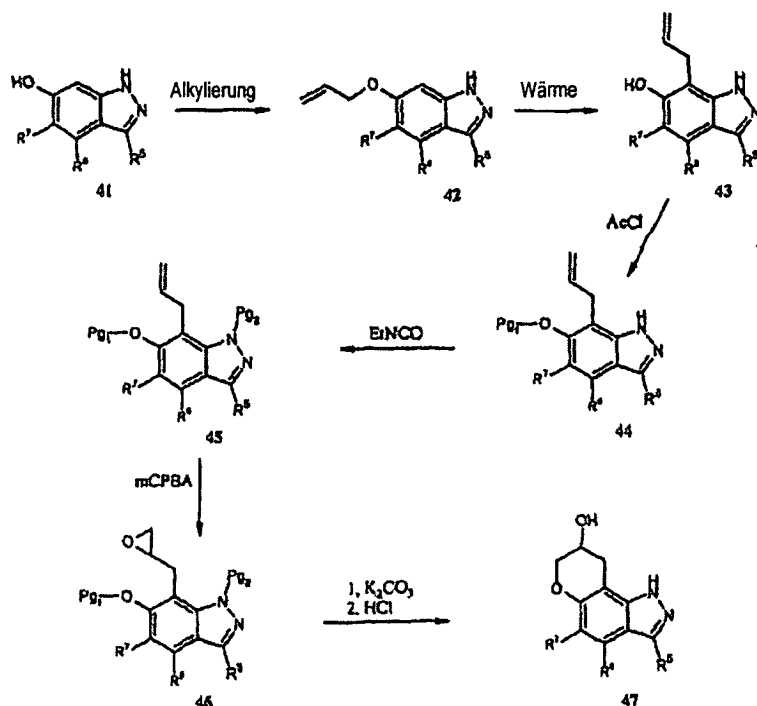
[0030] Außerdem ergibt eine Reaktion der Indazole 36 mit dem aktivierten Alaninol 39 die Verbindung 40, welche nach dem Entschützen die Verbindungen 38 der Formel I ergibt, wie in Schema 9 gezeigt ist. Das Ersetzen von 39 in Schema 9 durch beispielsweise einen aktivierten Sulfonatester oder das entsprechende Halogenid oder (z. B. mit t-Butyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl) N-geschütztes Pyrrolidin-3-methanol würde nach dem Entfernen der Aminschutzgruppe noch eine weitere Verbindung der Formel I ergeben. Ferner würde das Ersetzen von 39 in Schema 9 durch einen aktivierten Sulfonatester von N-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-phthalimid [J. Amer. Chem. Soc., Bd. 108:3811, 1986], 2-[(t-Butyloxycarbonyl)amino]-2-methylpropanol [J. Amer. Chem. Soc., Bd. 113:8879, 1991], 1-[(t-Butyloxycarbonyl)amino]-cyclopropyl-1-methanol [J. Med. Chem., Bd. 31:1694, 1988] oder 2-Methyl-2-nitro-propan-1-ol [J. Amer. Chem. Soc., Bd. 68:12, 1946] nach dem Entfernen der N-Schutzgruppen in den ersten drei Fällen oder der Reduktion der Nitrogruppe im letztgenannten Fall noch weitere Beispiele 38 der Formel I ergeben.

Schema 9



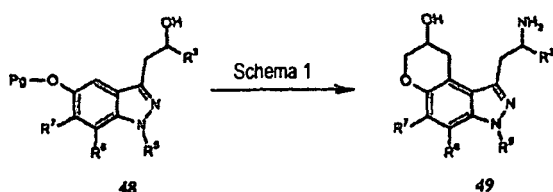
[0031] Bestimmte wünschenswerte substituierte 1,7,8,9-Tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazole können aus dem geeignet substituierten 1H-Indazol-6-ol (41) hergestellt werden, wie es in der Synthesesequenz beschrieben ist, die in Schema 10 dargelegt ist. Eine Alkylierung der Indazole 41 mit Allyliodid, gefolgt von einer Behandlung unter Claisen-Umlagerungsbedingungen ergibt 43. Das Schützen der Hydroxylgruppe vor einer weiteren Reaktion durch Umwandlung beispielsweise in einen Ester wie Acetyl und ein ähnlicher Einbau einer Schutzgruppe an dem Stickstoffatom, z. B. durch Reaktion mit einem geeigneten Isocyanid zum Erhalten eines Ureids, ergibt das gewünschte Allylindazol 45. Eine Epoxidierung des Olefins mit z. B. 3-Chlor-perbenzoesäure und eine anschließende Cyclisierung unter basischen Bedingungen ergibt das Pyranoindazol-Zwischenprodukt 47. Eine Umwandlung der Hydroxylgruppe des Pyranoindazols 47 in noch weitere funktionelle Gruppen, in Übereinstimmung mit Formel I, kann durch die Anwendung von Umwandlungen funktioneller Gruppen erzielt werden, die im Fachgebiet bekannt sind.

Schema 10



[0032] Die gewünschten Pyrano[3,2-e]indazol-3-ethylamine 49 (Schema 11) der Formel I können aus dem geeignet substituierten 3-(2-Hydroxypropyl)-1H-indazol-5-ol 48 durch die in Schemata 1 und 3 beschriebenen Verfahren und so, wie es in der internationalen Patentanmeldung Nr. PCT/US00/31143 beschrieben ist, welche in Gänze durch Bezugnahme in diese Anmeldung aufgenommen ist, hergestellt werden.

Schema 11



[0033] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können zum Senken und Kontrollieren des IOP einschließlich des IOP, der mit dem Normaldruckglaukom verbunden ist, des Augenhochdrucks und des Glaukoms bei warmblütigen Tieren einschließlich der Menschen verwendet werden. Da die Behandlung des Glaukoms vorzugsweise mit Verbindungen erfolgt, welche nicht in das ZNS gelangen, sind relativ polare Verbindungen, welche 5-HT₂-Agonisten sind, von besonderem Interesse. Die Verbindungen werden vorzugsweise in pharmazeutischen Zusammensetzungen formuliert, welche sich vorzugsweise für eine topische Verabreichung am Auge des Patienten eignen.

[0034] Die Verbindungen dieser Erfindung, Formel I, können in verschiedene Arten von pharmazeutischen Zusammensetzungen wie ophthalmische Formulierungen zur Verabreichung am Auge (z. B. topisch, intracamerale oder über ein Implantat) eingearbeitet werden. Die Verbindungen werden vorzugsweise in topische ophthalmische Formulierungen zur Verabreichung am Auge eingearbeitet. Die Verbindungen können mit ophthalmologisch annehmbaren Konservierungsmitteln, Mitteln zur Erhöhung der Viskosität, Penetrationsverstärkern, Puffern, Natriumchlorid und Wasser kombiniert werden, um eine wässrige, sterile ophthalmische Suspension oder Lösung zu bilden. Ophthalmische Lösungsformulierungen können durch Auflösen einer Verbindung in einem physiologisch annehmbaren isotonen wässrigen Puffer hergestellt werden. Ferner kann die ophthalmische Lösung einen ophthalmologisch annehmbaren oberflächenaktiven Stoff enthalten, der die Auflösung der Verbindung unterstützt. Außerdem kann die ophthalmische Lösung ein Mittel zum Erhöhen der Viskosität wie Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder dergleichen enthalten, um die Zurückhaltung der Formulierung im Bindehautsack zu verbessern. Es können auch Geliermittel verwendet werden, zu denen Gellan und Xanthangummi gehören, die aber nicht

darauf beschränkt sind. Um sterile ophthalmische Salbenformulierungen herzustellen, wird der Wirkstoff mit einem Konservierungsmittel in einem geeigneten Vehikel wie Mineralöl, flüssigem Lanolin oder Alvolen kombiniert. Sterile ophthalmische Gelformulierungen können durch Suspendieren des Wirkstoffs in einer hydrophilen Grundlage, hergestellt aus der Kombination von beispielsweise Carbopol-974 oder dergleichen, gemäß den veröffentlichten Formulierungen für analoge ophthalmische Zubereitungen hergestellt werden; Konservierungsmittel und Tonizitätsmittel können eingearbeitet werden.

[0035] Die Verbindungen werden vorzugsweise als topische ophthalmische Suspensionen oder Lösungen mit einem pH von ungefähr 5 bis 8 formuliert. Die Verbindungen sind normalerweise in diesen Formulierungen in einer Menge von 0,01 bis 5 Gew.-%, aber vorzugsweise in einer Menge von 0,25 bis 2 Gew.-% enthalten. Somit würden für eine topische Darreichung 1 bis 2 Tropfen dieser Formulierungen nach dem Ermessen des Arztes 1 bis 4 Mal pro Tag auf die Oberfläche des Auges verabreicht werden.

[0036] Die Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Mitteln zum Behandeln eines Glaukoms wie etwa, aber nicht beschränkt auf, β -Blocker (z. B. Timolol, Betaxolol, Levobetaxolol, Carteolol, Levobunolol, Propranolol), Carboanhydrase-Inhibitoren (z. B. Brinzolamid und Dorzolamid), α_1 -Antagonisten (z. B. Nipradolol), α_2 -Agonisten (Iopidin und Brimonidin), Miotica (z. B. Pilocarpin und Epinephrin), Prostaglandinanaloga (z. B. Latanoprost, Travaprost, Unoproston und Verbindungen, die in den US-Patenten Nr. 5,889,052; 5,296,504; 5,422,368 und 5,151,444 angegeben sind, "hypotensive Lipide" (z. B. Lumigan und Verbindungen, die in 5,352,708 angegeben sind), und neuroprotektive Verbindungen (z. B. Verbindungen aus US-Patent Nr. 4,690,931, insbesondere Eliprodil und R-Eliprodil, wie sie in einer anhängigen Anmeldung U.S.S.N. 06/203,350 angegeben sind, und geeignete Verbindungen aus WO 94/13275, einschließlich Memantin, verwendet werden.

[0037] In den vorstehend beschriebenen Formeln kann die Alkylgruppe geradkettig, verzweigt oder cyclisch und dergleichen sein. Halogen schließt Cl, Br, F oder I ein. Unter Alkoxy versteht man eine Alkylgruppe, die über ein Sauerstoffatom gebunden ist.

[0038] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung wirken vorzugsweise als 5-HT₂-Agonisten und gelangen vorzugsweise nicht in das ZNS. Genauer gesagt enthalten die speziellen Verbindungen der vorliegenden Erfindung in ihrer Struktur eine phenolische Hydroxylgruppe, welche als mit der von Serotonin vergleichbar angesehen wird, und somit überschreiten die Verbindungen der vorliegenden Erfindung vorzugsweise nicht die Blut-Hirn-Schranke und gelangen nicht ins Gehirn. Verbindungen mit der Fähigkeit, ein 5-HT₂-Agonist zu sein, sind zum Kontrollieren des IOP sowie für die Behandlung eines Glaukoms von Nutzen, wie in der internationalen veröffentlichten Patentanmeldung Nr. WO 00/16761 gezeigt ist, die in Gänze durch Bezugnahme in diese Anmeldung aufgenommen ist.

[0039] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung ergeben vorzugsweise eine erhöhte chemische Stabilität und erreichen vorzugsweise das gewünschte Maß an therapeutischer Aktivität, welche das Senken oder Kontrollieren des IOP einschließt.

[0040] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können zum Kontrollieren oder Senken des IOP in warmblütigen Tieren, einschließlich der Menschen, verwendet werden. Vorzugsweise wird eine wirksame Menge der Verbindung dem Patienten so verabreicht, dass der IOP kontrolliert oder auf annehmbare Werte gesenkt wird. Außerdem können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zum Behandeln eines Glaukoms bei warmblütigen Tieren, einschließlich der Menschen, durch Verabreichen einer wirksamen Menge der Verbindung an einen Patienten, der eine solche Behandlung zum Behandeln des Glaukoms benötigt, verwendet werden. Zu Beispielen für geeignete pharmazeutisch annehmbare Mengen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung gehören die in den Beispielen gezeigten Mengen.

[0041] Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zum Aktivieren von oder Binden an Serotoninrezeptoren, umfassend das Verabreichen einer wirksamen Menge von wenigstens einer Verbindung der vorliegenden Erfindung an einen Patienten unter Verwendung einer Menge, die zum Blockieren von oder Binden an Serotoninrezeptoren wirksam ist, wie etwa, aber nicht beschränkt auf die in dieser Anmeldung beschriebenen Dosierungswerte.

[0042] Die folgenden Beispiele werden angegeben, um die Herstellung von Verbindungen zu veranschaulichen, welche der Gegenstand dieser Erfindung sind, sie sollten aber nicht so verstanden werden, als würden sie irgendwelche Beschränkungen der Ansprüche implizieren. Die bevorzugten Verbindungen der Formel I sind in den Beispielen 4 und 5 beschrieben. Die am meisten bevorzugte Verbindung ist Beispiel 4. Das Proto-

nenkernresonanzspektrum von jeder Verbindung der Beispiele stimmte mit der zugewiesenen Struktur überein.

VERFAHREN 1

5-HT₂-Rezeptorbindungsassay

[0043] Um die Affinitäten von serotonergen Verbindungen an den 5-HT₂-Rezeptoren zu bestimmen, wird ihre Fähigkeit, um die Bindung des Agonisten-Radioliganden [¹²⁵I]DOI an 5-HT₂-Rezeptoren im Gehirn zu konkurrieren, bestimmt, wie es nachstehend beschrieben ist, mit einer geringfügigen Abwandlung des Literaturverfahrens [Neuropharmacology, 26, 1803 (1987)]. Aliquots von post mortem-Ratten- oder Human-Hirnrindenhomogenaten (400 µl), dispergiert in 50 mM TrisHCl-Puffer (pH 7,4), werden mit [¹²⁵I]DOI (80 pM Endkonzentration) in Abwesenheit oder Gegenwart von Methiothepin (10 µM Endkonzentration) inkubiert, um die gesamte Bindung bzw. unspezifische Bindung in einem Gesamtvolumen von 0,5 ml zu definieren. Das Assaygemisch wird 1 Stunde bei 23°C in Polypropylenröhrchen inkubiert und die Assays werden durch schnelle Vakuumfiltration über Whatman GF/B-Glasfaserfilter, die zuvor in 0,3 % Polyethylenimin eingeweicht wurden, unter Verwendung von eiskaltem Puffer beendet. Die Testverbindungen (bei verschiedenen Konzentrationen) werden anstelle des Methiothepins eingesetzt. Die am Filter gebundene Radioaktivität wird durch Szintillations-spektrometrie an einem Betazähler bestimmt. Die Daten werden unter Verwendung eines nichtlinearen iterativen Kurvenanpassungs-Computerprogramms [Trends Pharmacol. Sci., 16, 413 (1995)] analysiert, um die Affinitätsparameter der Verbindung zu bestimmen. Die Konzentration der Verbindung, die zum Hemmen der [¹²⁵I]DOI-Bindung um 50 % des Maximums benötigt wird, wird als der IC₅₀- oder K_i-Wert bezeichnet.

VERFAHREN 2

5-HT₂-funktioneller Assay: [Ca²⁺]_i-Mobilisierung

[0044] Die Rezeptor-vermittelte Mobilisierung von intrazellulärem Calcium ([Ca²⁺]_i) wurde unter Verwendung des Fluoreszenzbildplattenlesegeräts (Fluorescence Imaging Plate Reader, FLIPR) untersucht. Vaskuläre glatte Muskelzellen der Ratte, A7r5, wurden in einem Normalmedium aus DMEM/10 % FBS und 10 µg/ml Gentamycin wachsen gelassen. Konfluente Zellmonoschichten wurden trypsinisiert, pelletiert und in Normalmedium resuspendiert. Die Zellen wurden in ein 50 µl-Volumen mit einer Dichte von 20000 Zellen/Napf in einer 96 Näpfe-Gewebekulturplatte mit schwarzen Wänden eingepfropft und 2 Tage lang wachsen gelassen.

[0045] Am Tag des Versuchs wurde eine Phiole des FLIPR-Calcium-Assay-Kit-Farbstoffs in 50 ml eines FLIPR-Puffers, bestehend aus Hank's Balanced Salt Solution (HBSS), 20 mM HEPES und 2,5 mM Probenecid, pH 7,4 resuspendiert. Die Zellen wurden mit dem calciumempfindlichen Farbstoff durch Zugabe eines gleichen Volumens (50 µl) zu jedem Napf der 96 Näpfe-Platte beladen und mit dem Farbstoff 1 h bei 23°C inkubiert.

[0046] Typischerweise wurden die Testverbindungen in einer Konzentration von 25 µM in 50 % DMSO/50 % Ethanol-Lösungsmittel aufbewahrt. Die Verbindungen wurden 1:50 in 20 % DMSO/20 % Ethanol verdünnt. Für eine "Hit"-Durchmusterung wurden die Verbindungen weiterhin 1:10 in FLIPR-Puffer verdünnt und in einer Endkonzentration von 10 µM getestet. Für Dosis-Reaktions-Versuche wurden die Verbindungen 1:50 in FLIPR-Puffer verdünnt und 1:10 reihenverdünnt, um eine 5- oder 8-Punkt-Dosis-Reaktions-Kurve zu erhalten.

[0047] Die Verbindungsplatte und die Zellplatte wurden in das FLIPR-Gerät eingesetzt. Zu Beginn eines Versuchslaufs wurde ein Signaltest durchgeführt, um das Grundfluoreszenzsignal von den farbstoffbeladenen Zellen und die Einheitlichkeit des Signals über die Platte zu überprüfen. Die Grundfluoreszenz wurde durch Modifizieren der Belichtungszeit, des Kamera-F-Stops oder der Laserleistung zwischen 8000–12000 Zählereignissen eingestellt. Die Instrumenteneinstellungen für einen typischen Assay waren die Folgenden: Laserleistung 0,3–0,6 W, Kamera-F-Stopp F/2 und Belichtungszeit 0,4 s. Ein Aliquot (25 µl) der Testverbindung wurde zu den vorhandenen 100 µl farbstoffbeladenen Zellen mit einer Abgabegeschwindigkeit von 50 µl/s zugegeben. Fluoreszenzdaten wurden in Echtzeit in 1,0 s-Intervallen für die ersten 60 s und in 6,0 s-Intervallen für weitere 120 s gesammelt. Die Reaktionen wurden als Peak-Fluoreszenzintensität minus Grundwert gemessen und wurden, sofern dies zweckmäßig war, als Prozentsatz einer maximalen 5-HT-induzierten Reaktion angegeben. Wenn die Verbindungen als Antagonisten gegen 10 µM 5-HT getestet wurden, wurden sie vor der Zugabe von 5-HT 15 Minuten mit den Zellen inkubiert.

[0048] Die vorstehenden Verfahren wurden verwendet, um die in Tabelle 1 gezeigten Daten zu erzeugen.

Tabelle 1

5-HT_{2A}-Rezeptorbindung und funktionelle Daten

Beispiel	IC ₅₀ , nM	EC ₅₀ , nM	Wirkungsgrad (E _{max} , %)
3	2,19	145	85
4	2,25	65,3	92
5	3,44	226	70
6	6,56	175	87
7	3,73	194	85
8	0,686	90	85
9	0,274	41,4	91
5-HT	0,941	64,2	101

Tabelle 2

IOP-Reaktion in bei Bewusstsein befindlichen Cynomolgus-Affen

Beispiel	Dosis µg	Grundlinien-IOP (mmHg)	Prozent IOP-Verringerung ± SEM Stunden nach der Dosis		
			1	3	6
4	300	35,1	7,68 ± 2,91	25,8 ± 3,53	30,2 ± 4,48
5	300	34,3	7,9 ± 4,06	17,3 ± 3,87	25,1 ± 4,76
(R)-DOI	100	31,9	11,0 ± 4,98	25,3 ± 2,97	34,4 ± 4,98

Herstellung 1

1,7,8,9-Tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol

Schritt A: 6-Allyloxy-1H-indazol

[0049] Zu einer Lösung von 1H-Indazol-6-ol (20,0 g, 150 mmol) in Aceton (450 ml) wurde pulverisiertes Kaliumcarbonat (22,4 g, 162 mmol), Cäsiumcarbonat (2,00 g, 5,7 mmol) und Allyliodid (14,63 ml, 160 mmol) zugegeben und das Gemisch wurde 18 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Zusätzliches Kaliumcarbonat (5,00 g, 36 mmol) und Allyliodid (1,4 ml, 15 mmol) wurden zugegeben und das Gemisch wurde 2 h gerührt, gefolgt von einer Filtration. Wasser (200 ml) wurde zu dem Filtrat zugegeben und das Volumen des Gemisches wurde im Vakuum um etwa die Hälfte verringert und es wurde mit Dichlormethan (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄) und zu einem Rückstand eingedampft, welcher durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 20 % bis 50 % EtOAc/Hexan) gereinigt wurde, wobei ein gelber Feststoff (14,7 g, 56 %) erhalten wurde: Schmelzpunkt: 110–112°C; LC/MS (+APCI) m/z 175 (M + H). Nicht umgesetztes Ausgangsmaterial wurde zurückgewonnen (4,71 g).

Schritt B: 7-Allyl-1H-indazol-6-ol

[0050] Eine Lösung des Produkts von Schritt A (14,2 g, 82 mmol) in 1,2-Dichlorbenzol (90 ml) wurde 6 h refluxiert und das Reaktionsgemisch wurde zu einem Rückstand eingedampft, welcher durch Chromatografie (Siliciumdioxid, EtOAc) gereinigt wurde, wobei ein gelbbrauner Feststoff (8,59 g, 60 %) erhalten wurde, welcher in dem nächsten Schritt verwendet wurde: LC/MS (+APCI) m/z 175 (M + H).

Schritt C: Essigsäure-7-allyl-1H-indazol-6-yl-ester

[0051] Eine Lösung des Produkts von Schritt B (6,35 g, 37 mmol) in THF (100 ml), die Triethylamin (7,6 ml, 55 mmol) enthielt, wurde 5 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt, auf 0°C (Eisbad) gekühlt und es wurde Acetylchlorid (2,63 ml, 37 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei 0°C gerührt, weiteres Acetylchlorid (0,26 ml, 3,7 mmol) wurde zugegeben und das Gemisch wurde 10 min gerührt, dann wurde eine weitere Portion von Acetylchlorid (0,26 ml, 3,7 mmol) zugegeben und das Rühren wurde 15 min fortgesetzt. Die Reaktion wurde mit Triethylamin (1 ml) und gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (100 ml) beendet und mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet (MgSO_4) und zu einem Öl (9,27 g) eingedampft, welches durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 10 % bis 50 % EtOAc/Hexan) gereinigt wurde, wobei ein weißer Feststoff (3,50 g, 44 %) erhalten wurde: LC/MS (+APCI) m/z 217 (M + H).

Schritt D: Essigsäure-7-allyl-1-ethylcarbamoyl-1H-indazol-6-yl-ester

[0052] Zu einer Lösung des Produkts von Schritt C (2,5 g, 11,6 mmol) in THF (10 ml) wurde Ethylisocyanat (1,01 ml, 13 mmol) zugegeben und das Gemisch wurde 18 h auf 70°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde zu einem Rückstand eingedampft, welcher durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 10 % bis 50 % EtOAc/Hexan) gereinigt wurde, wobei ein farbloses Öl (2,70 g, 81 %) erhalten wurde: LC/MS (+APCI) m/z 288 (M + H).

Schritt E: Essigsäure-1-ethylcarbamoyl-7-oxiranylmethyl-1H-indazol-6-yl-ester

[0053] Zu einer Lösung des Produkts von Schritt D (2,70 g, 9,4 mmol) in Dichlormethan (15 ml) wurde 3-Chlor-perbenzoesäure (2,31 g, 10,3 mmol, 77 % rein) zugegeben und das Gemisch wurde 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Weitere 3-Chlor-perbenzoesäure (0,2 g, 0,9 mmol) wurde zugegeben und die Reaktion 3 h fortgesetzt. Die Reaktion wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (100 ml) beendet und mit Dichlormethan (50 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet (MgSO_4) und zu einem weißen Feststoff (1,59 g, 56 %) eingedampft: Schmelzpunkt 110–111°C; LC/MS (+APCI) m/z 304 (M + H).

Schritt F: 1,7,8,9-Tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol

[0054] Zu einer Lösung des Produkts von Schritt E (1,44 g, 4,75 mmol) in Methanol (100 ml) wurde gesättigtes wässriges Kaliumcarbonat (10 ml) zugegeben und das Gemisch wurde 18 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Wasser (200 ml) wurde zu dem Reaktionsgemisch zugegeben und der pH mit konz. HCl auf 7 eingestellt, gefolgt von einer Extraktion mit Ethylacetat (5 × 100 ml). Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4) und zu einem gelbbraunen Feststoff (0,84 g, 93 %) eingedampft: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,77 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,02 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,85–4,95 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 2,9–3,4 (m, 2H); LC/MS (+APCI) m/z 191 (M + H).

Herstellung 2

1-(6-Benzyloxyindazol-1-yl)-propan-2-ol

Schritt A: (6-Benzyloxy-indol-1-yl)-propan-2-ol

[0055] Zu einer gerührten, gekühlten (10°C) Suspension von Natriumhydrid (80,7 g einer 60 %igen Dispersion in Mineralöl, 2,02 mol) in wasserfreiem THF (1,9 l) wurde eine Lösung von 6-Benzyloxyindol (375 g, 1,68 mol) in wasserfreiem THF (1,9 l) zugegeben, wobei die Temperatur unter 25°C gehalten wurde. Nach 2 h bei 10°C wurde Propylenoxid (140 ml, 2,0 mol) tropfenweise zugegeben, wobei die Temperatur unter 25°C gehalten wurde. Nach 48 h bei 10°C wurde Propylenoxid (71 ml, 1,0 mol) zugegeben. Nach 96 h bei 10°C wurden gesättigtes wässriges Kaliumdihydrogenphosphat (3,8 l) und Ethylacetat (3,8 l) vorsichtig zugegeben, die Schichten wurden getrennt und die wässrige Lösung wurde mit 3,8 l Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei ein Feststoff (520 g, 110 %, enthält Mineralöl) erhalten wurde.

Schritt B: N-(5-Benzyloxy-2-formylphenyl)-N-(2-hydroxypropyl)-formamid

[0056] Eine Lösung des Produkts von Schritt A (172 g) in 1,5 l Dichlormethan wurde auf –78°C gekühlt und ozonisiert (4 % Ozon in Sauerstoff). Überschüssiges Ozon wurde 5 min durch Sauerstoff verdrängt, gefolgt von der Zugabe von Dimethylsulfid (78 ml) und Erwärmen auf 25°C. Die Lösung wurde auf die Hälfte des Volumens konzentriert, durch Florisil eluiert, wobei mit Ethylether-Ethylacetat gespült wurde, und im Vakuum konzentriert.

Dieses Verfahren wurde viermal wiederholt: eine 172 g Charge und drei 58 g Chargen. Die vereinigten Produkte wurden durch Siliciumdioxid (2,5 kg) mit einem Gradienten von 10 % – 80 % Ethylacetat-Hexan geleitet, wobei nach dem Konzentrieren im Vakuum ein Öl (351 g, 70 %) erhalten wurde.

Schritt C: 4-Benzyloxy-2-(2-hydroxy-propylamino)benzaldehyd

[0057] Eine eisgekühlte Lösung des Produkts von Schritt B (298 g, 0,95 mol) in THF (3 l) wurde mit 1 M wässrigem Natriumhydroxid (1,95 l, 1,9 mol) behandelt, wobei die Temperatur unter 8°C gehalten wurde. Nachdem das Ausgangsmaterial verbraucht war, wurde das Gemisch mit Salzlösung verdünnt und zweimal mit Ethylether extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, bis sie neutral war, und anschließend mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, mit künstlicher Kohle behandelt und mit Ether und mit 1:1 Ethylacetat-Hexan durch Siliciumdioxid (1 kg) geleitet, wobei nach dem Konzentrieren im Vakuum ein gelber Feststoff (207 g, 76 %) erhalten wurde.

Schritt D: 1-(6-Benzyloxy-indazol-1-yl)-propan-2-ol

[0058] Das Produkt von Schritt C (202,7 g, 0,71 mol) wurde wie für die Schritte C und D von Herstellung 3 beschrieben behandelt. Nachdem das Nitrosamin-Zwischenprodukt in ein Gemisch aus dem gewünschten Indazolprodukt und nicht umgesetztem Ausgangsmaterial (5:1) umgewandelt worden war, wurde Natriumnitrit (29,5 g, 0,43 mol) zugegeben, um das Ausgangsmaterial zu renitrosieren. Zinkstaub (84 g, 1,28 mol) wurde dann in Portionen zugegeben, mit Kühlung wie beschrieben. Sobald das Ausgangsmaterial verbraucht war, wurde das Reaktionsgemisch wie beschrieben aufgearbeitet und mit dem Produkt von einer weiteren Charge vereinigt, welche mit 176 g des Produkts von Schritt C begann. Die vereinigten Rohprodukte wurden durch Chromatografie (Biotage Kiloprep-250) gereinigt, wobei ein Feststoff (226 g, 60 %) erhalten wurde: 99 % Reinheit, bestimmt durch HPLC.

Herstellung 3

(R)-1-(6-Benzyloxyindazol-1-yl)-propan-2-ol

Schritt A: 4-Benzyloxy-2-fluorbenzonitril

[0059] Benzylbromid (467 ml, 3,93 mol) und Kaliumcarbonat (1,4 kg, 10,1 mol) wurden zu einer Lösung von 2-Fluor-4-hydroxybenzonitril (490 g, 3,57 mol) in Aceton (3,4 l) zugegeben. Das gerührte Gemisch wurde 20 h auf 60°C erwärmt, dann gekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde konzentriert und der resultierende Feststoff wurde mit 10 % Ethylacetat-Hexan (5 l) verrieben und bei 35°C vakuumgetrocknet, wobei das gewünschte Produkt (787 g, 97 %) erhalten wurde.

Schritt B: 4-Benzyloxy-2-((R)-2-hydroxy-propylamino)benzonitril

[0060] Eine Lösung von (R)-(-)-1-Amino-propan-2-ol (389 g, 5,19 mol) in Dimethylsulfoxid (600 ml) wurde zu einer Lösung des Produkts von Schritt A (786 g, 3,46 mol), basischem Aluminiumoxid (786 g) und 4 Å Molekularsieben (131 g) zugegeben. Das gerührte Gemisch wurde 24 h auf 110–140°C erwärmt, gekühlt und filtriert, das Filterhilfsmittel wurde mit 10 l 4:1 Ether-Ethylacetat gewaschen, gefolgt von 4 l 3:2 Ethylacetat-Hexan. Die organischen Waschflüssigkeiten wurden mit Wasser (5 l) extrahiert und die wässrige Phase wurde mit 25 % Ethylacetat-Hexan (4 × 2 l) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, auf ungefähr 3 l konzentriert und 48 h stehen gelassen. Der ausgefällte Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit Hexan gewaschen und vakuumgetrocknet, wobei das gewünschte Produkt in zwei Portionen (619 g und 86 g) erhalten wurde. Der konzentrierte Überstand wurde auf ein 5 kg Silicagelkissen aufgegeben und mit einem Gradienten von 10–50 % Ethylacetat-Hexan eluiert, wobei nach dem Konzentrieren im Vakuum weiteres Produkt (119 g) erhalten wurde: die Gesamtausbeute betrug 791 g (81 %).

Schritt C: 4-Benzyloxy-2-((R)-2-hydroxy-propylamino)benzaldehyd

[0061] Natriumhypophosphit-hydrat (986 g, 11,2 mol) und Raney-Nickel (500 g einer 50 %igen wässrigen Suspension) wurden zu einer Lösung des Produkts von Schritt B (790 g, 2,8 mol) in einem 2:1:1-Gemisch aus Pyridin-Essigsäure-Wasser (7 l) zugegeben. Das Gemisch wurde 7 h bei 45°C gerührt, dann über Nacht auf 25°C gekühlt und durch ein Filterhilfsmittel filtriert, wobei mit Wasser und Ethylacetat gespült wurde. Das Filtrat wurde mit gesättigtem Natriumhydrogenphosphat bis pH 5, Wasser und Salzlösung gewaschen, über Natrium-

sulfat getrocknet und konzentriert. Während dem Konzentrieren wurden 4 l Heptan zum azeotropen Entfernen von Pyridin zugegeben. Nachdem 8 l Lösungsmittel entfernt worden waren, verfestigte sich das Produkt. Heptan (5 l) wurde zugegeben und der Feststoff wurde verrieben, durch Filtration isoliert und bei 35°C vakuumgetrocknet, wobei das gewünschte Produkt (722 g, 90 %) erhalten wurde.

Schritt D: (R)-1-(6-Benzyloxy-indazol-1-yl)-propan-2-ol

[0062] Natriumnitrit (209 g, 3,03 mol) wurde im Laufe von 25 min zu einer gerührten Lösung des Produkts von Schritt C (720 g, 2,53 mol) in Essigsäure (5,6 l) und Wasser (1,4 l) zugegeben, wobei die Temperatur unter 25°C gehalten wurde. Die resultierende Lösung des Nitrosamin-Zwischenprodukts wurde in einem Eisbad gekühlt und Zinkstaub (595 g, 9,10 mol) wurde in 25 g-Portionen im Laufe von 3,5 h zugegeben, wobei die Temperatur unter 35°C gehalten wurde. Ethylacetat (7 l) wurde zugegeben und die dicke Suspension wurde durch einen Sinterglastrichter filtriert, wobei mit Ethylacetat (7,5 l) gewaschen wurde. Zu dem Filtrat, das ein 5:1-Gemisch aus dem gewünschten Indazolprodukt und regeneriertem Ausgangsmaterial enthielt, wurde Girard-Reagenz T (98 g, 0,58 mol) zugegeben. Nach 1 Tag Rühren bei 25°C wurden weitere 150 g (0,90 mol) Girard-Reagenz T zugegeben. Nach weiteren 3 Tagen war das gesamte Ausgangsmaterial verbraucht. Das Gemisch wurde zweimal mit Wasser, mit wässrigem Natriumhydrogenphosphat zum Entfernen der Essigsäure, Wasser und Salzlösung extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, durch Florisil filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde mit 1:1 Ethylacetat-Hexan durch 5 kg Siliciumdioxid geleitet. Geeignete Fraktionen wurden vereinigt und konzentriert und Heptan (4 l) wurde zugegeben, um das Indazolprodukt auszufällen. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit 1:1 Ethylacetat-Hexan gewaschen und bei 35°C vakuumgetrocknet, wobei ein gelber Feststoff (417 g, 58 %) erhalten wurde: HPLC-Analyse: (R) – 96,7 %; (S) – 0,3 %; Ausgangsmaterial 3 %. Das Konzentrieren des Überstands ergab weitere 141 g (20 %) des gewünschten Produkts.

Herstellung 4

(S)-1-(6-Benzyloxyindazol-1-yl)-propan-2-ol

[0063] Verfahren 1. Dieses S-Stereoisomer wurde wie vorstehend für die Herstellung von racemischem 1-(6-Benzyloxyindazol-1-yl)-propan-2-ol beschrieben, aber unter Verwendung von (S)-1-Amino-2-propanol anstelle des racemischen Aminoalkohols hergestellt.

Verfahren 2. Schritt A: 4-Benzyloxy-2-fluor-benzonitril

[0064] Ein Gemisch aus 2-Fluor-4-hydroxybenzonitril (15,0 g, 109 mmol), Kaliumcarbonat (21,0 g, 152 mmol) und Benzylbromid (19,6 g, 115 mmol) in Aceton (150 ml) unter Stickstoff wurde über Nacht auf 50°C erwärmt. Der Feststoff wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat zu einem Rückstand eingedampft, welcher mit Ethylacetat (500 ml) vermischt wurde. Diese Lösung wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei ein amorpher Feststoff erhalten wurde: (24,9 g, 100 %).

Schritt B: 4-Benzyloxy-2-((S)-2-hydroxy-propylamino)-benzonitril

[0065] Ein Gemisch aus dem Produkt von Schritt A (24,8 g, 109 mmol), (S)-1-Amino-2-propanol (12,3 g, 164 mmol), 4 Å Molekularsieben (4,0 g) und basischem Aluminiumoxid (32 g) in wasserfreiem Dimethylsulfoxid (100 ml) unter Stickstoff wurde 40 h auf 95°C erwärmt. Die Suspension wurde auf Umgebungstemperatur gekühlt, durch ein Filterhilfsmittel filtriert, welches mit Ethylacetat (2 × 300 ml) und Wasser (300 ml) gewaschen wurde. Die wässrige Schicht des Filtrats wurde mit Ethylacetat (2 × 300 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und durch Chromatografie (Siliciumdioxid, EtOAc/Hexan) gereinigt, wobei ein viskoses Öl (24,9 g, 81 %) erhalten wurde.

Schritt C: 4-Benzyloxy-2-((S)-2-hydroxy-propylamino)-benzaldehyd

[0066] Zu einer Lösung des Produkts von Schritt B (19,3 g, 68,3 mmol) in einem Gemisch aus wasserfreiem Cyclohexan und THF (200 ml, 40 ml) wurde bei 0°C unter Stickstoff Diisobutylammoniumhydrid (1 M Lösung in Hexan, 239 ml, 239 mmol) im Laufe von 30 min zugegeben. Dieses Gemisch wurde 18 h bei Umgebungstemperatur gerührt, zusätzliches Diisobutylammoniumhydrid (40 ml, 40 mmol) wurde zugegeben und das Gemisch wurde weitere 24 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde an einem Eisbad gekühlt und die Reaktion wurde durch die Zugabe von MeOH (exotherm) und 2 N HCl zum Aufrechterhalten eines pH-Wertes von 1 beendet. Das Gemisch wurde mit EtOAc (3 × 300 ml) extrahiert und die Extrakte wurden getrocknet und zu einem braunen Öl (18,5 g) konzentriert. Das rohe Öl wurde mit EtOAc/Hexan verrieben und filtriert, wobei ein Öl (16,1

g, 83 % Rohausbeute) erhalten wurde. Eine kleine Portion dieses Materials wurde durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 20 % bis 50 % EtOAc/Hexan) gereinigt, wobei ein Feststoff erhalten wurde; Schmelzpunkt 68–69°C.

Schritt D: (S)-1-(6-Benzyloxyindazol-1-yl)-propan-2-ol (4)

[0067] Zu einem Gemisch aus dem Produkt von Schritt C (16,0 g, 56,1 mmol) in Essigsäure/Wasser (150 ml/30 ml) bei 0°C wurde Natriumnitrit (7,75 g, 112 mmol) in Portionen im Laufe von 40 min zugegeben. Das Gemisch wurde 50 min gerührt, gekühlt (Eisbad) und Zink (14,7 g, 224 mmol) wurde in Portionen zugegeben. Nach 1 h wurde die Suspension auf Raumtemperatur erwärmt und es wurde noch mehr Zink zugegeben (14,7 g, 224 mmol). Das Gemisch wurde 1 h gerührt, konzentriert und mit EtOAc (2 × 300 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden durch ein Filterhilfsmittel filtriert und das Filtrat wurde mit gesättigtem wässrigem Dinatriumhydrogenphosphat (bis pH 8) und Salzlösung gewaschen, getrocknet und durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 25 % EtOAc/Hexan) gereinigt, wobei ein Öl (7,01 g, 44 %) erhalten wurde.

Beispiel 1

1-(2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol

Schritt A: 6-Benzyloxy-1-[2-(tert-butyldimethyl-silanyloxy)-propyl]-1H-indazol

[0068] Zu einem Gemisch von 1-(6-Benzyloxyindazol-1-yl)-propan-2-ol (10 g, 35,5 mmol) in THF (100 ml) und Imidazol (3,4 g, 50 mmol) wurde tert-Butyl-chlor-dimethyl-silan (6,42 g, 42,6 mmol) zugegeben und das Gemisch wurde 15 min bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in eine gesättigte wässrige Lösung von Ammoniumacetat (300 ml) gegossen und mit Ethylacetat (2 × 150 ml) extrahiert. Eine Reinigung durch Chromatografie (Siliciumdioxid, EtOAc/Hexan) ergab einen gelben Feststoff (10,6 g, 76 %): Schmelzpunkt 56–58°C; LC/MS (+APCI) m/z 397 (M + H).

Schritt B: 1-[2-(tert-Butyldimethyl-silanyloxy)-propyl]-1H-indazol-6-ol

[0069] Ein Gemisch aus dem Produkt von Schritt A (10,6 g, 27 mmol) und Palladium auf Kohlenstoff (10 %, 0,26 g) in Methanol (250 ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre 6 h gerührt, Dichlormethan (100 ml) wurde zugegeben und das Gemisch filtriert. Das Eindampfen des Filtrats ergab einen gebrochen weißen Feststoff (7,0 g, 85 %): Schmelzpunkt 169–174°C; LC/MS (+APCI) m/z 307 (M + H).

Schritt C: 7-Brom-1-[2-(tert-butyldimethyl-silanyloxy)-propyl]-1H-indazol-6-ol

[0070] Zu einer Lösung des Produkts von Schritt B (6,00 g, 19,6 mmol) in wasserfreiem THF (300 ml) bei 0°C wurde N-Bromsuccinimid (3,49 g, 19,6 mmol) in 10 Portionen im Laufe von 20 min zugegeben. Das Gemisch wurde in eine gesättigte wässrige Lösung von Natriumhydrogensulfid (300 ml) gegossen und mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄) und zu einem Rückstand (6,39 g) eingedampft. Eine Chromatografie (Siliciumdioxid, 10 % EtOAc/Hexan) ergab einen Feststoff (4,95 g, 66 %): LC/MS (+APCI) m/z 385, 387 (M + H).

Schritt D: 7-Brom-1-[2-(tert-butyldimethyl-silanyloxy)-propyl]-6-oxiranylmethoxy-1H-indazol

[0071] Eine Suspension des Produkts von Schritt C (4,47 g, 11,6 mmol), Kaliumcarbonat (2,25 g, 16 mmol) und Epibromhydrin (1,59 ml, 19 mmol) in Aceton (230 ml) wurde 20 h zum Rückfluss erhitzt. Weiteres Epibromhydrin (1,5 ml, 17,9 mmol) wurde zugegeben und das Gemisch 18 h zum Rückfluss erhitzt. Der Feststoff wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat wurde zu einem Öl konzentriert, welches in EtOAc (150 ml) gelöst wurde. Diese Lösung wurde mit gesättigtem wässrigem Ammoniumacetat (150 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und zu einem Rückstand eingedampft, welcher durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 2 % bis 10 % EtOAc/Hexan) gereinigt wurde, wobei ein Öl (3,77 g, 74 %) erhalten wurde: LC/MS (+APCI) m/z 441, 443 (M + H).

Schritt E: 1-Brom-3-[7-brom-1-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-propyl]-1H-indazol-6-yloxy]-propan-2-ol

[0072] Dibromethan (1,09 ml, 12,6 mmol) wurde tropfenweise zu einer Suspension von Magnesiumpulver (0,81 g, 33,5 mmol) in wasserfreiem THF (150 ml) unter Stickstoff zugegeben. Während dieses Zeitraums wurde das Gemisch auf ungefähr 50°C erhitzt, bis eine Gasentwicklung beobachtet wurde, und anschließend auf

40°C abkühlen gelassen. Zusätzliches Dibromethan (0,05 ml) wurde zugegeben und das Gemisch wurde 20 min zum Rückfluss erhitzt und in ein Eisbad gestellt. Zu dem gekühlten Gemisch wurde eine Lösung des Produkts von Schritt D (3,70 g, 8,38 ml) in THF (50 ml) zugegeben. Nach 20 min Rühren bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Ammoniumchlorid (200 ml) beendet und das Gemisch wurde mit EtOAc (2 × 150 ml) extrahiert. Das Eindampfen der Extrakte ergab ein rohes Öl (3,78 g, 86 %): LC/MS (+APCI) m/z 521, 523, 525 (M + H).

Schritt F: 7-Brom-6-[3-brom-2-(1-ethoxyethoxy)-propoxy]-1-[2-(tert-butyldimethyl-silanyloxy)-propyl]-1H-indazol

[0073] Zu einer Lösung des Produkts von Schritt E (3,78 g, 7,2 mmol) und p-Toluolsulfonsäure (0,14 g) in Dichlormethan (50 ml) bei 0°C wurde Ethylvinylether (2,75 ml, 28,8 mmol) zugegeben. Nach 30 min wurde die Reaktion mit einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat (50 ml) beendet und das Gemisch wurde mit Dichlormethan (3 × 80 ml) extrahiert. Das Eindampfen und eine Reinigung durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 1 % bis 8 % EtOAc/Hexan) ergab ein viskoses Öl (3,30 g, 77 %): LC/MS (+APCI) m/z 593, 595, 597 (M + H).

Schritt G: 1-[8-(1-Ethoxyethoxy)-8,9-dihydro-7H-pyrano[2,3-g]indazol-1-yl]-propan-2-ol

[0074] Zu einer Lösung des Produkts von Schritt F (3,3 g, 5,5 mmol) in wasserfreiem THF (100 ml) bei -78°C unter Stickstoff wurde n-Butyllithium-lithium (2,5 M in Hexanen, 2,76 ml, 6,90 mmol) zugegeben. Nach 30 min wurde die Reaktion mit einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat (200 ml) beendet und das Gemisch wurde mit EtOAc (2 × 150 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄) und eingedampft, wobei ein Rückstand erhalten wurde, welcher chromatografiert wurde (Siliciumdioxid, 10 % EtOAc/Hexan), wobei ein Öl (1,06 g) erhalten wurde, welches in THF (50 ml) gelöst wurde; Tetrabutylammoniumfluorid (1 M Lösung in THF, 3,84 ml, 13,8 mmol) wurde zu dieser Lösung zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt, in eine gesättigte Lösung von Natriumhydrogencarbonat (200 ml) gegossen und mit EtOAc (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), eingedampft und chromatografiert (Siliciumdioxid, 20 % bis 50 % EtOAc/Hexan), wobei ein Öl (0,52 g, 29 %) erhalten wurde: LC/MS (+APCI) m/z 321 (M + H).

Schritt H: 1-(2-Azidopropyl)-8-(1-ethoxyethoxy)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol

[0075] Zu einer Lösung des Produkts von Schritt G (0,52 g, 1,6 mmol) und Triethylamin (1,12 ml, 8,1 mmol) in wasserfreiem THF (75 ml) bei 0°C wurde Methansulfonsäureanhydrid (0,71 g, 4,05 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 20 min gerührt und Natriumazid (2,11 g, 32,4 mmol) wurde zusammen mit DMSO (20 ml) zugegeben. Das THF wurde entfernt (im Vakuum) und das Reaktionsgemisch wurde 3 h auf 90°C erhitzt. Das Gemisch wurde gekühlt, in eine gesättigte Lösung von Natriumhydrogencarbonat (150 ml) gegossen und mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und zu einem Rückstand eingedampft, welcher durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 10 % EtOAc/Hexan) gereinigt wurde, wobei ein Öl (0,40 g, 72 %) erhalten wurde: LC/MS (+APCI) m/z 346 (M + H).

Schritt I: 1-(2-Azidopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol

[0076] Zu einem Gemisch des Produkts von Schritt H (0,40 g, 1,1 mmol) in THF (60 ml) wurde 1 N HCl (26 ml) zugegeben. Nach 40 min Rühren wurde eine gesättigte Lösung von Natriumhydrogencarbonat (150 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und zu einem Rückstand eingedampft, welcher durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 50 % EtOAc/Hexan) gereinigt wurde, wobei ein Öl (0,29 g, 92 %) erhalten wurde: LC/MS (+APCI) m/z 374 (M + H).

Schritt J: 1-(2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol-hydrochlorid

[0077] Ein Gemisch aus dem Produkt von Schritt I (0,27 g, 0,99 mmol) und Palladium auf Kohlenstoff (10 %, 0,03 g) in EtOH (20 ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre 18 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat zu einem Rückstand eingedampft, welcher in EtOAc/Hexan (1:1) (10 ml) gelöst wurde. Nach 18 h Stehen wurde der Niederschlag als ein farbloser Feststoff (0,14 g, 57 %) gesammelt: Schmelzpunkt 124–125°C; LC/MS (+APCI) m/z 248 (M + H), Analyse. Berechnet für C₁₃H₁₇N₃O₂·0,33 H₂O: C, 61,64; H, 7,03; N, 16,59. Gefunden: C, 61,62; H, 6,83; N, 16,43.

Beispiel 2

1-((R)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol-hydrochlorid

Schritt A: 6-Benzyloxy-1-[(S)-2-(tert-butyldimethyl-silanyloxy)-propyl]-1H-indazol

[0078] Zu einem Gemisch von (S)-1-(6-Benzyloxyindazol-1-yl)-propan-2-ol (2,03 g, 7,20 mmol) in wasserfreiem THF/DMF (100 ml/35 ml) unter Stickstoff wurde Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 0,40 g, 10,0 mmol) zugegeben. Nach 30 min wurden tert-Butyl-chlor-dimethylsilan (1,52 g, 10 mmol) und eine katalytische Menge von NaI zugegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Weiteres NaH (5 mmol) und tert-Butyl-chlor-dimethyl-silan (5 mmol) wurden zu dem Reaktionsgemisch zugegeben, welches 6 h gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde zu einem Rückstand eingedampft, welcher mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat vermischt wurde und mit Ethylacetat (2 × 200 ml) extrahiert wurde. Eine Reinigung durch Chromatografie (Siliciumdioxid, EtOAc/Hexan) ergab ein Öl (2,81 g, 99 %).

Schritt B: 1-[(S)-2-(tert-Butyldimethyl-silanyloxy)-propyl]-1H-indazol-6-ol

[0079] Ein Gemisch aus dem Produkt von Schritt A (5,44 g, 13,7 mmol) und Palladium auf Kohlenstoff (10 %, 0,50 g) in Methanol (200 ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre 18 h gerührt, filtriert und eingedampft, wobei ein gebrochen weißer Feststoff (3,80 g, 90 %) erhalten wurde: Schmelzpunkt 171–172°C.

Schritt C: 7-Brom-1-[(S)-2-(tert-butyldimethyl-silanyloxy)-propyl]-1H-indazol-6-ol

[0080] Zu einer Lösung des Produkts von Schritt B (3,79 g, 12,4 mmol) in wasserfreiem THF (100 ml) bei 0°C wurde N-Bromsuccinimid (2,20 g, 12,4 mmol) in drei Portionen im Laufe von 10 Minuten zugegeben. Nach 20 min wurde das Gemisch in eine gesättigte wässrige Lösung von Natriumhydrogensulfid (100 ml) gegossen und mit EtOAc (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄) und zu einem Rückstand (4,79 g) eingedampft. Eine Chromatografie (Siliciumdioxid, 10 % EtOAc/Hexan) ergab einen Feststoff (3,66 g, 77 %): Schmelzpunkt 103–105°C.

Schritt D: 7-Brom-1-[(S)-2-(tert-butyldimethyl-silanyloxy)-propyl]-6-oxiranylmethoxy-1H-indazol

[0081] Eine Suspension aus dem Produkt von Schritt C (3,66 g, 9,51 mmol), Kaliumcarbonat (1,92 g, 1,46 mmol) und Epibromhydrin (1,32 ml, 1,60 mmol) in Aceton (200 ml) wurde 30 h zum Rückfluss erhitzt. Der Feststoff wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat wurde zu einem Öl konzentriert, welches durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 2 % bis 10 % EtOAc/Hexan) gereinigt wurde, wobei ein Öl (3,33 g, 79 %) erhalten wurde: LC/MS (+APCI) m/z 441, 443 (M + H).

Schritt E: 1-Brom-3-[7-brom-1-[(S)-2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-propyl]-1H-indazol-6-yloxy]-propan-2-ol

[0082] Zu einer Suspension von Magnesiumpulver (0,73 g, 30,2 mmol) in wasserfreiem THF (50 ml) unter Stickstoff wurde Dibrommethan (2,13 g, 0,98 ml, 11,3 mmol) in Portionen im Laufe von ungefähr 30 min zugegeben. Während dieses Zeitraums wurde das Gemisch auf ungefähr 50°C erhitzt, bis eine Gasentwicklung beobachtet wurde. Das Gemisch wurde eine weitere 1 h gerührt, in ein Eisbad gestellt und eine Lösung des Produkts von Schritt D (3,33 g, 7,55 mmol) in THF (10 ml) wurde zugegeben. Nach 1 h Rühren bei Umgebungstemperatur wurde das Gemisch mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Ammoniumchlorid (100 ml) versetzt, um die Reaktion zu beenden, und mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert. Das Eindampfen der Extrakte ergab ein rohes Öl (3,76 g, 95 %): LC/MS (+APCI) m/z 441, 443 (M + H -HBr).

Schritt F: 7-Brom-6-[3-brom-2-(1-ethoxyethoxy)-propoxy]-1-[(S)-2-(tert-butyldimethyl-silanyloxy)-propyl]-1H-indazol

[0083] Zu einer Lösung von dem Produkt von Schritt E (1,85 g, 3,54 mmol) und p-Toluolsulfonsäure (0,01 g) in Dichlormethan (50 ml) bei 0°C wurde Ethylvinylether (1 ml, 10,5 mmol) zugegeben. Nach 30 min wurde die Reaktion mit einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat (50 ml) beendet und es wurde mit EtOAc (3 × 80 ml) extrahiert. Das Eindampfen und eine Reinigung durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 1 % bis 8 % EtOAc/Hexan) ergab ein viskoses Öl (1,79 g, 81 %): LC/MS (+APCI) m/z 595 (M + H).

Schritt G: (S)-1-[8-(1-Ethoxyethoxy)-8,9-dihydro-7H-pyrano[2,3-g]indazol-1-yl]-propan-2-ol

[0084] Zu einer Lösung des Produkts von Schritt F (0,90 g, 2,07 mmol) in wasserfreiem THF (50 ml) bei -78°C unter Stickstoff wurde n-Butyllithium-lithium (2,5 M in Hexanen, 1,56 ml, 3,90 mmol) im Laufe von 3 min zugegeben. Nach 30 min wurde die Reaktion mit einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat (80 ml) beendet und das Gemisch wurde mit EtOAc (3×100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4) und eingedampft, wobei ein Öl (1,30 g) erhalten wurde, welches in THF (50 ml) gelöst wurde; Tetrabutylammoniumfluorid (1 M Lösung in THF) wurde zu dieser Lösung zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt, in eine gesättigte Lösung von Natriumhydrogencarbonat (80 ml) gegossen und mit EtOAc (3×100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden eingedampft und chromatografiert (Siliciumdioxid, 10 % bis 40 % EtOAc/Hexan), wobei ein Öl (0,35 g, 53 %) erhalten wurde: LC/MS (+ES) m/z 321 (M + H).

Schritt H: 1-((R)-2-Azidopropyl)-8-(1-ethoxyethoxy)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol

[0085] Zu einer Lösung von dem Produkt von Schritt G (0,35 g, 1,09 mmol) und Triethylamin (0,55 g, 5,47 mmol) in wasserfreiem THF (50 ml) bei 0°C wurde Methansulfonsäureanhydrid (0,47 g, 2,73 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 1 h gerührt und Natriumazid (0,71 g, 10,9 mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zu einem Rückstand eingedampft, welcher in wasserfreiem DMF (80 ml) gelöst und 3 h auf 95°C erhitzt wurde. Das Gemisch wurde gekühlt, in eine gesättigte Lösung von Natriumhydrogencarbonat (80 ml) gegossen und mit EtOAc (3×80 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4) und zu einem Rückstand eingedampft, welcher durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 10 % EtOAc/Hexan) gereinigt wurde, wobei ein Öl (0,30 g, 80 %) erhalten wurde: LC/MS (+APCI) m/z 346 (M + H).

Schritt I: 1-((R)-2-Azidopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol

[0086] Zu einem Gemisch aus dem Produkt von Schritt H (0,30 g, 0,87 mmol) in THF (50 ml) wurde 1 N HCl (20 ml) zugegeben. Nach 40 min Rühren wurde eine gesättigte Lösung von Natriumhydrogencarbonat (80 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit EtOAc (3×50 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und zu einem Rückstand eingedampft, welcher durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 20 % bis 50 % EtOAc/Hexan) gereinigt wurde, wobei ein Öl (0,22 g, 92 %) erhalten wurde.

Schritt J: 1-((R)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol-hydrochlorid

[0087] Ein Gemisch aus dem Produkt von Schritt I (0,21 g, 0,77 mmol) und Palladium auf Kohlenstoff (10 %, 0,02 g) in MeOH (30 ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre 18 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol (2 N, 1 ml) vereinigt; diese Lösung wurde bei 60°C unter Hochvakuum eingedampft, wobei ein Feststoff (0,13 g, 59 %) erhalten wurde: Schmelzpunkt $82-86^{\circ}\text{C}$; LC/MS (+APCI) m/z 248 (M + H). Analyse. Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,4 \text{ C}_3\text{H}_7\text{NO}$: C, 54,17; H, 6,72; N, 15,12. Gefunden: C, 54,06; H, 6,76; N, 14,98.

Beispiel 3

1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol

Schritt A: 1-((S)-2-Azidopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol

[0088] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des Verfahrens, das in Beispiel 2, Schritt I beschrieben ist, aber unter Verwendung von 1-((S)-2-Azidopropyl)-8-(1-ethoxyethoxy)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol, welches aus (S)-1-(6-Benzylxyindazol-1-yl)-propan-2-ol anstelle von (R)-1-(6-Benzylxyindazol-1-yl)-propan-2-ol, wie beschrieben, hergestellt wurde, synthetisiert: Öl (0,45 g, 79 %); LC/MS (+APCI) m/z 274 (M + H).

Schritt B: 1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol

[0089] Eine Lösung des Produkts von Schritt A in Methanol wurde wie in Beispiel 2, Schritt J beschrieben behandelt, wobei die freie Base als ein amorpher Feststoff (0,36 g, 88 %) erhalten wurde: Schmelzpunkt $46-51^{\circ}\text{C}$; GCMS(C1+) m/z 248 (M + H). Analyse. Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$: C, 62,68; H, 6,96; N, 16,97. Gefunden: C, 62,55; H, 7,03; N, 16,64.

Beispiel 4

(R)-1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol

Schritt A: 1-[2-(R)-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-propyl]-6-prop-2-inyloxy-1H-indazol

[0090] Zu einer Lösung von 1-[(R)-2-tert-Butyldimethylsilanyloxy)-propyl]-1H-indazol-6-ol [10,93 g, 35,7 mmol, hergestellt aus (R)-1-(6-Benzyloxyindazol-1-yl)propan-2-ol durch das Verfahren von Beispiel 2, Schritt B] in Aceton (250 ml) wurde Kaliumcarbonat (6,90 g, 35,7 mmol) und Propargylbromid (5,19 ml, 46,4 mmol) zugegeben und das Gemisch wurde 18 h zum Rückfluss erhitzt. Zusätzliches Kaliumcarbonat (1,97 g, 14 mmol) und Propargylbromid (1,2 ml, 10,7 mmol) wurden zugegeben und das Gemisch 2 h refluxiert. Der Feststoff wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat zu einem Öl konzentriert, welches durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 5 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt wurde, wobei ein Öl (1,40 g, 96 %) erhalten wurde: LCMS (+APCI) m/z 345 (M + H).

Schritt B: 1-[(R)-2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-propyl]-1,7-dihydro-pyrano[2,3-g]indazol

[0091] Eine Lösung des Produkts von Schritt A (10,9 g, 31,8 mmol) in Mesitylen (60 ml) wurde in ein Druckrohr gegeben und unter Vakuum entgast. Das Rohr wurde verschlossen und 20 h auf 190°C erhitzt. Die Lösung wurde gekühlt und durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 10 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt, wobei ein Feststoff (9,53 g, 87 %) erhalten wurde: Schmelzpunkt 58–59°C; LC/MS (+APCI) m/z 345 (M + H).

Schritt C: (R)-1-[(R)-2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-propyl]-1,7,8,9-tetrahydropyrano[2,3-g]indazol-8-ol

[0092] Zu dem Produkt von Schritt B (1,00 g, 2,91 mmol) wurde 9-BBN (0,5 M in THF, 13 ml, 6,4 mmol) unter Stickstoff mit Rühren zugegeben. Die Lösung wurde 2 h auf 70°C erhitzt, auf Umgebungstemperatur gekühlt und die Reaktion wurde mit Methanol (5 ml) und Wasserstoffperoxid (30 %, 5 ml) beendet. Nach 30 min Rühren wurde das Gemisch zu einem Rückstand eingedampft, welcher mit einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat (50 ml) vereinigt wurde, und dieses Gemisch wurde mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden zu einem Rückstand eingedampft, welcher durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 10 % bis 30 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt wurde, wobei das gewünschte Diastereomer als ein viskoses Öl (0,56 g, 75 %) und ein Gemisch (0,22 g) von nichtgetrennten Diastereomeren erhalten wurde: LCMS (+APCI) m/z 363 (M + H).

Schritt D: (R)-1-((S)-2-Azido-propyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol

[0093] Eine Lösung von dem Produkt von Schritt C (0,56 g, 1,55 mmol), Pyridinium-p-toluolsulfonat (50 mg) und Ethylvinylether (1 ml) in wasserfreiem Dichlormethan (50 ml) unter Stickstoff bei 0°C wurde 1 h gerührt. Das Kühlbad wurde entfernt und das Gemisch wurde 1 h gerührt und Triethylamin (1 ml) wurde zugegeben. Dieses Gemisch wurde zu einem Rückstand eingedampft, welcher mit THF (10 ml) und Tetrabutylammoniumfluorid (1 M Lösung in THF, 3,1 ml, 3,1 mmol) vereinigt und 1 h gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde zu einem Rückstand eingedampft, welcher durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 10 % bis 30 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt wurde, wobei das Hydroxyether-Zwischenprodukt als ein Öl (0,47 g, 96 %) erhalten wurde. Zu einer Lösung dieses Öls (0,46 g, 1,44 mmol) in wasserfreiem THF (50 ml) bei 0°C wurden Triethylamin (0,726 g, 7,19 mmol) und Methansulfonsäureanhydrid (0,50 g, 2,88 mmol) zugegeben und das Gemisch wurde 30 min gerührt. Natriumazid (0,936 g, 14,4 mmol) wurde zugegeben und das Lösungsmittel wurde durch Verdampfung entfernt. DMF (50 ml) wurde zugegeben und die Suspension wurde 4 h auf 100°C erhitzt, gekühlt und mit Ethylacetat (3 × 80 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und durch Chromatografie (1 % bis 10 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt, wobei der Azidoether als ein Öl (0,38 g, 77 %) erhalten wurde. Das Öl wurde in Methanol (10 ml) gelöst und p-Toluolsulfonsäure (50 mg) wurde zugegeben; diese Lösung wurde 1 h gerührt. Triethylamin (0,1 ml) wurde zugegeben und das Gemisch wurde zu einem Rückstand eingedampft, welcher durch Chromatografie (10 % bis 35 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt wurde, wobei der gewünschte Azidoalkohol als ein Feststoff (0,27 g, 99 %) erhalten wurde: LCMS (+APCI) m/z 274 (M + H).

Schritt E: (R)-1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol

[0094] Das Produkt von Schritt D wurde wie in Schritt J von Beispiel 2 beschrieben behandelt, wobei die gewünschte Verbindung als ein gelblicher Feststoff (0,26 g, 65 %) erhalten wurde: Schmelzpunkt 126–128°C; $[\alpha]_D^{20} = +47,7^\circ$, (c 0,352, CH₃OH); $[\alpha]_{405}^{20} = +115^\circ$ (c 0,352, CH₃OH); LC/MS (+APCI) m/z 248 (M + H); berechnet für

$C_{13}H_{17}N_3O_2$: C, 63,14; H, 6,93; N, 16,99. Gefunden: C, 63,37; H, 6,79; N, 16,93.

Beispiel 5

(S)-1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol

Schritt A: (S)-1-((S)-2-Azido-propyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol

[0095] Das Produkt von Beispiel 3, Schritt A (1,35 g) wurde auf eine Chromatographiesäule aufgegeben, die mit einem chiralen Adsorbens (Chiracel OJ) gepackt war. Eine Elution mit einem Gemisch aus Hexan und 2-Propanol (9:1) ergab eine Trennung des Gemisches, wobei die zwei Diastereomere: S,8S-Diastereomer (0,68 g) und das S,8R-Diastereomer (0,65 g) erhalten wurden.

Schritt B: (S)-1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol

[0096] Eine Lösung des S,8S-Diastereomers (0,23 g) von Schritt A in Methanol wurde wie in Beispiel 3, Schritt B beschrieben, behandelt, wobei ein Öl (0,18 g, 87 %) erhalten wurde: $[\alpha]_D = -6,21^\circ$ (c 0,467, CH_3OH); $[\alpha]_{405} = -3,5^\circ$ (c 0,467, CH_3OH). Analyse. Berechnet für $C_{13}H_{17}N_3O_2 \cdot 0,2 H_2O$: C, 62,22; H, 7,03; N, 16,74, Gefunden: C, 62,36; H, 7,06; N, 16,93.

Beispiel 6

(R)-1-((S)-2-Amino-propyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ylamin-trihydrochlorid

Schritt A: (S)-8-Azido-1-((R)-2-azido-propyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol

[0097] Zu einer Lösung von dem S,8S-Diastereomer von Beispiel 5, Schritt A (0,44 g, 1,61 mmol) und Triethylamin (0,90 ml, 6,44 mmol) in wasserfreiem THF (50 ml) bei $0^\circ C$ wurde Methansulfonsäureanhydrid (0,56 g, 3,22 mmol) zugegeben; dieses Gemisch wurde 30 min gerührt, das Eisbad wurde entfernt und das Gemisch wurde weitere 20 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zu einem Rückstand eingedampft, zu dem DMSO (50 ml) und Natriumazid (1,05 g, 16,1 mmol) zugegeben wurden, gefolgt von 5 h Erhitzen auf $90^\circ C$. Das Gemisch wurde gekühlt, in Wasser gegossen und mit Ethylacetat (3×60 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Eine Reinigung durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 5 % bis 25 % Ethylacetat in Hexan) ergaben ein Öl (0,19 g, 66 %): LC/MS (+APCI) m/z 299 (M + H).

Schritt B: (R)-1-((S)-2-Amino-propyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ylamin-trihydrochlorid

[0098] Eine Lösung des Produkts von Schritt A in Methanol wurde wie in Beispiel 2, Schritt J beschrieben behandelt, wobei ein gelblicher Feststoff (0,16 g, 78 %) erhalten wurde: Schmelzpunkt $> 300^\circ C$; LC/MS (+APCI) m/z 247 (M + H). Analyse. Berechnet für $C_{13}H_{21}Cl_3N_4O \cdot 0,33 C_2H_5OH \cdot 0,5 H_2O$: C, 43,14; H, 6,35; N, 14,72. Gefunden: C, 43,52; H, 6,39; N, 14,51.

Beispiel 7

(8R*,9S*)-1-((S)-2-Amino-propyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8,9-diol

Schritt A: Benzyl-(S)-2-(6-hydroxy-1H-indazol-1-yl)-1-methylethylcarbammat

[0099] Zu einer Suspension von 1-((S)-2-Aminopropyl)-1H-indazol-6-ol (2,00 g, 10,5 mmol) in THF (20 ml) wurde gesättigtes wässriges Natriumhydrogencarbonat (10 ml) und Benzylchlorformiat (1,50 ml, 1,5 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde gerührt, bis sich das gesamte feste Amin-Ausgangsmaterial löste. Nach 45 Minuten Rühren bei Umgebungstemperatur wurde gesättigtes wässriges Natriumhydrogencarbonat (150 ml) zugegeben und das Gemisch wurde mit Ethylacetat (3×150 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft, wobei ein gelbbrauner Schaum (2,65 g, 78 %) erhalten wurde: LC/MS (+APCI) m/z 326 (M + H).

Schritt B: Benzyl-(S)-1-methyl-2-(6-prop-2-inyloxy-indazol-1-yl)-ethylcarbammat

[0100] Eine Lösung des Produkts von Schritt A (2,88 g, 8,86 mmol) in Aceton (100 ml) wurde mit verringertem Druck und Stickstoff entgast. Pulverförmiges Kaliumcarbonat (1,35 g, 9,75 mmol) und Propargylbromid (80

Gew.-% in Toluol, 0,99 ml, 8,86 mmol) wurden zugegeben und das Gemisch wurde 24 Stunden refluxiert. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde zu einem gelben Öl (3,15 g) eingedampft, welches durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 20 % bis 50 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt wurde, wobei ein weißer Feststoff (2,37 g, 74 %) erhalten wurde: Schmelzpunkt 104–106°C; LC/MS (+APCI) m/z 364 (M + H).

Schritt C: Benzyl-(S)-1-methyl-2-(7H-pyrano[2,3-g]indazol-1-yl)-ethylcarbammat

[0101] Das Produkt von Schritt B (2,37 g, 6,53 mmol) wurde in Mesitylen (40 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 4, Schritt B beschrieben erhitzt, wobei nach der Reinigung (Siliciumdioxid, 20 % bis 50 % Ethylacetat in Hexan) ein Öl (1,01 g, 43 %) erhalten wurde: LC/MS (+APCI) m/z 364 (M + H).

Schritt D: Benzyl-(S)-2-((8R*,9S*)-8,9-dihydroxy-8,9-dihydro-7H-pyrano[2,3-g]indazol-1-yl)-methyl-ethylcarbammat

[0102] Eine Lösung des Produkts von Schritt C (1,01 g, 2,78 mmol) in einem Gemisch aus tert-Butylalkohol (20 ml) und Wasser (20 ml) wurde zu einem Gemisch aus tert-Butylalkohol (25 ml), Wasser (25 ml), AD-Mischung- α (4,2 g) und Methansulfonamid (0,26 g, 2,8 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden gerührt, gefolgt von der Zugabe von pulverförmigem Natriumsulfit (5 g), und eine weitere Stunde gerührt. Gesättigtes wässriges Natriumhydrogencarbonat (150 ml) wurde zu dem Gemisch zugegeben, welches mit Ethylacetat (3 $\times$ 150 ml) extrahiert wurde. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4) und zu einem Öl (1,03 g) eingedampft, welches durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 50 % Ethylacetat in Hexan bis Ethylacetat) gereinigt wurde, wobei zwei Produkte erhalten wurden. Produkt A wurde als ein weißer Schaum (0,16 g, 15 %) erhalten: Diastereomerenverhältnis 4:1; LC/MS (+APCI) m/z 398 (M + H). Produkt B war ein farbloser amorpher Feststoff (0,18 g, 16 %): Schmelzpunkt 64–67°C; Diastereomerenverhältnis 1:4; LC/MS (+APCI) m/z 398 (M + H).

Schritt E: (8R*,9S*)-1-[(2S)-2-Aminopropyl]-1,7,8,9-tetrahydropyrano[2,3-g]indazol-8,9-diol

[0103] Eine Lösung des Produkts A von Schritt D (0,14 g, 0,354 mmol) in THF (20 ml) wurde wie in Beispiel 2, Schritt J beschrieben behandelt, wobei die freie Base als ein farbloser Feststoff (50 mg, 54 %) erhalten wurde: Schmelzpunkt 115–117°C; $[\alpha]_D^{25}$ –79,3° (c 0,27, THF), Diastereomerenverhältnis 4:1; LC/MS (+APCI) m/z 264 (M + H) und 246 (M + H - H_2O).

Beispiel 8

(S)-2-(8,9-Dihydro-7H-pyrano[2,3-g]indazol-1-yl)-1-methyl-ethylamin-dihydrochlorid

Schritt A: (R)-1-(7H-Pyrano[2,3-g]indazol-1-yl)-propan-2-ol

[0104] Ein Gemisch aus dem Produkt von Beispiel 4, Schritt B (0,26 g, 0,76 mmol) und Tetrabutylammoniumfluorid (1 M, 1,52 mmol) in THF (3 ml) wurde 4 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zu einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat (10 ml) zugegeben und dieses Gemisch wurde mit Ethylacetat (3 $\times$ 5 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und zu einem Rückstand eingedampft, welcher durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 10 % bis 40 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt wurde, wobei der Alkohol als ein Öl (0,14 g, 81 %) erhalten wurde: LC/MS (+APCI) m/z 231 (M + H).

Schritt B: 1-((S)-2-Azido-propyl)-1,7-dihydro-pyrano[2,3-g]indazol

[0105] Zu einer Lösung von dem Produkt von Schritt A (0,14 g, 0,61 mmol) und Triethylamin (0,18 g, 1,8 mmol) in wasserfreiem THF (50 ml) bei 0°C wurde Methansulfonsäureanhydrid (0,16 g, 0,92 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 10 min gerührt und Natriumazid (0,40 g, 6,1 mmol) wurde zugegeben. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und wasserfreies DMF (50 ml) zugegeben, gefolgt von 3 h Erhitzen auf 110°C. Das Gemisch wurde gekühlt, in eine gesättigte Lösung von Natriumhydrogencarbonat (80 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 $\times$ 60 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet, filtriert und zu einem Rückstand eingedampft, welcher durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 10 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt wurde, wobei ein Öl (0,06 g, 39 %) erhalten wurde: LC/MS (+APCI) m/z 256 (M + H).

Schritt C: (S)-2-(8,9-Dihydro-7H-pyrano[2,3-g]indazol-1-yl)-1-methyl-ethylamin-dihydrochlorid

[0106] Eine Lösung des Produkts von Schritt B in Methanol wurde wie in Beispiel 2, Schritt J beschrieben,

behandelt, wobei ein gelblicher Feststoff (0,07 g, 77 %) erhalten wurde: Schmelzpunkt > 120°C; LC/MS (+APCI) m/z 232 (M + H). Die freie Basenform wurde als farbloser Feststoff erhalten: Schmelzpunkt 95–98°C; $[\alpha]_D^{25}$ –66,7° (c 0,445, THF). Analyse. Berechnet für C₁₃H₁₇N₃O: C, 67,51; H, 7,41; N, 18,17; Gefunden: C, 67,47; H, 7,51; N, 17,91.

Beispiel 9

(S)-1-Methyl-2-(7H-pyrano[2,3-g]indazol-1-yl)-ethylamin

[0107] Zu einer Lösung des Produkts von Beispiel 8, Schritt B (0,10 g, 0,39 mmol) in trockenem THF (20 ml) bei 0°C wurde eine Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (0,39 ml, 1,56 mmol einer 1 M Lösung in THF) zugegeben und das Gemisch wurde auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen (1 h), wobei gerührt wurde. Wässriges Kaliumhydroxid (2 M, 0,02 ml) wurde zu dem Reaktionsgemisch zugegeben und die Feststoffe, welche sich bildeten, wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde zu einem gelben Öl (0,05 g, 56 %) eingedampft: LC/MS (+APCI) m/z 230. Analyse. Berechnet für C₁₃H₁₅N₃O·0,17 H₂O: C, 67,26; H, 6,60; N, 18,10. Gefunden: C, 67,35; H, 6,45; N, 17,76.

Beispiel 10

1-((S)-2-Amino-propyl)-1H-pyrano[2,3-g]indazol-7-on-trifluoracetat

[0108] Eine Suspension von 1-((S)-2-Amino-propyl)-1H-indazol-6-ol (1,00 g, 5,23 mmol) und Äpfelsäure (0,74 g, 5,5 mmol) in konzentrierter Schwefelsäure (3 ml) wurde 48 h auf 80°C und 24 h auf 90°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dinatriumphosphat (bis pH 7) neutralisiert und Salzlösung (100 ml) wurde zugegeben, gefolgt von einer Extraktion dieses Gemisches mit THF (3 × 100 ml). Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄) und eingedampft, wobei ein gelber Rückstand (0,54 g) erhalten wurde, welcher unter Verwendung einer Umkehrphasenchromatographie (C-18, Wasser/Acetonitril, 0,1 % Trifluoressigsäure) gereinigt wurde, wobei ein gelbes Öl (70 mg) erhalten wurde: LC/MS (+APCI) m/z 244 (M + H).

Beispiel 11

9-Amino-1-((S)-2-amino-propyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol

Schritt A: Benzyl-(S)-2-(8-brom-9-hydroxy-8,9-dihydro-7H-pyrano[2,3-g]indazol-1-yl)-1-methylethylcarbamate

[0109] Zu einer Lösung des Produkts von Beispiel 7, Schritt C (1,35 g, 3,71 mmol) in einem Gemisch aus Dimethylsulfoxid und Wasser (20 ml:2 ml) bei 0°C wurde N-Bromsuccinimid (0,69 g, 3,89 mmol) zugegeben. Dieses Gemisch wurde 2 h gerührt, mit Wasser (100 ml) vereinigt und mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und zu einem Rückstand konzentriert, welcher durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 20 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt wurde, wobei ein Öl (1,18 g, 69 %) erhalten wurde: LC/MS m/z 460, 462 (M + H).

Schritt B: Benzyl-(S)-2-(9-azido-8-brom-8,9-dihydro-7H-pyrano[2,3-g]indazol-1-yl)-1-methylethylcarbamate

[0110] Ein Gemisch aus dem Produkt von Schritt A (0,31 g, 0,67 mmol) und Natriumazid (0,65 g, 10 mmol) in Dimethylsulfoxid (20 ml) wurde 3 h auf 80°C erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und zu einem Rückstand konzentriert, welcher durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 30 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt wurde, wobei ein Öl (0,26 g, 68 %) erhalten wurde: LC/MS (+APCI) m/z 423 (M + H).

Schritt C: 9-Amino-1-((S)-2-amino-propyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol

[0111] Das Produkt von Schritt B (0,26 g, 0,30 mmol) und Pd/C (10 %, 0,026 g) wurden mit Methanol (5 ml) vermischt und 18 h unter eine Wasserstoffatmosphäre gegeben. Das Gemisch wurde filtriert und eingedampft, wobei ein gelblicher Feststoff (0,155 g, 96 %) erhalten wurde: Schmelzpunkt 84–88°C; LC/MS (+APCI) m/z 263 (M + H).

Beispiel 12

1-((S)-2-Amino-propyl)-9-methoxy-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol

Schritt A: Benzyl-(S)-2-(8-hydroxy-9-methoxy-8,9-dihydro-7H-pyrano[2,3-g]indazol-1-yl)-1-methylethylcarbammat

[0112] Zu einer Lösung des Produkts von Beispiel 11, Schritt A (0,46 g, 1,12 mmol) in Tetrahydrofuran (50 ml) wurde 2 N Natriumhydroxid (6 ml) zugegeben. Nach 10 min Rühren wurde Methanol (10 ml) zugegeben und das Gemisch 1 h gerührt, gefolgt von einem Eindampfen zu einem Rückstand, welcher mit Wasser (50 ml) vermischt und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert wurde. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Rückstand eingedampft, welcher durch Chromatografie (Siliciumdioxid, 20 % bis 35 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt wurde, wobei ein Öl (0,45 g) erhalten wurde: LC/MS (+APCI) m/z 378 (M + H).

Schritt B: 1-((S)-2-Amino-propyl)-9-methoxy-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol

[0113] Zu einer Lösung des Produkts von Schritt A (0,22 g, 0,58 mmol) in Methanol (5 ml) wurde Trifluoressigsäure (5 ml) zugegeben und das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 2 Tage gerührt. Das Gemisch wurde zu einem Rückstand eingedampft, welcher mit einer 2 N Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol (5 ml) gerührt und eingedampft wurde, wobei ein Feststoff (0,21 g) erhalten wurde: Schmelzpunkt 105–108°C; LC/MS (+APCI) m/z 278 (M + H).

[0114] Die folgenden topischen ophthalmischen Formulierungen sind gemäß der vorliegenden Erfindung brauchbar und werden nach dem Ermessen des Arztes 1–4 Mal pro Tag verabreicht.

Beispiel 13

Inhaltsstoffe	Menge (Gew.-%)
Verbindung von Beispiel 3	0,01 - 2 %
Hydroxypropylmethylcellulose	0,5 %
Dinatriumphosphat (wasserfrei)	0,2 %
Natriumchlorid	0,5 %
Dinatrium-EDTA (Edetat-Dinatrium)	0,01 %
Polysorbat 80	0,05 %
Benzalkoniumchlorid	0,01 %
Natriumhydroxid/Chlorwasserstoffsäure	Zum Einstellen des pH auf 7,3 - 7,4
Gereinigtes Wasser	q.s. bis 100 %

Beispiel 14

Inhaltsstoffe	Menge (Gew.-%)
Verbindung von Beispiel 3	0,01 - 2 %
Methylcellulose	4,0 %
Dinatriumphosphat (wasserfrei)	0,2 %
Natriumchlorid	0,5 %
Dinatrium-EDTA (Edetat-Dinatrium)	0,01 %
Polysorbat 80	0,05 %
Benzalkoniumchlorid	0,01 %
Natriumhydroxid/Chlorwasserstoffsäure	Zum Einstellen des pH auf 7,3 - 7,4
Gereinigtes Wasser	q.s. bis 100 %

Beispiel 15

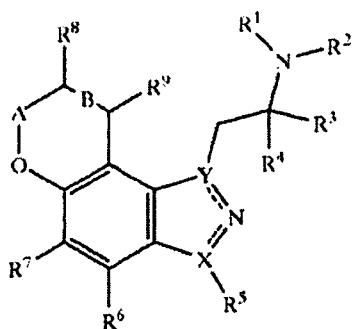
Inhaltsstoffe	Menge (Gew.-%)
Verbindung von Beispiel 3	0,01 - 2 %
Guargummi	0,4 - 6,0 %
Dinatriumphosphat (wasserfrei)	0,2 %
Natriumchlorid	0,5 %
Dinatrium-EDTA (Edetat-Dinatrium)	0,01 %
Polysorbat 80	0,05 %
Benzalkoniumchlorid	0,01 %
Natriumhydroxid/Chlorwasserstoffsäure	Zum Einstellen des pH auf 7,3 - 7,4
Gereinigtes Wasser	q.s. bis 100 %

Beispiel 16

Inhaltsstoffe	Menge (Gew.-%)
Verbindung von Beispiel 3	0,01 - 2 %
Alvoren und Mineralöl und Lanolin	Salbenkonsistenz
Dinatriumphosphat (wasserfrei)	0,2 %
Natriumchlorid	0,5 %
Dinatrium-EDTA (Edetat-Dinatrium)	0,01 %
Polysorbat 80	0,05 %
Benzalkoniumchlorid	0,01 %
Natriumhydroxid/Chlorwasserstoffsäure	Zum Einstellen des pH auf 7,3 - 7,4

Patentansprüche

1. Verbindung, wiedergegeben durch Formel I



wobei R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff oder einer Alkylgruppe;
 R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Alkylgruppe sind oder;
 R^3 und R^4 und das Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Cycloalkylring bilden, oder;
 R^2 und R^3 zusammen einen gesättigten $(CH_2)_m$ -Heterocyclus bilden;
 R^5 Wasserstoff, Halogen oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkylgruppe ist;
 R^6 und R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Cyano, ein Alkylthio oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkylgruppe sind;
 R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxyl, eine substituierte oder unsubstituierte Alkylgruppe, ein Alkoxy, $=O$, $NR^{10}R^{11}$, $OC(=O)NR^1R^2$, $OC(=O)C_{1-4}$ -Alkyl oder ein Alkylthio sind;
 R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander Wasserstoff, eine substituierte oder unsubstituierte Alkylgruppe, $C(=O)C_{1-4}$ -Alkyl, $C(=O)OC_{1-4}$ -Alkyl oder $C(=O)NR^1R^2$ sind oder
 R^{10} und R^{11} zusammen einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring vervollständigen, welcher gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom, ausgewählt aus N, O oder S, enthält, wenn es ein 6-gliedriger Ring ist;
A $(CH_2)_n$, $C=O$ oder CHC_{1-4} -Alkyl ist;
B entweder eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung ist, wobei, wenn B eine Doppelbindung ist, R^8 und R^9 ausgewählt sind aus Wasserstoff oder einer substituierten oder unsubstituierten Alkylgruppe;
 $m = 2-4$;
 $n = 0-2$;
X und Y entweder N oder C sind, wobei X und Y verschieden sind; und die gestrichelten Bindungen eine geeignet angeordnete Einfachbindung und Doppelbindung bezeichnen.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^2 und R^3 einen gesättigten $(CH_2)_m$ -Heterocyclus bilden.

3. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die R^3 und R^4 zusammen einen Cyclopropylring bilden.

4. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl;
 R^3 und R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl oder R^2 und R^3 zusammen einen gesättigten $(CH_2)_m$ -Heterocyclus bilden;
 R^5 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen oder C_{1-6} -Alkyl;
 R^6 und R^7 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkyl, substituiert durch Halogen;
 R^8 und R^9 ausgewählt sind aus Wasserstoff, Hydroxyl, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, $NR^{10}R^{11}$ oder C_{1-6} -Alkyl, substituiert mit Halogen, Hydroxyl oder $NR^{10}R^{11}$;
 R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl oder $C(=O)C_{1-4}$ -Alkyl oder R^{10} und R^{11} zusammen einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring vervollständigen, welcher gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom, ausgewählt aus N, O oder S, enthält, wenn es ein 6-gliedriger Ring ist;
A $(CH_2)_n$ oder CHC_{1-4} -Alkyl ist;
B entweder eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung ist, wobei, wenn B eine Doppelbindung ist, R^8 und R^9 ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkyl, substituiert durch Halogen, Hydroxy oder $NR^{10}R^{11}$;
 $m = 3-4$;
 $n = 1-2$; und
X und Y entweder N oder C sind, wobei X und Y nicht gleich sein können; und die gestrichelten Bindungen eine geeignet angeordnete Einfachbindung und Doppelbindung bezeichnen.

5. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl;
 R³ C₁₋₂-Alkyl ist oder R² und R³ zusammen (CH₂)₃ sind, um Pyrrolidin zu bilden;
 R⁴ Wasserstoff ist;
 R⁵ ausgewählt ist aus Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl;
 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen oder C₁₋₄-Alkyl;
 R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Hydroxyl, C₁₋₆-Alkoxy, NR¹⁰R¹¹ oder C₁₋₆-Alkyl, substituiert mit Hydroxyl oder NR¹⁰R¹¹;
 R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl oder C(=O)C₁₋₄-Alkyl oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring vervollständigen, welcher gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom, ausgewählt aus N, O oder S, enthält, wenn es ein 6-gliedriger Ring ist;
 A (CH₂)_n ist;
 B eine Einfachbindung ist;
 n = 1;
 X C ist und Y N ist; und
 die gestrichelten Bindungen eine geeignet angeordnete Einfachbindung und Doppelbindung bezeichnen.

6. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung ist:
 1-(2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;
 1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;
 (R)-1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;
 (S)-1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;
 1-((S)-2-Aminopropyl)-3-methyl-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;
 1-(S)-1-Pyrrolidin-2-ylmethyl-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;
 1-((S)-2-Aminopropyl)-5-fluor-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;
 (R)-1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ylamin;
 [1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-yl]-dimethylamin;
 [1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-yl]-methanol;
 1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8,9-diol;
 1-((S)-2-Aminopropyl)-9-methoxy-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;
 1-(2-Aminopropyl)-3,7,8,9-tetrahydro-pyrano[3,2-e]indazol-8-ol;
 1-(Pyrrolidin-2-ylmethyl)-3,7,8,9-tetrahydro-pyrano[3,2-e]indazol-8-ol;
 1-((S)-2-Aminopropyl)-3,7,8,9-tetrahydro-pyrano[3,2-e]indazol-8-ol;
 1-((S)-2-Aminopropyl)-3-methyl-3,7,8,9-tetrahydro-pyrano[3,2-e]indazol-8-ol; oder Kombinationen davon.

7. Verbindung nach Anspruch 1, wobei das X N ist.

8. Verbindung nach Anspruch 1, wobei das X C ist.

9. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zum Herstellen eines Medikaments für die Behandlung von normalem oder erhöhtem Augeninnendruck.

10. Verwendung nach Anspruch 9, wobei R² und R³ einen gesättigten (CH₂)_m-Heterocyclus bilden.

11. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die R³ und R⁴ zusammen einen Cyclopropylring bilden.

12. Verwendung nach Anspruch 9, wobei R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl;
 R³ und R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl oder R² und R³ zusammen einen gesättigten (CH₂)_m-Heterocyclus bilden;
 R⁵ ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, oder C₁₋₆-Alkyl;
 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₄-Alkyl, substituiert durch Halogen;
 R⁸ und R⁹ ausgewählt sind aus Wasserstoff, Hydroxyl, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, NR¹⁰R¹¹ oder C₁₋₆-Alkyl, substituiert mit Halogen, Hydroxyl oder NR¹⁰R¹¹;
 R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl oder C(=O)C₁₋₄-Alkyl oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring vervollständigen können, welcher ein zusätzliches Heteroatom, ausgewählt aus N, O oder S, enthalten kann, wenn es ein 6-gliedriger Ring ist;

A (CH₂)_n oder CHC₁₋₄-Alkyl ist;

B entweder eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung ist, wobei, wenn B eine Doppelbindung ist, R⁸ und R⁹ ausgewählt sind aus Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₄-Alkyl, substituiert durch Halogen, Hydroxy oder NR¹⁰R¹¹;

m = 3-4;

n = 1-2; und

X und Y entweder N oder C sind, wobei X und Y nicht gleich sein können; und die gestrichelten Bindungen eine geeignet angeordnete Einfachbindung und Doppelbindung bezeichnen.

13. Verwendung nach Anspruch 9, wobei R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl;

R³ C₁₋₂-Alkyl ist oder R² und R³ zusammen (CH₂)₃ sind, um Pyrrolidin zu bilden;

R⁴ Wasserstoff ist;

R⁵ ausgewählt ist aus Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl;

R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, oder C₁₋₄-Alkyl;

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Hydroxyl, C₁₋₆-Alkoxy, NR¹⁰R¹¹, oder C₁₋₆-Alkyl, substituiert mit Hydroxyl oder NR¹⁰R¹¹;

R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl oder C(=O)C₁₋₄-Alkyl oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring vervollständigen, welcher gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom, ausgewählt aus N, O oder S, enthält, wenn es ein 6-gliedriger Ring ist;

A (CH₂)_n ist;

B eine Einfachbindung ist;

n = 1;

X C ist und Y N ist; und

die gestrichelten Bindungen eine geeignet angeordnete Einfachbindung und Doppelbindung bezeichnen.

14. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Verbindung ist:

1-(2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

(R)-1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

(S)-1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-3-methyl-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

1-(S)-1-Pyrrolidin-2-ylmethyl-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-5-fluor-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

(R)-1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ylamin;

[1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-yl]-dimethylamin;

[1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-yl]-methanol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8,9-diol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-9-methoxy-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

1-(2-Aminopropyl)-3,7,8,9-tetrahydro-pyrano[3,2-e]indazol-8-ol;

1-(Pyrrolidin-2-ylmethyl)-3,7,8,9-tetrahydro-pyrano[3,2-e]indazol-8-ol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-3,7,8,9-tetrahydro-pyrano[3,2-e]indazol-8-ol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-3-methyl-3,7,8,9-tetrahydro-pyrano[3,2-e]indazol-8-ol; oder Kombinationen davon.

15. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das X N ist.

16. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das X C ist.

17. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zum Herstellen eines Medikaments für die Behandlung des Glaukoms.

18. Verwendung nach Anspruch 17, wobei R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl;

R³ und R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl oder R² und R³ zusammen einen gesättigten (CH₂)_m-Heterocyclus bilden;

R⁵ ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen oder C₁₋₆-Alkyl;

R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₄-Alkyl, substituiert durch Halogen;

R⁸ und R⁹ ausgewählt sind aus Wasserstoff, Hydroxyl, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, NR¹⁰R¹¹ oder C₁₋₆-Alkyl, substitu-

iert mit Halogen, Hydroxyl oder $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;

R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl oder $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ -Alkyl oder R^{10} und R^{11} zusammen einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring vervollständigen können, welcher ein zusätzliches Heteroatom, ausgewählt aus N, O oder S, enthalten kann, wenn es ein 6-gliedriger Ring ist;

A $(\text{CH}_2)_n$ oder CHC_{1-4} -Alkyl ist;

B entweder eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung ist, wobei, wenn B eine Doppelbindung ist, R^8 und R^9 ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkyl, substituiert durch Halogen, Hydroxy oder $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;

$m = 3-4$;

$n = 1-2$; und

X und Y entweder N oder C sind, wobei X und Y nicht gleich sein können; und die gestrichelten Bindungen eine geeignet angeordnete Einfachbindung und Doppelbindung bezeichnen.

19. Verwendung nach Anspruch 17, wobei R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl;

R^3 C_{1-2} -Alkyl ist oder R^2 und R^3 zusammen $(\text{CH}_2)_3$ sind, um Pyrrolidin zu bilden;

R^4 Wasserstoff ist;

R^5 ausgewählt ist aus Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl;

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen oder C_{1-4} -Alkyl;

R^8 und R^9 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Hydroxyl, C_{1-6} -Alkoxy, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ oder C_{1-6} -Alkyl, substituiert mit Hydroxyl oder $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;

R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ -Alkyl oder R^{10} und R^{11} zusammen einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring vervollständigen, welcher gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom, ausgewählt aus N, O oder S, enthält, wenn es ein 6-gliedriger Ring ist;

A $(\text{CH}_2)_n$ ist;

B eine Einfachbindung ist;

$n = 1$;

X C ist und Y N ist; und

die gestrichelten Bindungen eine geeignet angeordnete Einfachbindung und Doppelbindung bezeichnen.

20. Verwendung nach Anspruch 17, wobei die Verbindung ist:

1-(2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

(R)-1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

(S)-1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-3-methyl-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

1-(S)-1-Pyrrolidin-2-ylmethyl-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-5-fluor-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

(R)-1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ylamin;

[1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-yl]-dimethylamin;

[1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-yl]-methanol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8,9-diol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-9-methoxy-1,7,8,9-tetrahydro-pyrano[2,3-g]indazol-8-ol;

1-(2-Aminopropyl)-3,7,8,9-tetrahydro-pyrano[3,2-e]indazol-8-ol;

1-(Pyrrolidin-2-ylmethyl)-3,7,8,9-tetrahydro-pyrano[3,2-e]indazol-8-ol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-3,7,8,9-tetrahydro-pyrano[3,2-e]indazol-8-ol;

1-((S)-2-Aminopropyl)-3-methyl-3,7,8,9-tetrahydro-pyrano[3,2-e]indazol-8-ol; oder Kombinationen davon.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend die Verbindung nach Anspruch 1 und wenigstens einen Träger.

22. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zum Herstellen eines Medikaments zum Aktivieren oder Binden an Serotoninrezeptoren.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen