



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 60 2004 009 962 T2 2008.08.28

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 689 749 B1

(51) Int Cl.⁸: C07D 487/00 (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: 60 2004 009 962.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US2004/039847

(96) Europäisches Aktenzeichen: 04 812 380.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2005/054245

(86) PCT-Anmeldetag: 29.11.2004

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 16.06.2005

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 16.08.2006

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 07.11.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 28.08.2008

(30) Unionspriorität:

525925 P 01.12.2003 US

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

KUO, Shen-Chun, Union, New Jersey 07083, US;
TRAN, Loc Thanh, Piscataway, New Jersey 08854,
US; ZHANG, Pengyi, Durham, North Carolina
27713, US

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON SUBSTITUIERTEN
5-AMINOPYRAZOLOÄ4,3-EÜ-1,2,4-TRIAZOLOÄ1,5-CÜPYRIMIDINEN

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

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

Beschreibung**Gebiet der Erfindung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung substituierter 5-Amino-pyrazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo-[1,5-c]pyrimidinverbindungen mit einem Aminoalkylsubstituenten an der 7-Position.

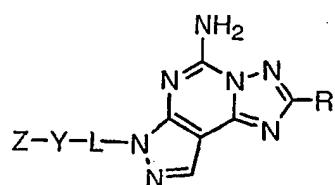
Hintergrund

[0002] Substituierte 5-Amino-pyrazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo-[1,5-c]pyrimidinverbindungen, die in WO 01/92264 offenbart sind, sind als A_{2a} -Rezeptorantagonisten zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems brauchbar, insbesondere von Morbus Parkinson.

[0003] WO 01/92264 offenbart Verfahren zur Herstellung von 5-amino-2-substituierten Pyrazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo-[1,5-c]pyrimidinen, die dehydratisierende Umlagerung von Hydrazinen beinhalten.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

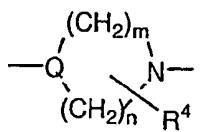
[0004] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 7



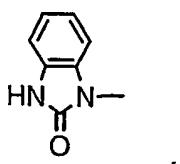
Formel 7

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon, wobei L Alkylen ist;

R Aryl, Heteroaryl, R¹-Aryl, R¹-Heteroaryl oder Cycloalkenyl ist;
Y -N(R²)CH₂CH₂N(R³)-, -OCH₂CH₂N(R²)-, -(CH₂)₂-NH- oder



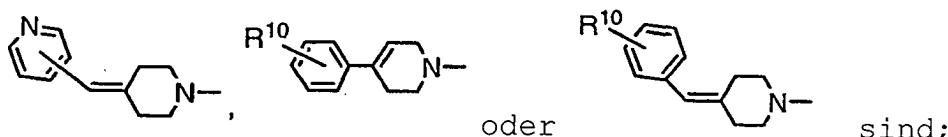
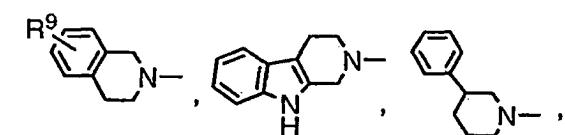
ist, und Z Aryl, R⁵-Aryl, Aralkyl, R⁵-Aralkyl, Heteroaryl, R⁵-Heteroaryl, (Aryl)₂alkyl-, R⁶-C(O)-, R⁶-SO₂-,



R⁵-Aryl-CH(OH)- oder Aryl-CH(OH)- ist; oder wenn Q



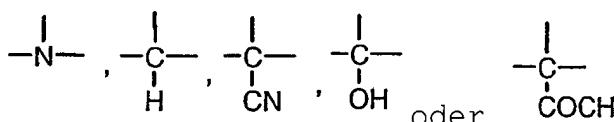
ist, Z auch Phenylamino oder Pyridylamino ist,
oder
Z und Y zusammen



sind;

R^1 1 bis 3 Substituenten sind, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, $-CF_3$, Halogen, $-NO_2$, $-NR^{12}R^{13}$, Alkoxy, Alkylothio, Alkylsulfinyl und Alkylsulfonyl;
 R^2 und R^3 unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl;
 m und n jeweils unabhängig 2 bis 3 sind;

Q

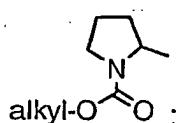


ist,

R^4 1 bis 2 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl, oder zwei R^4 -Substituenten an demselben Kohlenstoffatom =O bilden können;

R^5 1 bis 5 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, -CN, Dialkylamino, $-CF_3$, $-OCF_3$, Acetyl, $-NO_2$, Hydroxyalkoxy, Alkoxyalkoxy, Di-alkoxyalkoxy, Alkoxyalkoxyalkoxy, Carboxyalkoxy, Alkoxy carbonylalkoxy, Cycloalkylalkoxy, Dialkylaminoalkoxy, Morpholinyl, Alkyl- SO_2^- , Alkyl- SO_2 -alkoxy, Tetrahydropyranloxy, Alkylcarbonylalkoxy, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbonyloxyalkoxy, $-SO_2NH_2$ oder Phenoxy; oder benachbarte R^5 -Substituenten zusammen $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2CH_2-O-$, $-O-CF_2-O-$ oder $-O-CF_2CF_2-O-$ sind und mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Ring bilden;

R^6 Alkyl, Aryl, R^5 -Aryl, Aralkyl, R^5 -Aralkyl, Heteroaryl, R^5 -Heteroaryl, R^5 -Cycloalkyl, Cycloalkyl, Alkyl- $OC(O)-NH-(C_1-C_6)Alkyl$ -, Dialkylaminomethyl oder



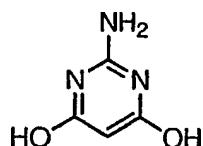
ist;

R^9 1 bis 2 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Halogen, $-CF_3$ und Alkoxyalkoxy;

R^{10} 1 bis 5 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, -CN, $-NH_2$, Alkylamino, Dialkylamino, $-CF_3$, $-OCF_3$ und $-S(O)_{0-2}alkyl$;

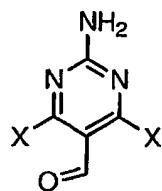
R^{12} Wasserstoff oder Alkyl ist, und

R^{13} Alkyl- $C(O)$ - oder Alkyl- SO_2^- ist; bei dem
 a) eine Verbindung der Formel 6



Formel 6

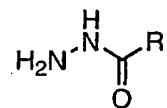
halogeniert und formyliert wird, um eine Verbindung der Formel 5 zu ergeben:



Formel 5

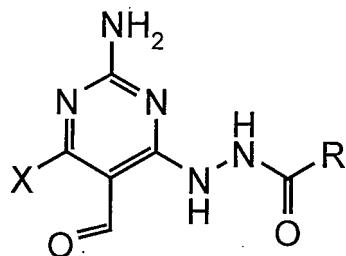
worin X Halogen ist,

(b) die Verbindung der Formel 5 mit einem Hydrazin der Formel 4



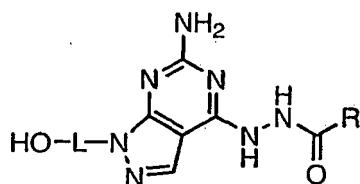
Formel 4

in Gegenwart einer Base gekupelt wird, um eine Verbindung der Formel 3 zu bilden:



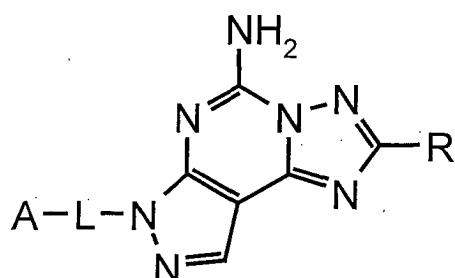
Formel 3

(c) die Verbindung der Formel 3 mit einer Verbindung mit der Formel HO-L-NHNH_2 umgesetzt wird, um eine Verbindung mit der Formel 2 zu bilden,



Formel 2

(d) die Verbindung der Formel 2 gleichzeitig (1) cyclisiert und (2) halogeniert wird, indem die Verbindung der Formel 2 in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Metallhalogenids oder einer katalytischen Menge eines Halogenidsalzes und eines Dehydratisierungsmittels umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 1 zu bilden,



Formel 1

worin A Halogen ist, und

(e) die Verbindung der Formel 7 hergestellt wird, indem die Verbindung der Formel 1 mit einer Verbindung der Formel 8

Z-Y-H

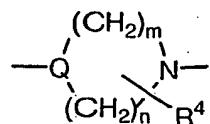
Formel 8

in Gegenwart einer Base gekuppelt wird.

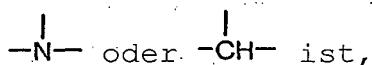
[0005] Die Erfindung betrifft insbesondere die Cyclisierung und Halogenierung einer Verbindung der Formel 2 unter Bildung einer Verbindung mit der Formel 1 zusammen mit der Kupplung der Verbindung der Formel 1 mit einer Verbindung der Formel 8, um eine Verbindung der Formel 7 zu erhalten.

Detaillierte Beschreibung

[0006] Ein Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 7, wobei L Ethylen ist, R R¹-Furanyl, R¹-Thienyl, R¹-Pyridyl, R¹-Pyridyl-N-oxid, R¹-Oxazolyl, R¹⁰-Phenyl, R¹-Pyrrolyl oder Cycloalkenyl ist; R¹ Wasserstoff oder Halogen ist; Y



ist, wobei Q



Z R⁵-Phenyl, R⁵-Heteroaryl, R⁶-C(O)- oder R⁶-SO₂- ist, und R⁶ R⁵-Phenyl ist.

[0007] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 7, wobei R R¹-Furanyl ist; R¹ Wasserstoff oder Halogen ist, Q



ist; m und n jeweils 2 sind; R⁴ H ist; Z R⁵-Phenyl ist und R⁵ ein Substituent ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkoxy und Alkoxyalkoxy ist.

[0008] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 7, worin A Chlor oder Brom ist.

[0009] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 7, worin die Verbindung der Formel HO-L-NHNH₂ 2-Hydroxyethylhydrazin ist.

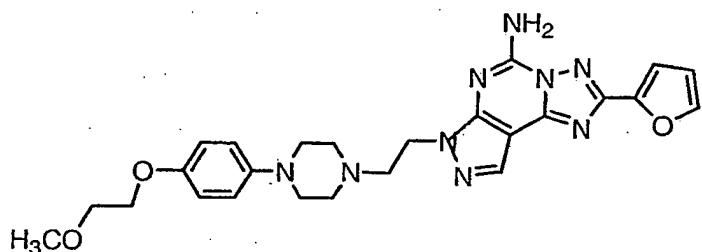
[0010] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 7, worin das Dehydratisierungsmittel P₂O₅ oder POCl₃ ist, vorzugsweise POCl₃.

[0011] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 7, worin das Dehydratisierungsmittel POCl₃ ist und das Metallhalogenid ZnBr₂ ist.

[0012] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 7, wobei R R¹-Furanyl ist, R¹ Wasserstoff ist, Z R⁵-Phenyl ist und R⁵ Methoxyethoxy ist.

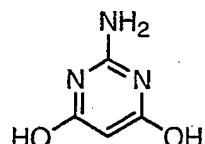
[0013] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 7, worin das Dehydratisierungsmittel P₂O₅ ist und das Halogenidsalz NaCl ist.

[0014] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 7A



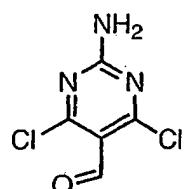
Formel 7A

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon, bei dem
a) eine Verbindung der Formel 6



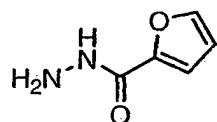
Formel 6

halogeniert und formyliert wird, um eine Verbindung der Formel 5A zu erhalten:



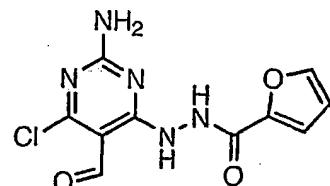
Formel 5A

(b) die Verbindung der Formel 5A mit einem Hydrazin der Formel 4A



Formel 4A

in Gegenwart einer Base gekuppelt wird, um eine Verbindung der Formel 3A zu erhalten:



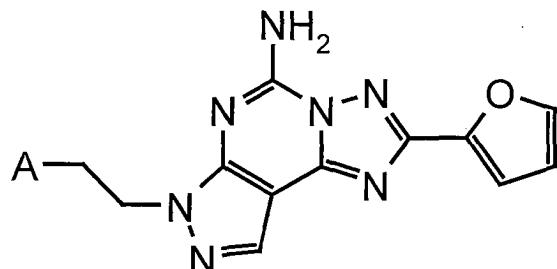
Formel 3A

(c) die Verbindung der Formel 3A mit 2-Hydroxyethylhydrazin umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 2A zu bilden:



Formel 2A

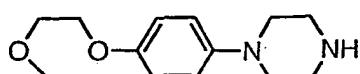
(d) die Verbindung der Formel 2A gleichzeitig (1) cyclisiert und (2) halogeniert wird, indem die Verbindung der Formel 2A in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Metallhalogenids oder einer katalytischen Menge eines Halogenidsalzes und eines Dehydratisierungsmittels umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 1A zu bilden,



Formel 1A

worin A Halogen ist, und

(e) die Verbindung der Formel 7A hergestellt wird, indem die Verbindung der Formel 1A mit einer Verbindung der Formel 8A

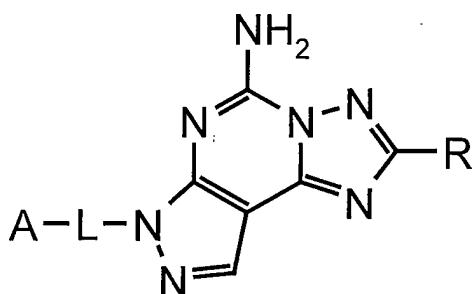


Formel 8A

in Gegenwart einer Base gekuppelt wird. Bei dem Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 7A ist das Metallhalogenid vorzugsweise ZnBr₂, und das Dehydratisierungsmittel ist POCl₃.

[0015] Die Cyclisierung und Halogenierung der Formel 2A erfolgt alternativ in Gegenwart von NaCl und P₂O₅.

[0016] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1



Formel 1

wobei

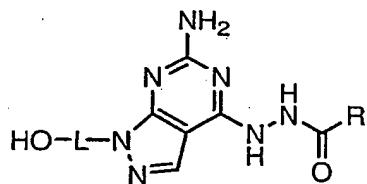
A Halogen ist;

L Alkylen ist;

R Aryl, Heteroaryl, R¹-Aryl, R¹-Heteroaryl oder Cycloalkenyl ist;

R¹ 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, -CF₃, Halogen, -NO₂, -NR¹²R¹³, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl und Alkylsulfonyl; und

R^{12} Wasserstoff oder Alkyl ist und
 R^{13} Alkyl-C(O)- oder Alkyl-SO₂- ist;
bei dem die Verbindung der Formel 2



Formel 2

gleichzeitig (1) cyclisiert und (2) halogeniert wird, indem die Verbindung der Formel 2 in Gegenwart von katalytischer Menge eines Metallhalogenids oder einer katalytischen Menge eines Halogenidsalzes und Dehydratisierungsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 1 zu bilden.

[0017] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1, worin das Dehydratisierungsmittel ein Phosphoroxyhalogenid ist, vorzugsweise entweder P₂O₅ oder POCl₃.

[0018] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1, worin das Dehydratisierungsmittel POCl₃ ist und das Metallhalogenid Zinkhalogenid ist, vorzugsweise ZnBr₂. Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1, worin das Halogenidsalz NaCl ist und das Dehydratisierungsmittel P₂O₅ ist.

[0019] Das beanspruchte Verfahren erzeugt Verbindungen der Formel 7, die A_{2a}-Rezeptorantagonistaktivität haben können, sowie jene Zwischenproduktverbindungen, die zur Herstellung von Verbindungen der Formel 7 verwendet werden.

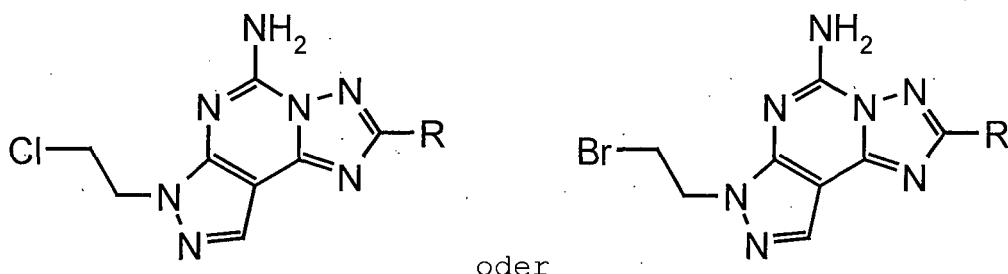
[0020] In Stufe (a) wird die Verbindung der Formel 6 in eine Verbindung der Formel 5 umgewandelt. Die Umwandlung erfolgt typischerweise in Gegenwart eines Phosphoroxyhalogenids, wie POCl₃, eines Lösungsmittels, wie DMF oder DME, und bei Temperaturen von etwa 95°C bis etwa 105°C, vorzugsweise etwa 100°C. In Stufe (a) ist POCl₃ ein Halogenierungsmittel, es kann jedoch auch als Dehydratisierungsmittel verwendet werden, wie später in Stufe (d) demonstriert wird.

[0021] In Stufe (b) wird die Verbindung der Formel 5 mit einem Hydrazin der Formel 4 gekoppelt, um eine Verbindung der Formel 3 zu bilden. Die Reaktion wird in einem nicht-protischen organischen Lösungsmittel, wie CH₃CN, und in einer anorganischen Base oder organischen Base bei einer Temperatur von etwa 10°C bis etwa 100°C, insbesondere bei einer Temperatur von etwa 20°C bis etwa 80°C, bevorzugter etwa 30°C bis etwa 50°C, am meisten bevorzugt etwa 40°C durchgeführt. Zu Beispielen für geeignete anorganische Basen gehören Na₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃, NaOH, KOH, K₃PO₄, K₂HPO₄, Na₃PO₄ und Na₂HPO₄. Zu Beispielen für organische Basen gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Triethylamin, DBU, Pyridin und DIEA. Acetonitril kann in dieser Reaktion auch durch aprotische Lösungsmittel, wie THF oder Toluol, usw., ersetzt werden.

[0022] Es werden etwa 1–2 Äquivalente, vorzugsweise etwa 1 Äquivalent einer Verbindung der Formel 5 verwendet, und etwa 1–2, vorzugsweise etwa 1–1,1 Äquivalente des Hydrazins der Formel 4. Vorzugsweise wird 1 Äquivalent der anorganischen Base verwendet. Die aktivierte Verbindung der Formel 3 wird vorzugsweise vor der Reaktion nicht isoliert.

[0023] Die Verbindung der Formel 3 wird in Stufe (c) mit einer Verbindung HO-L-NHNH₂ umgesetzt, um eine Verbindung der Formel 2 zu bilden. L ist vorzugsweise Ethylen. Die Reaktion wird in Gegenwart einer nicht-ero-tischen organischen Base und/oder anorganischen Base (siehe oben) in einem Temperaturbereich von 30°C bis etwa 120°C, vorzugsweise etwa 50°C bis etwa 100°C, bevorzugter etwa 70 bis 90°C, am meisten bevorzugt etwa 80°C durchgeführt. Es werden etwa 2 Äquivalent des Hydroxyalkylhydrazins verwendet.

[0024] Die Verbindung der Formel 1 wird in Stufe (d) erhalten, indem die Verbindung der Formel 2 in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Metallhalogenids und Dehydratisierungsmittel oder einer katalytischen Menge eines Halogenidsalzes und Dehydratisierungsmittel gleichzeitig (1) cyclisiert und (2) halogeniert wird, um eine Verbindung der Formel 1 zu bilden, die, ohne darauf beschränkt zu sein, die folgenden Formeln haben kann:



[0025] Obwohl Stufe (d) als gleichzeitige Halogenierung und Cyclisierung der Verbindung der Formel 2 beschrieben worden ist, sollen Modifikationen, wie ein separates zweistufiges Verfahren, wobei die Halogenierung und Cyclisierung als separate Stufen erfolgen, in den Umfang der vorliegenden Erfindung fallen.

[0026] Die Reaktion wird in einem organischen Lösungsmittel, wie Toluol, in einem Temperaturbereich von etwa 80°C bis etwa 120°C, insbesondere 90°C bis etwa 110°C, am meisten bevorzugt 100°C durchgeführt und dann anschließend gekühlt und auf eine Temperatur von etwa 0°C gequencht.

[0027] Spezielle Beispiele für Metallhalogenide schließen FeCl_3 , AlCl_3 , ZnCl_2 und ZnBr_2 ein, ohne darauf beschränkt zu sein. Eine Kombination einer Phosphoroxyverbindung und eines Metallsalzes (z. B. P_2O_5 und NaCl) führt auch zu dem gewünschten Produkt.

[0028] In Stufe (e) wurde die Verbindung der Formel 7 gebildet, indem die Verbindung der Formel 1 in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel 8 gekuppelt wurde. Zu bevorzugten Beispielen für Basen gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Amine, insbesondere Alkylamine, bevorzugter Trialkylamine, am meisten bevorzugt Diisopropylethylamin. Die Reaktion wird mit einem aprotischen organischen Lösungsmittel (wie DMF, Acetonitril, Toluol, THF, usw.) in einem Temperaturbereich von etwa 50 bis etwa 120°C, vorzugsweise 65 bis 100°C, insbesondere 75 bis 85°C, am meisten bevorzugt 80°C durchgeführt. Die Reaktionsmischung wird in einem Eisswasserbad auf etwa 0°C abgekühlt und gerührt (vorzugsweise 2 Stunden lang). Der resultierende Feststoff wird filtriert, gewaschen (z. B. mit einer Lösung von Acetonitril und Wasser) und getrocknet, um das Produkt, eine Verbindung der Formel 7, zu ergeben.

[0029] Das vorliegende Verfahren liefert einen Vorteil gegenüber den Verfahren, über die zuvor in der Technik berichtet wurde. Bekannte Verfahren verwenden hochgiftiges und korrosives NH_2CN , um das sechsgliedrige Heteroaryl des Endprodukt zu bilden. Das vorliegend beanspruchte Verfahren vermeidet diese Cyclisierungsstufe ganz, indem ein Ausgangsmaterial (eine Verbindung der Formel 6) verwendet wird, das bereits einen sechsgliedrigen Ring aufweist. Die Verbindung der Formel 6 wird erfindungsgemäß weiterverarbeitet, um das Endprodukt, Verbindungen der Formel 7, zu ergeben. Die vorliegende Erfindung vermeidet die Verwendung von giftigen Cyanogenhalogeniden, was daher wiederum die Produktion in größerem Maßstab und mit höheren Ausbeuten unter Verwendung von mildereren Bedingungen ermöglicht.

[0030] "Alkyl" bedeutet hier eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann und etwa 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome in der Kette enthält. Verzweigt bedeutet, dass eine oder mehrere niedere Alkylgruppen, wie Methyl, Ethyl oder Propyl, an eine lineare Alkylkette gebunden sind. Alkylen bezieht sich auf eine zweiwertige Alkylgruppe, wobei es sich ebenfalls auf gerade oder verzweigte Ketten bezieht.

[0031] "Alkoxy" bedeutet, wenn nicht anders angegeben, eine Alkyl-O-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Alkoxygruppen sind Methoxy, Ethoxy, n-Propanoxy, Isopropanoxy, n-Butoxy und Heptoxy. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über den Ethersauerstoff.

[0032] "Cycloalkyl" bedeutet ein nicht-aromatisches Ringsystem, das etwa 3 bis etwa 6 Kohlenstoffatome enthält. Nicht einschränkende Beispiele für geeignete monocyclische Cycloalkyle schließen Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und dergleichen ein. Cycloalkylen bezieht sich auf eine zweiwertige Cycloalkylgruppe. Cycloalkenyl bezieht sich auf einen $\text{C}_4\text{-C}_6$ -Cycloalkylring, der eine Doppelbindung enthält. R^1 - oder R^5 -substituiertes Cycloalkyl bezieht sich auf jene Gruppen, in denen substituierbare Ringkohlenstoffatome einen Substituenten wie oben definiert haben.

[0033] "Heteroaryl" bedeutet eine Einring-, bicyclische oder benzokondensierte heteroaromatische Gruppe mit 5 bis 10 Atomen, die 2 bis 9 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen aufweist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus N, O und S, mit der Maßgabe, dass die Ringe keine benachbarten

Sauerstoff- und/oder Schwefelatome aufweisen. Es sind auch N-Oxide der Ring-Stickstoffatome eingeschlossen. Beispiele für Einring-Heteroarylgruppen sind Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Oxazolyl, Isooxazolyl, Oxadiazolyl, Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl und Triazolyl. Beispiele für bicyclische Heteroarylgruppen sind Naphthyridyl (z. B. 1,5 oder 1,7), Imidazopyridyl, Pyrido[2,3]imidazolyl, Pyridopyrimidinyl und 7-Azaindolyl. Beispiele für benzokondensierte Heteroarylgruppen sind Indolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Benzothienyl (d. h. Thionaphthenyl), Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzoxazolyl und Benzofurazanyl. Es kommen alle Positions isomere in Frage, z. B. 2-Pyridyl, 3-Pyridyl und 4-Pyridyl. R¹- oder R⁵-substituiertes Heteroaryl bezieht sich auf jene Gruppen, in denen substituierbare Ringkohlenstoffatome einen Substituenten wie oben definiert haben.

[0034] "Alkylthio" bedeutet eine Alkyl-S-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Zu nicht-einschränkenden Beispielen für geeignete Alkylthiogruppen gehören Methylthio, Ethylthio und Isopropylthio. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über den Schwefel.

[0035] "Alkylsulfonyl" bedeutet eine Alkyl-S(O₂)-Gruppe. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über das Sulfonyl.

[0036] "Alkylsulfinyl" bedeutet eine Alkyl-S(O)-Gruppe. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über das Sulfinyl.

[0037] "Carbonyl" bedeutet eine -C(O)-Einheit, z. B. bezieht sich Alkoxy carbonyl auf eine Alkoxy-C(O)-Gruppe (d. h. Alkyl-O-C(O)-).

[0038] "Acetyl" bedeutet -C(O)CH₃.

[0039] "Solvat" bedeutet eine physikalische Assoziation einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einem oder mehreren Lösungsmittelmolekülen. Diese physikalische Assoziation beinhaltet variierende Grade von ionischer und kovalenter Bindung einschließlich Wasserstoffbrückenbindung. In bestimmten Fällen kann das Solvat isoliert werden, beispielsweise wenn ein oder mehr Lösungsmittelmoleküle in das Kristallgitter des kristallinen Feststoffs eingebaut werden. "Solvat" schließt sowohl Lösungsphasensolvate als auch isolierbare Solvate ein. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Solvate schließen Ethanolate, Methanolate und der gleichen ein. "Hydrat" ist ein Solvat, wobei das Lösungsmittelmolekül H₂O ist.

[0040] Bestimmte erfindungsgemäße Verbindungen können in unterschiedlichen stereoisomeren Formen vorliegen (z. B. Enantiomere, Diastereoisomere und Atropisomere). Die Erfindung erfasst alle derartigen Stereoisomere sowohl in reiner Form als auch gemischt einschließlich racemischer Mischungen.

[0041] Bestimmte Verbindungen sind von saurer Beschaffenheit, z. B. jene Verbindungen, die eine Carboxylgruppe oder phenolische Hydroxylgruppe besitzen. Diese Verbindungen können pharmazeutisch annehmbare Salze bilden. Beispiele für solche Salze können Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium-, Gold- und Silbersalze einschließen. Auch Salze mit pharmazeutisch annehmbaren Aminen kommen in Frage, wie Ammoniak, Aalkylaminen, Hydroxylaminen, N-Methylglucamin und dergleichen.

[0042] Bestimmte basische Verbindungen bilden auch pharmazeutisch annehmbare Salze, z. B. Säureadditionssalze. Pyridostickstoffatome können beispielsweise Salze mit starker Säure bilden, während Verbindungen mit basischen Substituenten wie Aminogruppen auch Salze mit schwächeren Säuren bilden. Beispiele für geeignete Säuren für die Salzbildung sind Salz-, Schwefel-, Phosphor-, Essig-, Citronen-, Oxal-, Malon-, Salicyl-, Äpfel-, Fumar-, Bernstein-, Ascorbin-, Malein-, Methansulfonsäure und andere Mineral- und Carbonsäuren, die Fachleuten wohl bekannt sind. Die Salze werden hergestellt, indem die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure kontaktiert wird, um in konventioneller Weise ein Salz zu produzieren. Die freien Basenformen können durch Behandlung des Salzes mit einer geeigneten verdünnten wässrigen Basenlösung regeneriert werden, wie mit verdünnter wässriger NaOH, Kaliumcarbonat, Ammoniak oder Natriumbicarbonat. Die freien Basenformen unterscheiden sich in bestimmten physikalischen Eigenschaften etwas von ihren jeweiligen Salzformen, wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln, die Säure- und Basensalze sind ansonsten für erfindungsgemäße Zwecke jedoch zu ihren jeweiligen freien Basenformen äquivalent.

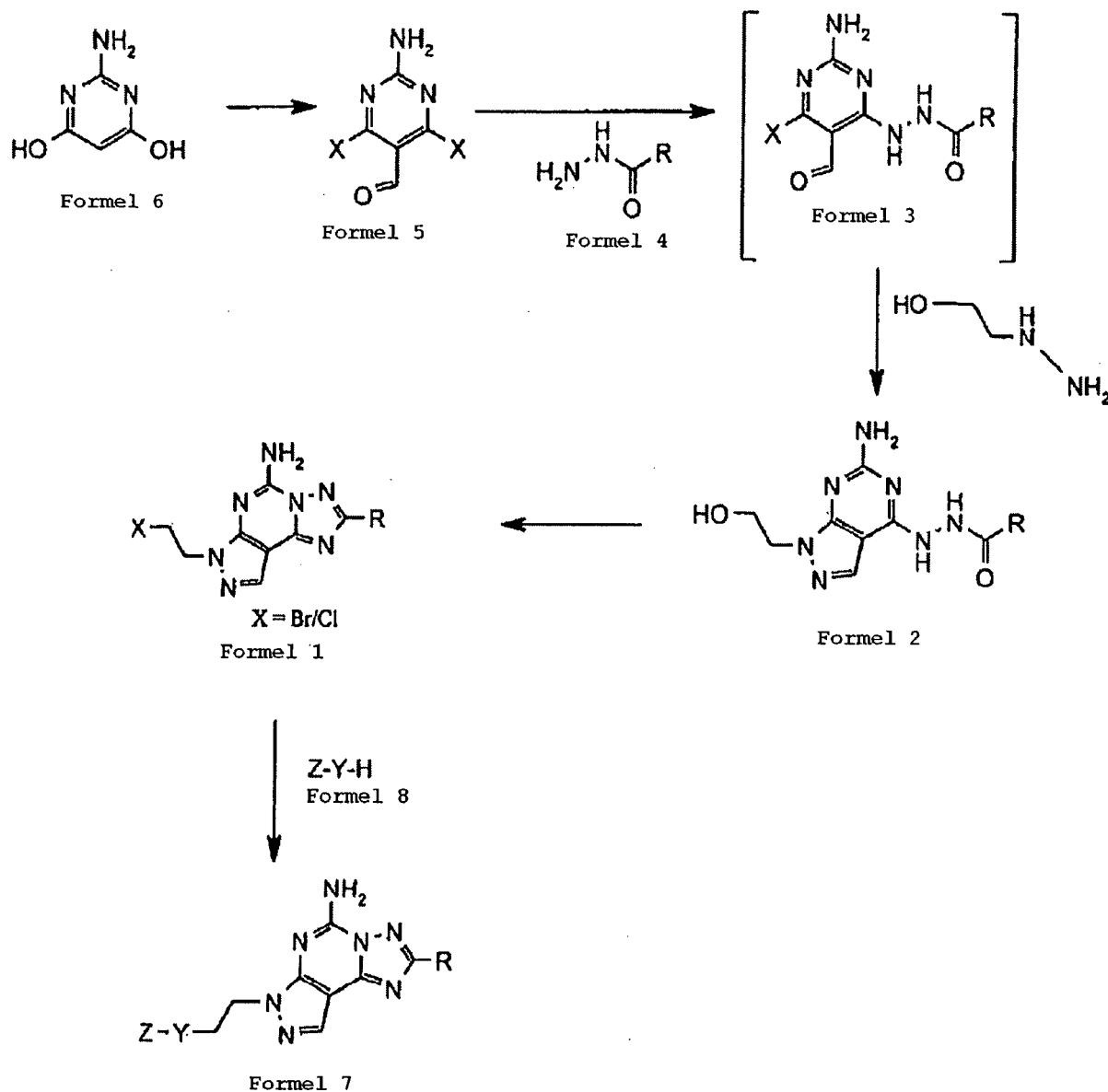
[0043] Alle derartigen Säure- und Basesalze sollen pharmazeutisch annehmbare Salze innerhalb des Umfangs der Erfindung sein, und alle Säure- oder Basensalze werden für erfindungsgemäße Zwecke als zu den freien Formen der entsprechenden Verbindungen äquivalent angesehen.

[0044] Es folgen Beschreibungen der Herstellung von Verbindung 7 nach dem beanspruchten Verfahren.

[0045] In der Beschreibung und den Ansprüchen werden die folgenden Abkürzungen verwendet: Ms (Methylsulfonyl); Me (Methyl); et oder Et (Ethyl); THF (Tetrahydrofuran); LOD (Verlust beim Trocknen); Diisopropylethylamin (DIEA); DMF (Dimethylformamid); DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en); (DME) 1,2-Dimethoxyethan und DMSO (Dimethylsulfoxid).

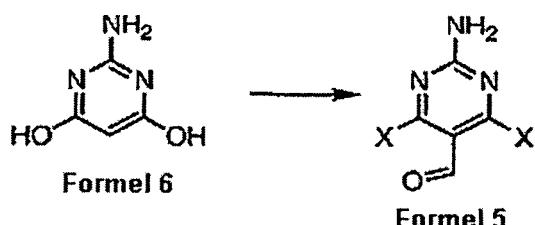
Allgemeines Schema

[0046] Das folgende Schema zeigt das beanspruchte Verfahrensausgangsmaterial, eine Verbindung der Formel 6, bis zu der letzten Stufe, in der eine Verbindung der Formel 1 mit einer Verbindung der Formel 8 gekuppelt wird, um das Endprodukt, eine Verbindung der Formel 7, herzustellen.



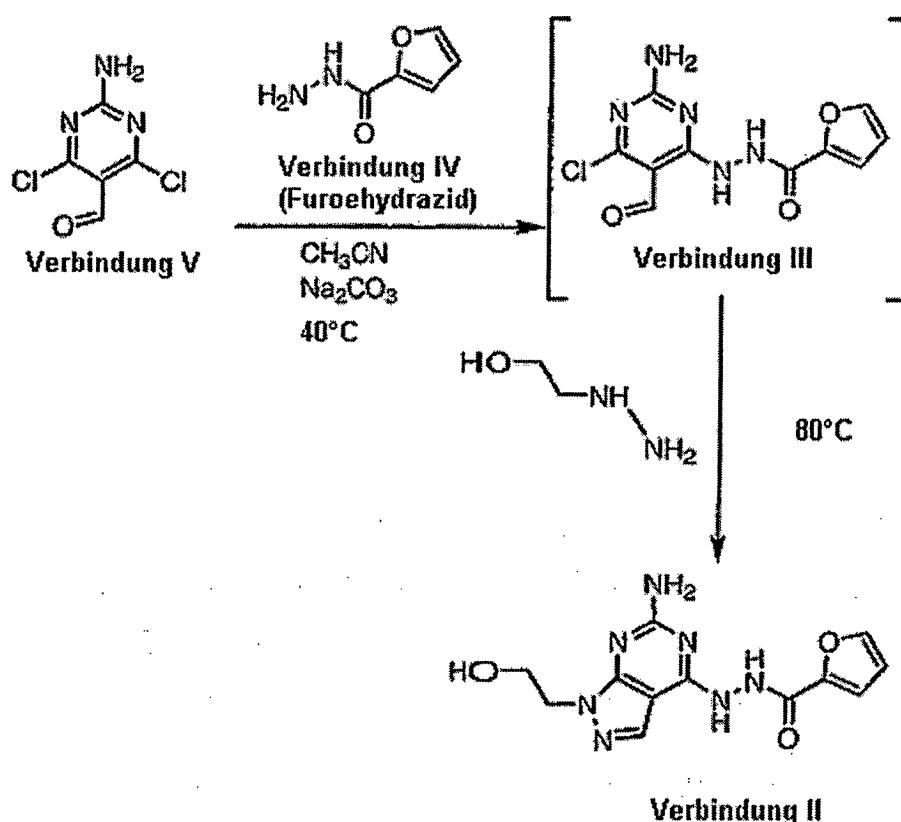
1. Herstellung der Verbindung für Formel 5:

[0047] Zuerst wurde eine Verbindung mit der Formel 6 mit POCl_3 in DMF umgesetzt und erwärmt, um eine Verbindung mit der Formel 5 zu bilden.



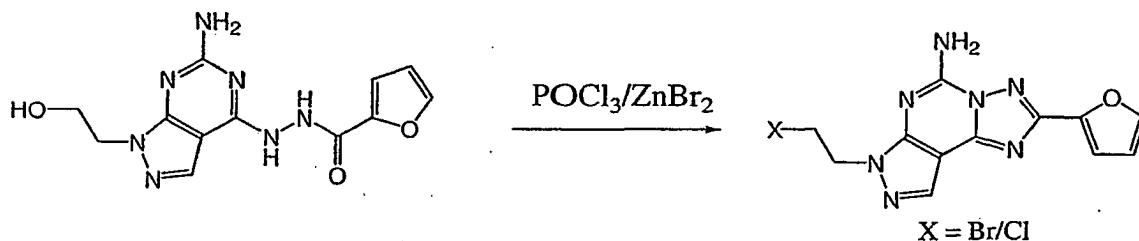
[0048] Die Verbindung der Formel 5 wurde nachfolgend behandelt (Details siehe unten), um das Verfahren der beanspruchten Erfindung durchzuführen. Wie nachfolgend gezeigt ist, wird eine Verbindung der Formel 5, worin X Chlorid ist, anschließend unter Bildung einer Zwischenproduktverbindung der Formel II umgesetzt.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindung II



[0049] Verbindung V (1,0 g, 1,0 Äq.), 2-Furohydrazid (0,7 g, 1,1 Äq.) und Natriumcarbonat (0,55 g, 1,0 Äq.) wurden zu Acetonitril (20 ml) gegeben und auf 40°C erwärmt. Nachdem 30 Stunden bei 40°C gerührt worden war, wurde die Reaktion nachfolgend auf 60°C erwärmt. Es wurde eine Lösung von 2-Hydroxyethylhydrazin (0,7 ml, 2 Äq.) in Wasser (5 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann auf 80°C erwärmt und 2,5 Stunden gerührt. Nachdem die Reaktion abgeschlossen war, wurde die Reaktionsmischung auf 25°C abgekühlt, und es wurde 0,1 N HCl (10 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden lang bei 25°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann unter vermindertem Druck zu etwa 10 ml konzentriert. Es wurde Wasser (30 ml) zugefügt und die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck zu etwa 10 ml konzentriert. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei 25°C gerührt. Der Feststoff wurde filtriert und mit 2 ml Wasser, danach mit 2 ml Acetonitril gewaschen. Das Produkt (Verbindung I) wurde unter Vakuum bei 25°C getrocknet, um 1,1 g (70%) des gewünschten Produkts zu ergeben. LC-MS: m/z=304 (M+1). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10,65 (d, 1H); 9,52 (d, 1H); 7,98-7,88 (m, 1H); 7,42-7,29 (m, 1H); 6,73-6,70 (m, 1H); 6,35 (s, 2H); 4,9 (s, 1H); 4,1 (m, 2H); 3,62 (m, 2H).

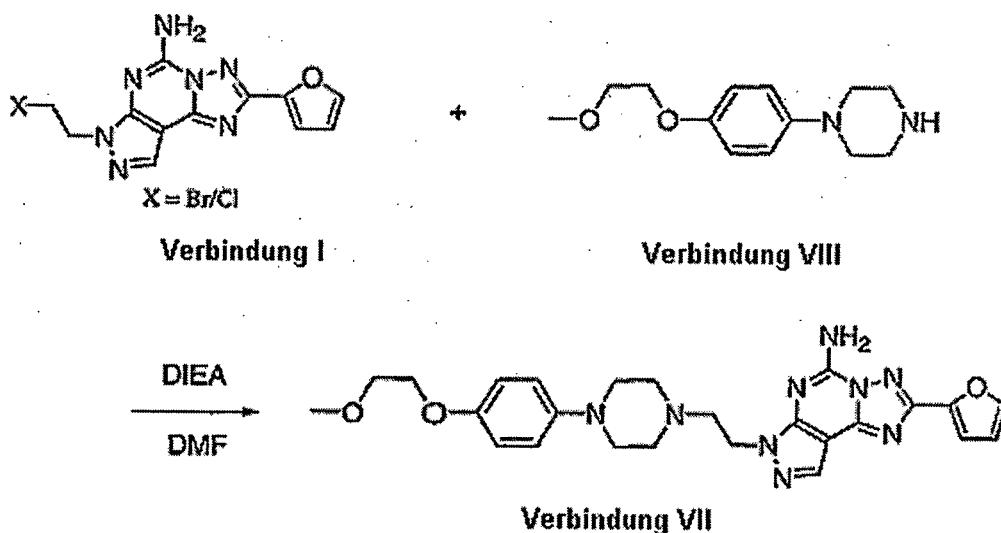
3. Verfahren zur Herstellung von Verbindung I

**Verbindung II****Verbindung I**

[0050] Eine Mischung von Zwischenproduktverbindung II (500 mg, 1,0 Äq.), Zinkbromid (100 mg) und POCl_3 (5 ml) wurde auf 100°C erwärmt und 6 Stunden gerührt. Nachdem die Reaktion abgeschlossen war, wurde die Reaktionsmischung dann auf 0°C abgekühlt und langsam eiskaltes Wasser (15 ml) zugefügt, um die Reaktion zu quenchen. Der resultierende Feststoff wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, um 420 mg des Produkts, Verbindung I, (als Bromid- und Chloridmischung) zu ergeben.

Massenspektrum: $M+1=304$ ($X=\text{Cl}$); $M+1=348$ ($X=\text{Br}$). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8,37 (s, 1H), 8,26 (bs, 2H), 7,95 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,48 (m, 4H).

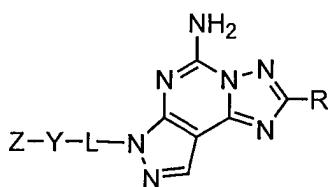
4. Verfahren zur Herstellung von Verbindung VII:



[0051] Eine Mischung von Verbindung I (900 mg, 1,0 Äq.), Verbindung VIII (1,2 g, 2,0 Äq.) und Diisopropylethylamin (DIEA) (1,5 ml, 4,5 Äq.) in, Dimethylformamid (DMF) (7,2 ml) wurde auf 80°C erwärmt und 10 Stunden gerührt. Nachdem die Reaktion abgeschlossen war, wurde die Reaktionsmischung danach in einem Eis-Wasser-Bad auf 0°C abgekühlt und 2 Stunden gerührt. Der resultierende Feststoff wurde filtriert, mit Acetonitril, Wasser gewaschen und getrocknet, um 870 mg des Produkts, Verbindung VII, zu ergeben. Massenspektrum: $M+1=504$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8,37 (s, 1H), 8,13 (bs, 2H), 7,95 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,78 (m, 4H), 6,70 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,93 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,90 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,45 (m, 2H).

Patentansprüche

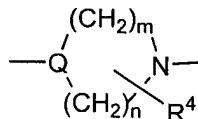
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 7:



Formel 7

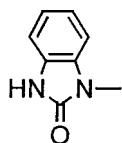
oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon, wobei L Alkylen ist;

R Aryl, Heteroaryl, R¹-Aryl, R¹-Heteroaryl oder Cycloalkenyl ist;
Y -N(R²)CH₂CH₂N(R³)-, -OCH₂CH₂N(R₂)-, -(CH₂)-NH- oder



ist, und

Z Aryl, R⁵-Aryl, Aralkyl, R⁵-Aralkyl, Heteroaryl,
R⁵-Heteroaryl, (Aryl)₂alkyl-, R⁶-C(O)-, R⁶-SO₂-,



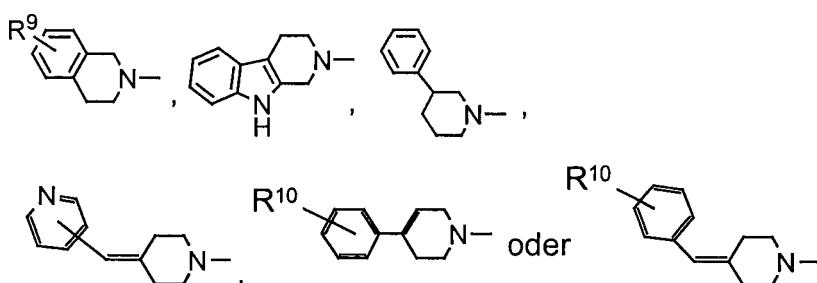
R⁵-Aryl-CH(OH)- oder Aryl-CH(OH)- ist; oder wenn Q



ist, Z auch Phenylamino oder Pyridylamino ist;

oder

Z und Y zusammen



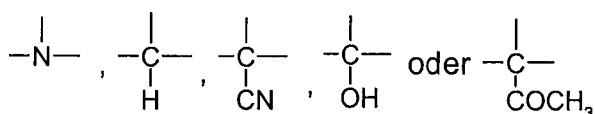
sind;

R¹ bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, -CF₃, Halogen, -NO₂, -NR¹²R¹³, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl und Alkylsulfonyl;

R² und R³ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl;

m und n jeweils unabhängig 2 oder 3 sind;

Q

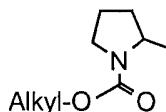


ist;

R⁴ 1 bis 2 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl, oder zwei R⁴-Substituenten an demselben Kohlenstoffatom =O bilden können;

R^5 1 bis 5 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, -CN, Dialkylamino, $-CF_3$, $-OCF_3$, Acetyl, $-NO_2$, Hydroxyalkoxy, Alkoxyalkoxy, Di-alkoxyalkoxy, Alkoxyalkoxyalkoxy, Carboxyalkoxy, Alkoxy carbonylalkoxy, Cycloalkylalkoxy, Dialkylaminoalkoxy, Morpholinyl, Alkyl- SO_2^- , Alkyl- SO_2 -alkoxy, Tetrahydropyranloxy, Alkylcarbonylalkoxy, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbonyloxyalkoxy, $-SO_2NH_2$ oder Phenoxy; oder benachbarte R^5 -Substituenten zusammen $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2CH_2-O-$, $-O-CF_2-O-$ oder $-O-CF_2CF_2-O-$ sind und mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Ring bilden;

R^6 Alkyl, Aryl, R^5 -Aryl, Aralkyl, R^5 -Aralkyl, Heteroaryl, R^5 -Heteroaryl, R^5 -Cycloalkyl, Cycloalkyl, Alkyl- $OC(O)-NH-(C_1-C_6)$ alkyl-, Dialkyl-aminomethyl oder



ist;

R^9 1 bis 2 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Halogen, $-CF_3$ und Alkoxyalkoxy;

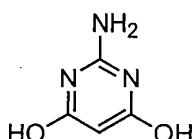
R^{10} 1 bis 5 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, -CN, $-NH_2$, Alkylamino, Dialkylamino, $-CF_3$, $-OCF_3$ und $-S(O)_{0-2}$ alkyl;

R^{12} Wasserstoff oder Alkyl ist, und

R^{13} Alkyl- $C(O)-$ oder Alkyl- SO_2^- ist,

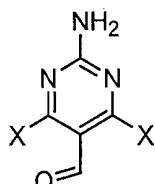
bei dem

a) eine Verbindung der Formel 6:



Formel 6

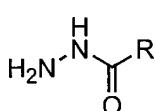
halogeniert und formyliert wird, um eine Verbindung der Formel 5 zu ergeben:



Formel 5

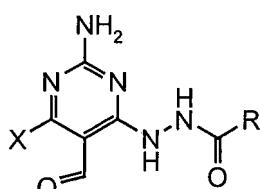
wobei X Halogen ist,

(b) die Verbindung der Formel 5 mit einem Hydrazin der Formel 4:



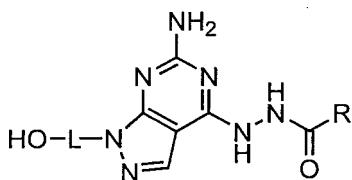
Formel 4

in Gegenwart einer Base gekoppelt wird, um eine Verbindung der Formel 3 zu bilden:



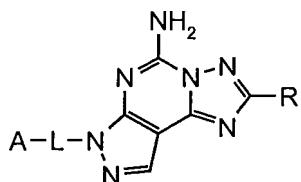
Formel 3

(c) die Verbindung der Formel 3 mit einer Verbindung der Formel HO-L-NHNH₂ umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 2 zu bilden:



Formel 2

(d) die Verbindung der Formel 2 gleichzeitig (1) cyclisiert und (2) halogeniert wird, indem die Verbindung der Formel 2 in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Metallhalogenids oder einer katalytischen Menge eines Halogenidsalzes und eines Dehydratisierungsmittels umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 1 zu bilden:



Formel 1

wobei A Halogen ist,
und

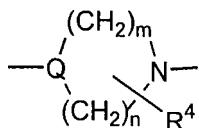
(e) die Verbindung der Formel 7 hergestellt wird, indem die Verbindung der Formel 1 mit einer Verbindung der Formel 8

Z-Y-H

Formel 8

in Gegenwart einer Base gekoppelt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel 7, bei dem
L Ethylen ist;
R R¹-Furanyl, R¹-Thienyl, R¹-Pyridyl, R¹-Pyridyl-N-oxid, R¹-Oxazolyl, R¹⁰-Phenyl, R¹-Pyrrolyl oder Cycloalkenyl
ist;
R¹ Wasserstoff oder Halogen ist; Y



ist, wobei Q



oder



ist;

Z R⁵-Phenyl, R⁵-Heteroaryl, R⁶-C(O)- oder R⁶-SO₂- ist
und
R⁶ R⁵-Phenyl ist.

3. Verfahren nach Anspruch 2, bei dem
R R¹-Furanyl ist;

R¹ Wasserstoff oder Halogen ist;

Q



ist;

m und n jeweils 2 sind;

R⁴ Wasserstoff ist;

Z R⁵-Phenyl ist,

und

R⁵ ein Substituent ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkoxy und Alkoxyalkoxy ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem A Chlor oder Brom ist.

5. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem X in der Verbindung der Formel 5 Cl ist.

6. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die Base von Stufe (b) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Na₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃, NaOH, KOH, K₃PO₄, K₂HPO₄, Na₃PO₄ und Na₂HPO₄.

7. Verfahren nach Anspruch 6, bei dem die Base von Stufe (b) Na₂CO₃ ist.

8. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die Base von Stufe (e) Trialkylamin ist.

9. Verfahren nach Anspruch 8, bei dem die Base von Stufe (e) Diisopropylethylamin ist.

10. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die Verbindung der Formel HO-L-NHNH₂ 2-Hydroxyethylhydrazin ist.

11. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem das Dehydratisierungsmittel von Stufe (d) P₂O₅ oder POCl₃ ist.

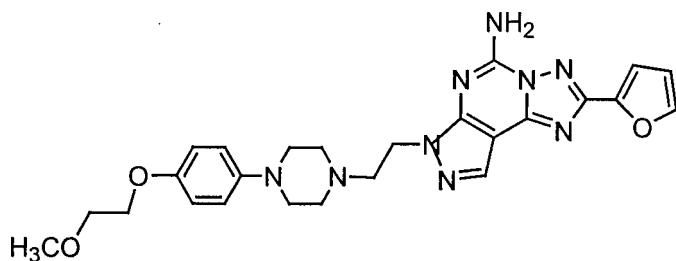
12. Verfahren nach Anspruch 11, bei dem das Dehydratisierungsmittel von Stufe (d) POCl₃ ist und das Metallhalogenid ZnBr₂ ist.

13. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem R R¹-Furanyl ist, R¹ Wasserstoff ist, Z R⁵-Phenyl ist und R⁵ Methoxyethoxy ist.

14. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem das Dehydratisierungsmittel von Stufe (d) P₂O₅ ist.

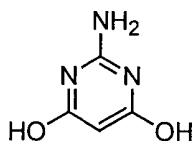
15. Verfahren nach Anspruch 14, bei dem das Halogenidsalz von Stufe (d) NaCl ist.

16. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel 7A



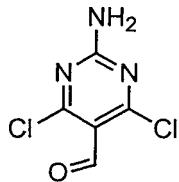
Formel 7A

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon, bei dem
a) eine Verbindung der Formel 6:



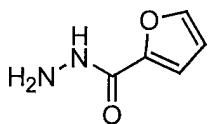
Formel 6

halogeniert und formyliert wird, um eine Verbindung der Formel 5A zu erhalten:



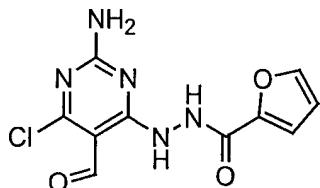
Formel 5A

(b) die Verbindung der Formel 5A mit einem Hydrazin der Formel 4A



Formel 4A

in Gegenwart einer Base gekoppelt wird, um eine Verbindung der Formel 3A zu bilden:



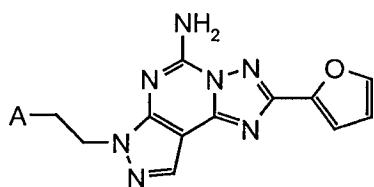
Formel 3A

(c) die Verbindung der Formel 3A mit 2-Hydroxyethylhydrazin umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 2A zu bilden:



Formel 2A

(d) die Verbindung der Formel 2A gleichzeitig (1) cyclisiert und (2) halogeniert wird, indem die Verbindung der Formel 2A in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Metallhalogenids oder einer katalytischen Menge eines Halogenidsalzes und eines Dehydratisierungsmittels umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 1A zu bilden:



Formel 1A

wobei A Halogen ist,
und

(e) die Verbindung der Formel 7A hergestellt wird, indem die Verbindung der Formel 1A mit einer Verbindung der Formel 8A



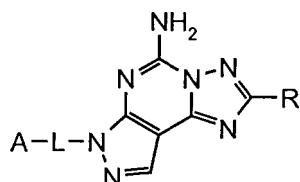
Formel 8A

in Gegenwart einer Base gekoppelt wird.

17. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem das Metallhalogenid ZnBr_2 ist und das Dehydratisierungsmittel POCl_3 ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem das Halogenidsalz NaCl ist und das Dehydratisierungsmittel P_2O_5 ist.

19. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1:



Formel 1

wobei

A Halogen ist;

L Alkylen ist;

R Aryl, Heteroaryl, R^1 -Aryl, R^1 -Heteroaryl oder Cycloalkenyl ist;

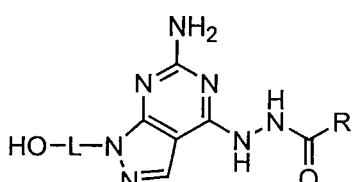
R^1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, $-\text{CF}_3$, Halogen, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl und Alkylsulfonyl;

R^{12} Wasserstoff oder Alkyl ist;

und

R^{13} Alkyl-C(O)- oder Alkyl-SO₂- ist;

bei dem die Verbindung der Formel 2:



Formel 2

gleichzeitig (1) cyclisiert und (2) halogeniert wird, indem die Verbindung der Formel 2 in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Metallhalogenids oder einer katalytischen Menge eines Halogenidsalzes und eines Dehydratisierungsmittels umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 1 zu bilden.

20. Verfahren nach Anspruch 19, bei dem das Dehydratisierungsmittel ein Phosphoroxyhalogenid ist.
21. Verfahren nach Anspruch 19, bei dem das Dehydratisierungsmittel P_2O_5 oder $POCl_3$ ist.
22. Verfahren nach Anspruch 21, bei dem das Dehydratisierungsmittel $POCl_3$ ist.
23. Verfahren nach Anspruch 19, bei dem das Metallhalogenid Zinkhalogenid ist.
24. Verfahren nach Anspruch 23, bei dem das Metallhalogenid $ZnBr_2$ ist.
25. Verfahren nach Anspruch 24, bei dem das Metallhalogenid $ZnBr_2$ ist und das Dehydratisierungsmittel $POCl_3$ ist.
26. Verfahren nach Anspruch 19, bei dem das Halogenidsalz $NaCl$ ist und das Dehydratisierungsmittel P_2O_5 ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen