(19) Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 013 469 T9** 2009.09.24

(12) # Berichtigung der Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 713 791 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 013 469.4**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US2004/041401**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 813 689.9**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2005/066155**
(86) PCT-Anmeldetag: **13.12.2004**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **21.07.2005**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **25.10.2006**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **30.04.2008**
(15) Korrekturinformation:
Berichtigung in Absatz 1-40 der Beschreibung und in Anspruch 1-20
(48) Veröffentlichungstag der Berichtigung: **24.09.2009**

(51) Int Cl.[8]: ***C07D 401/04*** (2006.01)
C07D 213/84 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
530633 P 19.12.2003 US

(73) Patentinhaber:
AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:
derzeit kein Vertreter bestellt

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

(72) Erfinder:
WENSBO, David AstraZeneca, SE-151 85 Södertälje, SE; EDWARDS, Louise, Mississauga, Ontario L5H 3S6, CA; ISAAC, Methvin c/o NPS Allelix Corporatio, Toronto, Ontario M5G 1L8, CA; MCLEOD, Donald A., Salt Lake city, Utah 84121, US; SLASSI, Abdelmalik, Mississauga, Ontario L5M 7J7, CA; XIN, Tao, Woodbridge, Ontario L4H 2B1, CA; STORMANN, Thomas M., Salt Lake City, Utah 84105, US

(54) Bezeichnung: **5-FLUOR- UND CHLOR-PYRIDIN-2-YL-TETRAZOLE ALS LIGANDEN DES METABOTROPEN GLUTAMATREZEPTORS-5**

Die oben angegebenen bibliographischen Daten entsprechen dem aktuellen Stand zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Berichtigung.

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 neue Verbindungen, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten und die Verwendung der Verbindungen bei der Therapie. Die vorliegende Offenbarung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung der Verbindungen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter des Zentralnervensystems (ZNS) von Säugetieren. Glutamat zeigt seine Wirkungen an zentralen Neuronen, indem es an diese bindet und dadurch die Rezeptoren an der Zelloberfläche aktiviert. Diese Rezeptoren wurden auf der Grundlage der strukturellen Merkmale der Rezeptorproteine, die Art und Weise, wie Rezeptoren Signale in die Zelle übertragen, und ihrer pharmakologischen Profile in zwei Hauptklassen, die ionotropen und die metabotropen Glutamatrezeptoren, unterteilt.

[0003] Die metabotropen Glutamatrezeptoren (mGluR) sind an G-Protein gekoppelte Rezeptoren, die nach der Bindung von Glutamat eine Vielfalt von intrazellulären Second-Messenger-Systemen aktivieren. Die Aktivierung von mGluR in intakten Säugetierneuronen führt zu einer oder mehrerer der folgenden Reaktionen: Aktivierung von Phospholipase C; Anstiege bei der Phosphoinositid-(PI)-Hydrolyse; intrazelluläre Calciumfreisetzung; Aktivierung von Phospholipase D; Aktivierung oder Hemmung von Adenylcyclase; Anstiege oder Rückgänge bei der Bildung von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP); Aktivierung von Guanylylcyclase; Anstiege bei der Bildung von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP); Aktivierung von Phospholipase A_2; Anstiege bei der Freisetzung von Arachidonsäure und Anstiege oder Rückgänge bei der Aktivität von spannungs- oder ligandgesteuerten Ionenkanälen. Schoepp et al., Trends Pharmacol. Sci. 14: 13 (1993), Schoepp, Neurochem. Int. 24: 439 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34: 1 (1995), Bordi and Ugolini, Prog. Neurobiol. 59: 55 (1999).

[0004] Acht unterscheidbare mGluR-Subtypen mit den Bezeichnungen mGluR1 bis mGluR8 wurden durch molekulares Klonen identifiziert. Nakanishi, Neuron 13: 1031 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34: 1 (1995), Knopfel et al., J. Med. Chem. 38: 1417 (1995). Rezeptordiversität tritt zudem durch die Expression von alternativ gespleißten Formen bestimmter mGluR-Subtypen auf. Pin et al., PNAS 89: 10331 (1992), Minakami et al., BBRC 199: 1136 (1994), Joly et al., J. Neurosci. 15: 3970 (1995).

[0005] Metabotrope Glutamatrezeptorsubtypen lassen sich auf der Grundlage von Aminosäuresequenzhomologie, den von den Rezeptoren verwendeten Second-Messenger-Systemen und ihren pharmakologischen Eigenschaften in drei Gruppen, Gruppe-I-, Gruppe-II- und Gruppe-III-mGluR, unterteilen. mGluR5 umfasst mGluR1, mGluR5 und deren alternativ gespleißten Varianten. Die Bindung von Agonisten an diese Rezeptoren führt zur Aktivierung von Phospholipase C und der anschließenden Mobilisierung von intrazellulärem Calcium.

Neurologische, psychiatrische und Schmerzstörungen.

[0006] Versuche zur Klärung der physiologischen Rolle von Gruppe-I-mGluR legen nahe, dass die Aktivierung dieser Rezeptoren eine Neuronenerregung auslöst. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Agonisten von Gruppe-I-mGluR nach Applikation an Neuronen im Hippocampus, in der Hirnrinde, im Kleinhirn und im Thalamus sowie in anderen ZNS-Regionen postsynaptische Erregung erzeugen. Hinweise lassen darauf schließen, dass diese Erregung auf eine direkte Aktivierung von postsynaptischen mGluR zurückzuführen ist, es wurde aber auch vorgebracht, dass eine Aktivierung von präsynaptischen mGluR auftritt, was zu einer erhöhten Freisetzung von Neurotransmitter führt. Baskys, Trends Pharmacol. Sci. 15: 92 (1992), Schoepp, Neurochem. Int. 24: 439 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34: 1 (1995), Watkins et al., Trends Pharmacol. Sci. 15: 33 (1994).

[0007] Metabotrope Glutamatrezeptoren wurden mit einer Reihe von normalen Prozessen im Säugetier-ZNS in Verbindung gebracht. Es wurde gezeigt, dass die Aktivierung von mGluR zur Induzierung der Langzeitpotenzierung des Hippocampus und der Langzeitdepression des Kleinhirns erforderlich ist. Bashir et al., Nature 363: 347 (1993), Bortolotto et al., Nature 368: 740 (1994), Aiba et al., Cell 79: 365 (1994), Aiba et al., Cell 79: 377 (1994). Außerdem wurde nachgewiesen, dass die mGluR-Aktivierung bei Nociception und Analgesie eine Rolle spielt. Meller et al., Neuroreport 4: 879 (1993), Bordi and Ugolini, Brain Res. 871: 223 (1999). Außerdem wurde die Vermutung geäußert, dass die mGluR-Aktivierung bei einer Vielfalt von anderen normalen Prozes-

sen, einschließlich Synapsentransmission, Neuronenentwicklung, apoptotischen Neuronentods, synaptischer Plastizität, räumlichen Lernens, Geruchserinnerung, zentraler Steuerung der Herzaktivität, Aufwachen, motorischer Steuerung und Steuerung des Vestibulookularreflexes, eine modulierende Rolle spielt. Nakanishi, Neuron 13: 1031 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34: 1, Knopfel et al., J. Med. Chem. 38: 1417 (1995). Weiterhin wird vermutet, dass metabotrope Glutamatrezeptoren der Gruppe I Rollen in einer Vielfalt von akuten und chronischen pathophysiologischen Prozessen und Störungen spielen, die das ZNS beeinflussen. Hierzu gehörende Schlaganfall, Schädeltrauma, anoxischen und ischämischen Läsionen, Hypoglykämie, Epilepsie, neurodegenerative Störungen, wie Alzheimer-Krankheit, psychiatrische Störungen und Schmerzen. Schoepp et al., Trends Pharmacol. Sci. 14: 13 (1993), Cunningham et al., Life Sci. 54: 135 (1994), Hollman et al., Ann. Rev. Neurosci. 17: 31 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34: 1 (1995), Knopfel et al., J. Med. Chem. 38: 1417 (1995), Spooren et al., Trends Pharmacol. Sci. 22: 331 (2001), Gasparini et al. Curr. Opin. Pharmacol. 2: 43 (2002), Neugebauer Pain 98: 1 (2002). Die Pathologie dieser Zustände ist vermutlich zu einem großen Teil auf eine übermäßige durch Glutamat induzierte Erregung von ZNS-Neuronen zurückzuführen. Da Gruppe-I-mGluR offenbar die durch Glutamat vermittelte Neuronenerregung über postsynaptische Mechanismen erhöhen und die präsynaptische Glutamatfreisetzung verstärken, trägt deren Aktivierung wahrscheinlich zur Pathologie bei. Demgemäß könnten ausgewählte Antagonisten der mGluR5-Rezeptoren bei allen Zuständen nützlich sein, denen eine übermäßige durch Glutamat induzierte Erregung von ZNS-Neuronen zugrunde liegt, insbesondere als neuroprotektive Mittel, Analgetika oder Antikonvulsiva.

[0008] Jüngste Fortschritte bei der Klärung der neurophysiologischen Rollen von metabotropen Glutamatrezeptoren im Allgemeinen und der Gruppe I im Besonderen haben gezeigt, dass diese Rezeptoren vielversprechende Arzneimittelziele bei der Therapie von akuten und chronischen neurologischen und psychiatrischen Störungen sowie akuten und chronischen Schmerzstörungen sind.

Gastrointestinale Störungen

[0009] Der untere Speiseröhren-Schließmuskel (LES) neigt zur zeitweiligen Entspannung. Das führt dazu, dass Flüssigkeit aus dem Magen in die Speiseröhre dringen kann, da die mechanische Barriere in diesen Momenten kurzfristig gesenkt ist, ein Ereignis, dass nachstehend als ”Reflux” bezeichnet wird.

[0010] Die Gastro-Refluxkrankheit (GERD) ist die häufigste Erkrankung des oberen Magen-Darm-Trakts. Die aktuelle pharmazeutische Therapie zielt darauf ab, die Magensäuresekretion zu reduzieren oder die Säure in der Speiseröhre zu neutralisieren. Es wird angenommen, dass der Hauptmechanismus des Refluxes von einem hypotonischen unteren Speiseröhren-Schließmuskel abhängig ist. Allerdings haben beispielsweise Holloway & Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, S. 517–535, gezeigt, dass die meisten Refluxepisoden während vorübergehenden Entspannungen des unteren Speiseröhren-Schließmuskels (TLESR) auftreten, d. h. Entspannungen, die nicht durch Schlucken ausgelöst werden. Es wurde ebenfalls gezeigt, dass die Magensäuresekretion bei Patienten mit GERD in der Regel normal ist.

[0011] Es wird angenommen, dass die neuen Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung bei der Hemmung von vorübergehenden Entspannungen des unteren Speiseröhren-Schließmuskels (TLESR) und somit zur Behandlung der Gastro-Refluxkrankheit (GERD) nützlich sind.

[0012] Der Begriff ”TLESR”, vorübergehende Entspannungen des unteren Speiseröhren-Schließmuskels, wird im Sinne der Erfindung gemäß der Definition in Mittal, R. K., Holloway, R. H., Penagini, R., Blackshaw, L. A., Dent, J., 1995; Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 109, S. 601–610, verwendet.

[0013] Der Begriff ”Reflux” ist im Sinne der Erfindung eine Flüssigkeit aus dem Magen, die in die Speiseröhre dringen kann, da die mechanische Barriere in diesen Momenten kurzfristig gesenkt ist.

[0014] Der Begriff ”GERD”, Gastro-Refluxkrankheit, wird im Sinne der Erfindung gemäß der Definition in van Heerwarden, M. A., Smout A. J. P. M., 2000; Diagnosis of reflux disease. Baillière's Clin. Gastroenterol. 14, S. 759–774, verwendet.

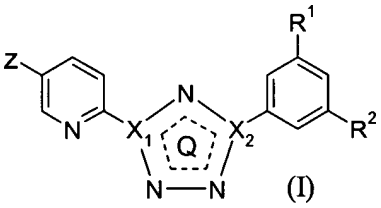
[0015] Aufgrund der physiologischen und pathophysiologischen Bedeutung besteht ein Bedarf für neue, leistungsfähige mGluR-Agonisten und Antagonisten, die gegenüber mGluR-Subtypen, insbesondere dem Subtyp Gruppe-I-Rezeptor, wie dem mGluR5-Rezeptor, eine hohe Selektivität zeigen.

Stand der Technik

[0016] Bei der Bestimmung der Eignung als Arzneimittelprodukt sind viele Eigenschaften einer Verbindung von Bedeutung. Von besonderer Bedeutung sind die Wechselwirkung der Verbindung am Zielprotein und ihr pharmakokinetisches Profil, d. h. ihre Fähigkeit, das Zielprotein in einer Menge und über einen Zeitraum anzugreifen, die bzw. der ausreicht, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen. Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer 5-substituierter Pyridine mit überraschend verbesserten Eigenschaften im Vergleich zu ähnlich substituierten Verbindungen, die, wie bereits offenbart, andere Substituenten in der Position 5 des Pyridinrings tragen. WO 03/077918 und WO 03/029210 beschreiben 2-(5-Tetrazolyl)-5-substituierte Pyridine, die Aktivität am mGluR5-Rezeptor zeigen. Es hat sich herausgestellt, dass der passende 5-Substituent an den Pyridinen beim Vergleich von sowohl Wirksamkeit als auch pharmakokinetischem Profil anhand von Labormessungen zu drastischen Verbesserungen gegenüber anderen Substituenten in derselben Position führt.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0017] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



(I)

worin:
X_1 N ist und X_2 C ist oder X_1 C ist und X_2 N ist;
Z Fluor oder Chlor ist;
R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, -C_{1-6}-Alkylhalogen, -OC_{1-6}-Alkylhalogen, -C_{1-6}-Alkyl, -OC_{0-6}-Alkyl, -C_{1-6}-Alkyl-OR^4, -OC_{2-6}-Alkyl-OR^4, -C_{0-6}-Alkylcyano, -C_{0-6}-Alkyl-NR^4R^5 und -OC_{2-6}-Alkyl-NR^4R^5;
R^4 und R^5 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy und -C_{1-3}-Alkyl;
oder Salze, Solvate oder solvatisierte Salze davon.

[0018] In einem anderen Aspekt der Erfindung wird die Verbindung der Formel I zur Verwendung in der Therapie bereitgestellt, insbesondere bei der Behandlung von Störungen, die über den mGluR5-Rezeptor vermittelt werden, und bei der Behandlung von neurologischen Störungen, psychiatrischen Störungen, gastrointestinalen Störungen und Schmerzstörungen.

[0019] In einem weiteren Aspekt der Erfindung werden pharmazeutische Zusammensetzungen bereitgestellt, die eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung der Formel I zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch unbedenklichen Verdünnungsmitteln, Hilfsmitteln und/oder inerten Trägern umfassen.

[0020] In noch einem anderen Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die die Verbindung der Formel I zur Verwendung bei der Behandlung von Störungen, die über den mGluR5-Rezeptor vermittelt werden, und zur Verwendung bei der Behandlung von neurologischen Störungen, psychiatrischen Störungen, gastrointestinalen Störungen und Schmerzstörungen umfasst.

[0021] In noch einem anderen Aspekt der Offenbarung werden Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I bereitgestellt.

[0022] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung gemäß Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von funktionellen Magen-Darm-Störungen, wie der funktionellen Dyspepsie (FD). Noch ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung gemäß Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Reizkolon (IBS), wie IBS vom Obstipationstyp, IBS vom Diarrhötyp oder IBS vom alternierenden Typ.

[0023] Diese und andere Aspekte der vorliegenden Erfindung sind nachstehend ausführlicher beschrieben.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0024] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von 5-substituierten Pyridinen mit überraschend verbesserten Eigenschaften im Vergleich zu ähnlich substituierten Verbindungen, die andere Substituenten in der Position 5 des Pyridinrings tragen.

[0025] Nachstehend sind die Definitionen bestimmter Begriffe aufgeführt, die in der Beschreibung und den Ansprüchen zur Darlegung der vorliegenden Erfindung verwendet werden

[0026] Um Zweifel zu vermeiden, sei deutlich gemacht, dass die Qualifizierung einer Gruppe in der Beschreibung als "vorstehend definiert", "wie vorstehend definiert" oder "oben definiert" bedeutet, dass die Gruppe die erste auftretende und umfassendste Definition sowie jede einzelne aller nachfolgenden Definitionen der Gruppe umfasst.

[0027] Um Zweifel zu vermeiden, sei deutlich gemacht, dass in dieser Beschreibung "C_{1-6}" eine Kohlenstoffgruppe mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

[0028] Wenn ein tiefgestellter Index die Zahl 0 (Null) ist, zeigt dies an, dass die Gruppe, auf die sich der tiefgestellte Index bezieht, nicht vorhanden ist.

[0029] In dieser Beschreibung umfasst der Begriff "Alkyl", wenn nicht anders angegeben, sowohl geradkettige als auch verzweigtkettige Alkylgruppen und kann, ohne darauf beschränkt zu sein, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, t-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl oder i-Hexyl, t-Hexyl sein. Der Begriff C_{1-3}-Alkyl umfasst 1 bis 3 Kohlenstoffatome und kann Methyl, Ethyl, n-Propyl oder i-Propyl bedeuten.

[0030] In dieser Beschreibung umfasst der Begriff "OC_{0-6}-Alkyl", wenn nicht anders angegeben, sowohl gerade als auch verzweigte Alkoxygruppen. C_{0-3}Alkoxy kann, ohne darauf beschränkt zu sein, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder i-Propoxy bedeuten.

[0031] In dieser Beschreibung können die Begriffe "Halo" und "Halogen", wenn nicht anders angegeben, Fluor, Chlor, Brom oder Iod bedeuten.

[0032] In dieser Beschreibung bedeutet der Begriff "Alkylhalogen", wenn nicht anders angegeben, eine Alkylgruppe wie oben definiert, die mit einem Halogen wie oben definiert substituiert ist. Der Begriff "C_{1-6}-Alkylhalogen" kann, ohne darauf beschränkt zu sein, Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Fluorethyl, Difluorethyl oder Brompropyl umfassen. Der Begriff "OC_{1-6}-Alkylhalogen" kann, ohne darauf beschränkt zu sein, Fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Fluorethoxy oder Difluorethoxy umfassen.

[0033] In einer Ausführungsform der Erfindung ist X_1 N und X_2 ist C oder X_1 ist C und X_2 ist N. Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, worin X_1 C ist und X_2 N ist.

[0034] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung ist X_1 N und X_2 ist C.

[0035] In einer Ausführungsform der Erfindung ist Z Chlor. In einer Ausführungsform der Erfindung ist Z Fluor.

[0036] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung sind R^1 und R^2 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, -C_{1-6}-Alkylhalogen, -OC_{1-6}-Alkylhalogen, -C_{1-6}-Alkyl, -OC_{0-6}-Alkyl, -C_{1-6}-Alkyl-OR^4, -OC_{2-6}-Alkyl-OR^4, -C_{0-6}-Alkylcyano, -C_{0-6}-Alkyl-NR^4R^5 und -OC_{2-6}-Alkyl-NR^4R^5.

[0037] R^4 und R^5 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy und C_{1-3}-Alkyl.

[0038] Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, worin R^1 und R^2 ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, -C_{1-3}-Alkylhalogen, -OC_{1-3}-Alkylhalogen, -C_{1-3}-Alkyl, -OC_{0-3}-Alkyl, -C_{1-3}-Alkyl-OR^4, -OC_{2-4}-Alkyl-OR^4, -C_{0-3}-Alkylcyano und -C_{0-3}-Alkyl-NR^4R^5; und R^4 und R^5 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Methyl und Ethyl.

[0039] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung sind R^1 und R^2 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Iod, Cyano, Methoxymethyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, 2-Metho-

xy-ethoxy, Ethylamino und Amin.

[0040] Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, worin R^1 Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methoxymethyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, 2-Methoxy-ethoxy, Ethylamino oder Amin ist.

[0041] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung ist R^1 Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, 2-Methoxy-ethoxy oder Ethylamino.

[0042] In noch einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist R^1 Chlor, Brom, Iod oder Methoxymethyl.

[0043] In noch einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist R^1 Fluor.

[0044] In einer Ausführungsform der Erfindung ist R^2 Halogen oder C_{0-6}-Alkylcyano.

[0045] Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, worin R^2 Fluor oder Cyano ist.

[0046] Die Erfindung betrifft auch die folgenden Verbindungen;
3-Fluor-5-[5-(5-fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitril,
6-[2-(3-Cyano-5-fluorphenyl)-2H-tetrazol-5-yl]nicotinnitril,
3-[5-(5-Chlorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-fluorbenzonitril,
3-[5-(5-Fluorpyridin-2-yl)-tetrazol-2-yl]-5-methoxymethylbenzonitril,
3-Fluor-5-[2-(5-fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-5-yl]benzonitril,
3-[2-(5-Chlorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-fluorbenzonitril,
3-[5-(5-Fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-(methoxymethyl)benzonitril,
5-Fluor-2-[2-(3-fluor-5-methoxyphenyl)-2H-tetrazol-5-yl]pyridin,
3-[5-(5-Fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-methoxybenzonitril,
3-[5-(5-Fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-(trifluormethoxy)benzonitril,
3-(Difluormethoxy)-5-[5-(5-fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitril,
3-[5-(5-Fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-(2-methoxyethoxy)benzonitril,
3-(Ethylamino)-5-[5-(5-fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitril,
3-Amino-5-[5-(5-fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitril,
3-[5-(5-Fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-iodbenzonitril und
oder Salze, Solvate oder solvatisierte Salze davon.

[0047] Ein geeignetes pharmazeutisch unbedenkliches Salz der erfindungsgemäßen Verbindungen ist beispielsweise ein Säureadditionssalz, beispielsweise eine anorganische oder organische Säure. Ferner ist ein geeignetes pharmazeutisch unbedenkliches Salz der erfindungsgemäßen Verbindungen ein Alkalimetallsalz, ein Erdalkalimetallsalz oder ein Salz mit einer organischen Base.

[0048] Andere pharmazeutisch unbedenkliche Salze und Verfahren zur Herstellung dieser Salze können beispielsweise Remington's Pharmaceutical Sciences (18. Ausgabe, Mack Publishing Co.) 1990, entnommen werden.

[0049] Einige Verbindungen der Formel I können chirale Zentren und/oder geometrische isomere Zentren (E- und Z-Isomere) aufweisen und es ist offensichtlich, dass die Erfindung alle derartigen optischen, diastereoisomeren und geometrischen Isomere umfasst.

[0050] Die Erfindung betrifft auch jede einzelne aller tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.

Pharmazeutische Zusammensetzung

[0051] Gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die als Wirkstoff eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung der Formel I oder Salze, Solvate oder solvatisierte Salze davon zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch unbedenklichen Verdünnungsmitteln, Hilfsmitteln und/oder inerten Trägern umfasst.

[0052] Die Zusammensetzung kann in einer Form vorliegen, die für die orale Verabreichung, beispielsweise als eine Tablette, eine Pille, ein Sirup, ein Pulver, ein Granulat oder eine Kapsel, für die parenterale Injektion (einschließlich intravenös, subkutan, intramuskulär, intravaskulär oder Infusion) als sterile Lösung, Suspension oder Emulsion, für die topische Verabreichung z. B. als eine Salbe, ein Pflaster oder eine Creme oder für die

rektale Verabreichung z. B. als Zäpfchen geeignet ist.

[0053] Im Allgemeinen können die vorstehenden Zusammensetzungen auf herkömmliche Weise unter Verwendung eines oder mehrerer herkömmlicher Hilfsmittel, pharmazeutisch unbedenklicher Verdünnungsmittel und/oder inerter Träger hergestellt werden.

[0054] Geeignete Tagesdosen der Verbindungen der Formel I bei der Behandlung eines Säugetiers, einschließlich eines Menschen, sind etwa 0,01 bis 250 mg/kg Körpergewicht bei peroraler Verabreichung und etwa 0,001 bis 250 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Verabreichung.

[0055] Die typische Tagesdosis der Wirkstoffe schwankt innerhalb eines breiten Spektrums und ist von verschiedenen Faktoren abhängig, wie der einschlägigen Indikation, dem Schweregrad der zu behandelnden Krankheit, dem Verabreichungsweg, dem Alter, Gewicht und Geschlecht des Patienten und der jeweils verwendeten Verbindung und kann von einem Arzt bestimmt werden.

Medizinische Verwendung

[0056] Es hat sich herausgestellt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen, Salze, Solvate oder solvatisierte Salze davon eine hohe Potenz und Selektivität für individuelle metabotrope Glutamatrezeptorsubtypen (mGluR) zeigen. Demgemäß sind die erfindungsgemäßen Verbindungen erwartungsgemäß bei der Behandlung von Zuständen, die mit der exzitatorischen Aktivierung eines mGluR5-Rezeptors verbunden sind, und zur Verhinderung von Neuronenschädigung, die durch exzitatorische Aktivierung eines mGluR5-Rezeptors verursacht wird, nützlich. Die Verbindungen können zur Erzeugung einer hemmenden Wirkung von mGluR5 bei Säugetieren, einschließlich des Menschen, verwendet werden.

[0057] Der mGluR5-Rezeptor ist im zentralen und peripheren Nervensystem und in anderen Geweben in großem Ausmaß exprimiert. Somit ist davon auszugehen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von Störungen, die über den mGluR5-Rezeptor vermittelt werden, wie akuten und chronischen neurologischen und psychiatrischen Störungen, gastrointestinalen Störungen und chronische und akute Schmerzstörungen, gut geeignet sind.

[0058] Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, wie vorstehend definiert, zur Verwendung in der Therapie.

[0059] Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, wie vorstehend definiert, zur Verwendung bei der Behandlung von Störungen, die über den mGluR5-Rezeptor vermittelt werden.

[0060] Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, wie vorstehend definiert, zur Verwendung bei der Behandlung von durch die Alzheimer-Krankheit verursachter seniler Demenz, durch AIDS induzierter Demenz, Morbus Parkinson, amyotrophischer Lateralsklerose, Huntington-Chorea, Migräne, Epilepsie, Schizophrenie, Depression, Angst, akuten Angstzuständen, ophthalmologischen Störungen, wie Retinopathien, diabetischen Retinopathien, Glaukom, auditorischen neuropathischen Störungen, wie Tinnitus, durch Chemotherapie induzierten Neuropathien, nach Herpes auftretender Neuralgie und Trigeminusneuralgie, Toleranz, Abhängigkeit, Syndrom des fragilen X-Chromosoms, Autismus, Intelligenzminderung, Schizophrenie und Down-Syndrom. Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, wie vorstehend definiert, zur Verwendung bei der Behandlung von Schmerzen in Verbindung mit Migräne, Entzündungsschmerzen, neuropathischen Schmerzstörungen, wie diabetischen Neuropathien, Arthritis und rheumatoiden Erkrankungen, Lendenschmerzen, postoperativen Schmerzen und Schmerzen, die mit verschiedenen Zuständen verbunden sind, einschließlich Angina, Nieren- oder Gallenkolik, Menstruation, Migräne und Gicht. Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, wie vorstehend definiert, zur Verwendung bei der Behandlung von Schlaganfall, Schädeltrauma, anoxischen und ischämischen Läsionen, Hypoglykämie, Herz-Kreislaufkrankheiten und Epilepsie.

[0061] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Verbindung der Formel I, wie vorstehend definiert, zur Verwendung bei der Behandlung von Störungen, die über den mGluR5-Rezeptor vermittelt werden, und jeder beliebigen vorstehend aufgeführten Störung.

[0062] Eine Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung der Formel I bei der Behandlung von gastrointestinalen Störungen.

[0063] Eine andere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung nach Formel I

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung der vorübergehenden Entspannung des unteren Speiseröhren-Schließmuskels, zur Behandlung von GERD, zur Prävention von Reflux, zur Behandlung von Regurgitation, zur Behandlung von Asthma, zur Behandlung von Laryngitis, zur Behandlung von Lungenkrankheiten und zur Behandlung von Gedeihstörungen.

[0064] Die Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Behandlung von Störungen, die über den mGluR5-Rezeptor vermittelt werden, und jeder beliebigen vorstehend aufgeführten Störung bei einem Patienten, der an dieser Störung leidet oder bei dem das Risiko einer solchen Störung existiert, bereit, das die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I, wie vorstehend definiert, an den Patienten umfasst.

[0065] Die für eine therapeutische oder präventive Behandlung einer bestimmten Störung erforderliche Dosis schwankt zwangsläufig in Abhängigkeit von dem behandelten Wirt, dem Verabreichungsweg und dem Schweregrad der zu behandelnden Krankheit.

[0066] Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfassen die Begriffe ”Therapie” und ”Behandlung” Prävention und/oder Prophylaxe, sofern keine spezifischen gegenteiligen Angaben vorliegen. Die Begriffe ”therapeutische” und ”therapeutisch” sollten entsprechend ausgelegt werden.

[0067] In dieser Beschreibung bedeuten die Begriffe ”Antagonist” und ”Inhibitor” eine Verbindung, die die Signalwege, die zur Erzeugung einer Reaktion durch den Liganden führen, auf beliebige Weise ganz oder teilweise blockieren.

[0068] Der Begriff ”Störung” bedeutet, sofern nicht anders angegeben, jeden beliebigen Zustand und jede beliebige Störung, die mit der Aktivität von metabotropen Glutamatrezeptoren verbunden ist.

Nicht medizinische Verwendung

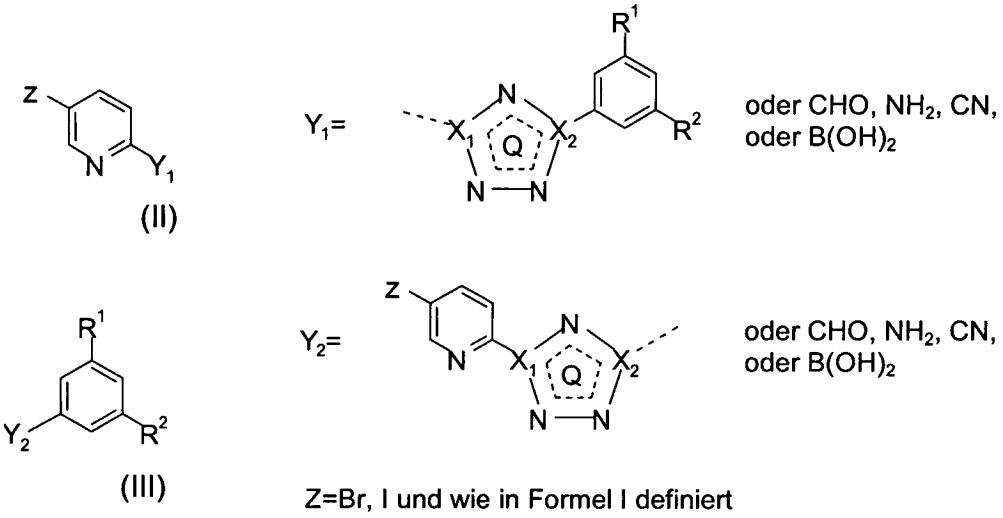
[0069] Neben der Verwendung in therapeutischen Arzneimitteln sind die Verbindungen der Formel I oder Salze, Solvate oder solvatisierte Salze davon auch als pharmakologische Instrumente zur Entwicklung und Standardisierung von In-vitro- und In-vivo-Testsystemen zur Beurteilung der Wirkungen von Inhibitoren einer mit mGluR verbundenen Aktivität bei Versuchstieren, wie Katzen, Hunden, Kaninchen, Affen, Ratten und Mäusen, als Teil der Suche nach neuen therapeutischen Mitteln nützlich.

Methoden der Herstellung

[0070] Ein anderer Aspekt der vorliegenden Erfindung stellt Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I oder Salzen, Solvaten oder solvatisierten Salzen davon bereit. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen sind hier beschrieben. Es ist offensichtlich, dass, sofern zweckmäßig, in der gesamten folgenden Beschreibung derartiger Verfahren geeignete Schutzgruppen auf eine Art und Weise, die für einen Fachmann der organischen Synthese ohne weiteres offensichtlich ist, in den verschiedenen Reaktionsteilnehmern und Zwischenprodukten eingeführt und anschließend wieder entfernt werden können. Herkömmliche Verfahren zur Verwendung derartiger Schutzgruppen sowie Beispiele geeigneter Schutzgruppen sind beispielsweise in ”Protective Groups in Organic Synthesis”, T. W. Green, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, New York (1999), beschrieben. Es ist ebenfalls offensichtlich, dass eine Transformation einer Gruppe oder eines Substituenten in eine andere Gruppe oder einen anderen Substituenten mittels chemischer Manipulation an jedem beliebigen Zwischenprodukt oder Endprodukt des Synthesewegs bis zum Endprodukt durchgeführt werden kann, wobei die mögliche Art der Transformation nur durch die inhärente Unverträglichkeit anderer funktioneller Gruppen des Moleküls im fraglichen Stadium mit den bei der Transformation verwendeten Bedingungen oder Reagenzien beschränkt ist. Derartige inhärente Unverträglichkeiten und Möglichkeiten, diese mittels Durchführung passender Transformationen und Syntheseschritte in einer geeigneten Reihenfolge zu umgehen, sind für einen Fachmann der organischen Synthese ohne weiteres offensichtlich. Beispiele für Transformationen sind nachstehend angeführt und es ist offensichtlich, dass die beschriebenen Transformationen nicht nur auf die generischen Gruppen oder Substituenten beschränkt sind, anhand der die Transformationen beispielhaft dargestellt sind. Verweise auf und Beschreibungen von anderen geeigneten Transformationen sind ”Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations” R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989), zu entnehmen. Verweise auf und Beschreibungen von anderen geeigneten Reaktionen sind in Lehrbüchern für organische Chemie beschrieben, beispielsweise ”Advanced Organic Chemistry”, March, 4. Ausgabe, McGraw Hill (1992), oder ”Organic Synthesis”, Smith, McGraw Hill (1994). Zu Techniken zur Reinigung von Zwischenprodukten und Endprodukten gehören beispielsweise normale und Umkehrphasenchromatografie auf Säulen oder Drehscheiben, Umkristallisation, Destillation und Flüssigkeits-Flüssigkeits-

oder Feststoff-Flüssigkeit-Extraktion, was für den Fachmann ohne weiteres offensichtlich ist. Die Definitionen von Substituenten und Gruppen sind wie in Formel I, sofern keine andere Definition gegeben ist. Die Begriffe "Raumtemperatur" und "Umgebungstemperatur" bedeuten, sofern nicht anders angegeben, eine Temperatur zwischen 16 und 25°C.

[0071] Verbindungen der Formel II und III sind entweder als Zwischenprodukte bei der Herstellung der Verbindungen der Formel I nützlich oder können Verbindungen der Formel I darstellen (Schema 1).



Schema 1

[0072] Verbindungen der Formel II und III sind entweder im Handel erhältlich oder können entweder aus im Handel erhältlichen oder in der Literatur beschriebenen Verbindungen hergestellt werden. Verbindungen, in denen ein oder mehrere Z, Y_1, Y_2, R^1 oder R^2 nicht mit den Definitionen für Formel II und III übereinstimmen, können beispielsweise zur Herstellung von Verbindungen der Formel II oder III mittels Transformation oder Einführung von Substituenten oder Gruppen verwendet werden.

[0073] Beispiele sind nachstehend beschrieben.

1) Herstellung von Verbindungen der Formel II oder III, worin Y_1 bzw. Y_2 CHO ist.

1a) Aus den entsprechenden Nitrilen durch Reduktion unter Verwendung von beispielsweise DIBAL in Methylenchlorid oder Toluol bei –78 bis 0°C oder $SnCl_2$ unter wässrigen sauren Bedingungen.

1b) Aus den entsprechenden Bromiden oder Iodiden durch unter Palladium katalysierte Carbonylierung unter Verwendung von beispielsweise $Pd(PPh_3)_4$ als Katalysator unter 1–10 atm CO in Gegenwart von stöchiometrischen Mengen von beispielsweise Ph_3SnH in THF oder Toluol bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis 150°C (J. Am. Chem. Soc. 1983, 7175–7176).

Ersatzweise aus den entsprechenden Chloriden, Bromiden oder Iodiden durch zunächst Umwandlung in einen lithiumorganischen at-Komplex oder ein Grignard-Reagens durch Behandlung mit beispielsweise n-BuLi, n-Bu_3MgLi oder Mg und anschließendem Abfangen mit DMF oder einer anderen Formylierungsverbindung (Tetrahedron Letters 2000, 4335–4338, oder J. Org. Chem. 2001, 6775–6786).

1c) Durch elektrophile aromatische Formylierung des entsprechenden Benzolderivats, worin Y_2 H ist, unter Verwendung von beispielsweise $POCl_3$ und DMF, oder $CHCl_2OCH_3$ und $TiCl_4$, als Formylierungsreagenzien.

1d) Aus den entsprechenden Methylderivaten durch die Oxidation unter Verwendung von Cr(VI)-Verbindungen, wie CrO_3 in HOAc, oder anderen geeigneten Oxidationsmitteln.

2) Herstellung von Verbindungen der Formel II oder III, worin Y_1 bzw. Y_2 NH_2 ist.

2a) Durch Reduktion der entsprechenden Nitroderivate durch Hydrieren bei 1–10 atm H_2 in Gegenwart eines Katalysators, wie Pd auf Kohlenstoff, PtO_2 oder Raney-Ni, oder durch Behandlung mit Reduktionsmitteln, wie Fe-Pulver, in Mischungen von MeOH und wässrigem NH_4Cl oder $SnCl_2$ in wässrigem HCl.

2b) Aus den entsprechenden Carbonsäuren über eine Curtius-Umlagerung, die durch die Behandlung mit $N_3PO(OPh)_2$ und Triethylamin in siedendem t-BuOH eingeleitet wird, gefolgt vom sauren Entfernen der BOC-Gruppe vom gebildeten N-BOC-Amin unter Verwendung von beispielsweise HCl in EtOAc.

2c) Aus den entsprechenden Chloriden, Bromiden, Iodiden oder Triflaten durch unter Palladium katalysierte Aminierung unter Verwendung von Benzophenonimin als ein maskiertes Ammoniumäquivalent. Als Katalysatoren werden geeignete Palladiumquellen, wie $Pd(OAc)_2$, $Pd(dba)_2$ oder $Pd_2(dba)_3$, zusammen mit als Liganden dienenden Zusätzen, wie BINAP, DPPF oder 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid, in

Kombination mit stöchiometrischen Mengen von Basen, wie Cs_2CO_3 oder t-BuONa, in Lösungsmitteln, wie THF, Toluol oder Dioxan, bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis 120°C verwendet (Tetrahedron Letters 1997, 6367–6370; J. Org. Chem. 2001, 7729–7737, oder J. Org. Chem. 2001, 6775–6786). Das gebildete Imin wird beispielsweise durch Säurehydrolyse oder Hydrogenolyse zur Freisetzung des Amins gespalten.

3) Herstellung von Verbindungen der Formel II oder III, worin Z, R^1 oder R^2 oder Y_1 bzw. Y_2 CN ist.

3a) Aus den entsprechenden Chloriden, Bromiden, Iodiden mittels Verlagerung unter Verwendung verschiedener Cyanidquellen, wie CuCN oder KCN, in Lösungsmitteln, wie Pyridin oder DMF, bei Temperaturen von Raumtemperatur bis 200°C, oder über Protokolle mit Palladiumkatalysator unter Verwendung von katalytischen Mengen von beispielsweise $Pd(PPh_3)_4$ zusammen mit stöchiometrischen Mengen von beispielsweise $Zn(CN)_2$ oder NaCN mit zugesetzten katalytischen Mengen von CuI in Lösungsmitteln, wie DMF, Acetonitril oder Propionitril, mit herkömmlichem Erwärmen bei einer Temperatur von 50 bis 150°C oder mittels Mikrowellenbestrahlung bei einer Temperatur von 100 bis 200°C (J. Org. Chem. 1998, 8224–8228, oder J. Org. Chem. 2000, 7984–7989).

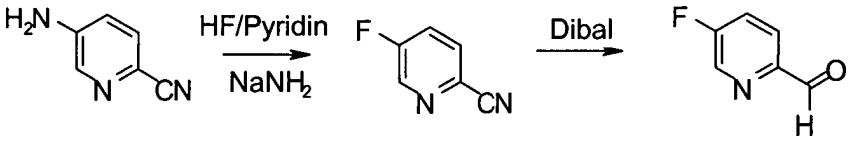
3b) Aus den entsprechenden Aminen über Diazotierung unter Verwendung von beispielsweise HNO_2 oder Alkylnitriten, wie t-Butylnitrit, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Wasser, Alkoholen oder Acetonitril, gefolgt von Umsetzen mit wässrigen Mischungen von CuCN und KCN bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis 100°C.

3c) Aus den entsprechenden Aldehyden über die Bildung des Oxims mittels Kondensation mit Hydroxylamin, gefolgt von Dehydratisierung unter Verwendung von beispielsweise Ac_2O.

4) Herstellung von Verbindungen der Formel II oder III, worin Z, R^1 oder R^2 oder Y_1 bzw. Y_2 F ist.

4a) Aus der entsprechenden Chlorid-, Bromid-, Iodid- oder Nitroverbindung mittels Verlagerung mit nukleophilen Fluoriden, wie Lithiumfluorid, Tetrabutylammoniumfluorid oder Tetramethylammoniumhydrogendifluorid, in beispielsweise DMF, DMA oder dergleichen als Lösungsmittel bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis 150°C.

4b) Aus dem entsprechenden Amin mittels der Schiemann-Reaktion, z. B. über Diazotieren zum entsprechenden Diazoniumfluorborat, gefolgt von thermischer Zersetzung bei einer Temperatur von 30 bis 150°C. Es hat sich herausgestellt, dass die Bedingungen der Schiemann-Reaktion bei Verbindungen der Formel II, worin Y_1 CN ist, nicht wirksam sind. Für derartige Verbindungen wurde ein Ersatzverfahren entwickelt, in dem 70% HF-Pyridin zur Erzeugung der Diazoniumspezies verwendet werden, gefolgt von Zersetzung in situ bei erhöhten Temperaturen, beispielsweise 80°C. Dieses Verfahren wurde zur Erzeugung der gewünschten Verbindung der Formel II verwendet, worin Z F ist und Y_1 CN ist, die mit Reduktion zum Aldehyd, wie vorstehend in Abschnitt 1a) beschrieben, mit anschließender Umwandlung in das Hydrazon und Ringbildung am Diazoniumsalz zur Bildung von Verbindungen nach Formel I als Schlüsselzwischenprodukt verwendet wurde. Dieses Verfahren ergibt eine hohe Ausbeute (> 90%) und ein reines Produkt ohne Chromatografie. Das gebildete Zwischenprodukt ist sehr vielseitig und kann zur Herstellung zahlreicher gewünschter Endprodukte verwendet werden.



Schema 2

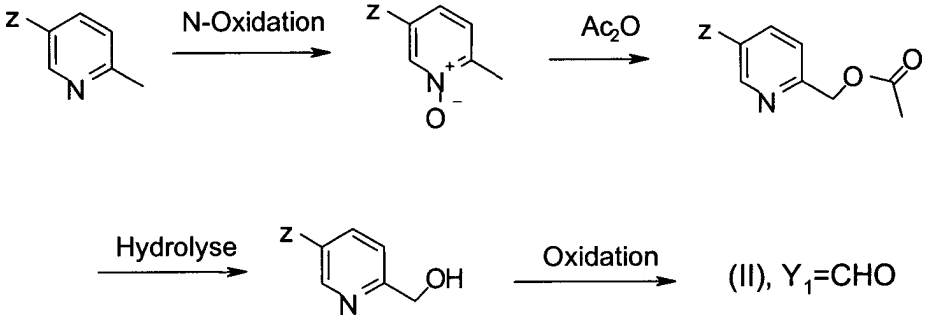
5) Herstellung von Verbindungen der Formel II oder III, worin Y_1 bzw. Y_2 $B(OH)_2$ ist.

5a) Aus den entsprechenden Chloriden, Bromiden, Iodiden oder Triflaten durch mit Palladium katalysierte Kupplung mit im Handel erhältlichem Bis(pinacolat)diboran unter Verwendung von beispielsweise $PdCl_2$(DPPF) oder $Pd(dba)_2$ mit zugesetztem Tricyclohexylphosphin als Katalysator zusammen mit stöchiometrischen Mengen von KOAc in Lösungsmitteln, wie DMSO, DMF, DMA oder Dioxan, bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis 150°C gefolgt von saurer Hydrolyse (Tetrahedron 2001, 9813–9816).

5b) Aus den entsprechenden Chloriden, Bromiden oder Iodiden durch zunächst Umwandlung in einen lithiumorganischen at-Komplex oder ein Grignard-Reagens durch Behandlung mit beispielsweise n-BuLi, n-Bu_3MgLi oder Mg, gefolgt von Abfangen mit beispielsweise Triisopropylborat oder dergleichen und anschließender saurer Hydrolyse.

[0074] Verbindungen der Formel II, worin Y_1 CHO ist, können beispielsweise auch gemäß dem Verfahren von beispielsweise French et al. (J. Med. Chem. 1970, 1124–1130) durch zunächst N-Oxidation des Pyridins unter Verwendung von beispielsweise AcOOH oder m-CPBA als Oxidationsmittel bei einer Temperatur von 0°C bis Raumtemperatur in beispielsweise Chloroform oder Methylenchlorid als Lösungsmittel, gefolgt von Umlage-

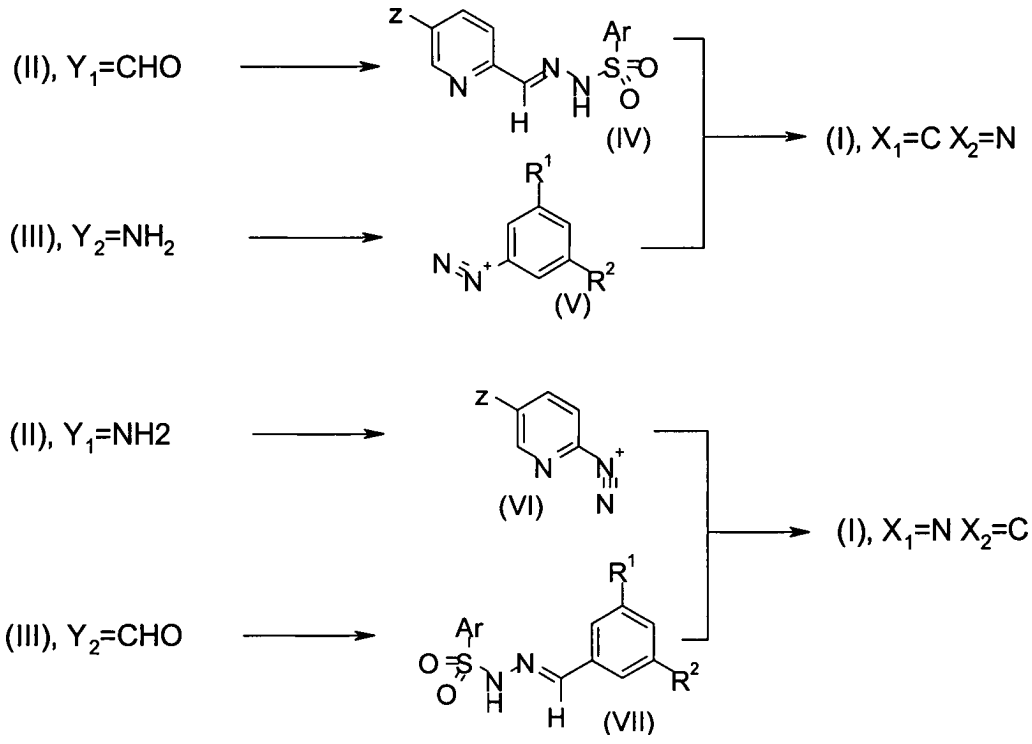
rung des Pyridin-N-oxids in Ac_2O als Lösungsmittel bei einer Temperatur von 80 bis 120°C und saurer oder basischer Hydrolyse des gebildeten 2-Pyridylmethanolacetats unter Bildung des entsprechenden 2-Pyridylmethanolderivats, das dann mit beispielsweise aktiviertem MnO_2 in Chloroform oder ähnlichen Lösungsmitteln bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis 80°C oxidiert wird, (Schema 3) aus den entsprechenden Methylverbindungen hergestellt werden.



Schema 3

[0075] Verbindungen der Formel I können durch Umsetzen von Arylsulfonylhydraziden der Formel IV oder VII mit Diazoniumverbindungen der Formel V bzw. VI in beispielsweise Pyridin, Alkoholen oder DMF als Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0 bis 100°C, wie in Schema 4 beschrieben, hergestellt werden (Helv. Chim. Acta 1985, 1283–1300, WO 03/029210 und WO 03/077918). Diazoniumverbindungen werden aus den entsprechenden Aminen mit beispielsweise HNO_2 oder Alkylnitriten, wie t-Butylnitrit, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Wasser, Alkoholen oder Acetonitril, hergestellt. Die so gebildeten Diazoniumsalze können in situ verwendet werden oder können als Tetrafluorboratsalz ausgefällt werden, wenn in HBF_4 als Säure und Fluorquelle verwendet wird.

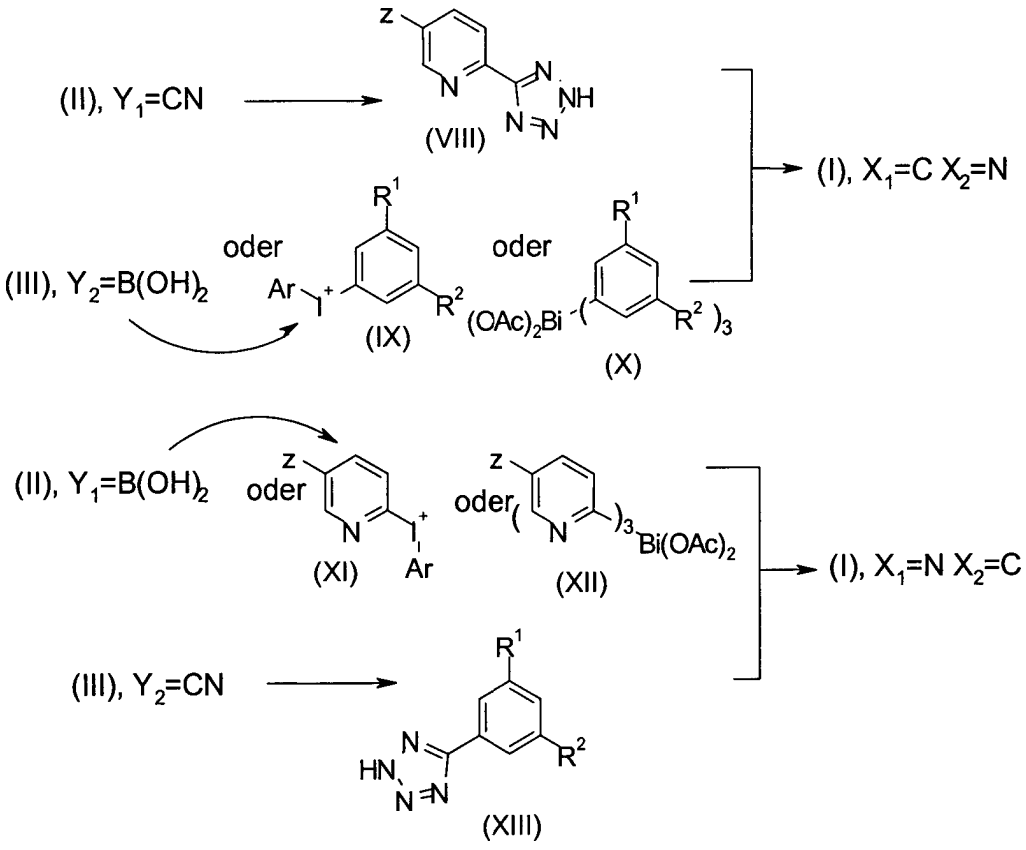
[0076] Arylsulfonylhydrazide, wie p-Tolylsulfonylhydrazide, werden durch Kondensation von Aldehyden der Formel II oder III (Y_1 bzw. Y_2 ist CHO) und Arylsulfonylhydrazinen in beispielsweise Methanol, Ethanol, DMF oder Dialkylethern bei einer Temperatur von 0 bis 100°C, ersatzweise ohne Lösungsmittel mit Mikrowellenbestrahlung, hergestellt (J. Med. Chem. 1980, 631–634, und Monatshefte für Chemie 2001, 403–406).



Schema 4

[0077] Verbindungen der Formel I können auch wie in Schema 5 beschrieben mittels durch Übergangsmetalle vermittelte N2-Arylierung von Tetrazolen der Formel VIII und IX unter Verwendung von beispielsweise Bor-

säuren der Formel II und III (Y_1 bzw. Y_2 ist $B(OH)_2$) oder den entsprechenden Iodoniumsalzen der Formel IX und XI oder den entsprechenden Triarylbismutdiacetaten der Formel X und XII als Aryliermittel, (Tetrahedron Letters 2002, 6221–6223, und Tetrahedron Letters 1998, 2941–2944, und Tetrahedron Lett 1999, 2747–2748) hergestellt werden. Mit Borsäuren werden stöchiometrische Mengen von Cu(II)acetat und Pyridin in Lösungsmitteln, wie Methylenchlorid, DMF, Dioxan oder THF, bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis 100°C verwendet. Mit Iodoniumsalzen werden katalytische Mengen von Pd(II)-Verbindungen, wie $Pd(dba)_2$ oder $Pd(OAc)_2$, zusammen mit katalytischen Mengen von Cu(II)-Carboxylaten, wie Cu(II)-Phenylcyclopropylcarboxylat, und zweizähnigen Liganden, wie BINAP oder DPPF, in Lösungsmitteln, wie t-BuOH, bei einer Temperatur von 50 bis 100°C verwendet. Mit Triarylbismutdiacetaten können katalytische Mengen von Cu(II)acetat in der Gegenwart von N,N,N',N'-Tetramethylguanidin in einem geeigneten Lösungsmittel, wie THF, unter Erwärmen auf eine Temperatur 40–60°C verwendet werden. Iodoniumsalze der Formel IX und XI können beispielsweise durch Behandeln mit aromatischen Verbindungen, die mit hypervalentem Iod substituiert sind, wie Hydroxyl(tosyloxy)iodbenzol oder $PhI(OAc)_2x2TfOH$, in Dichlormethan oder dergleichen aus den entsprechenden Borsäuren der Formel II und III (Y_1 bzw. Y_2 ist $B(OH)_2$) erhalten werden (Tetrahedron Letters 2000, 5393–5396). Triarylbismutdiacetate sind ohne weiteres aus Arylmagnesiumbromiden mit Bismuttrichlorid in einem geeigneten Lösungsmittel, wie THF auf Rückflusstemperatur, unter Bildung von Triarylbismutan, das dann unter Verwendung eines Oxidationsmittels, wie Natriumperborat in Essigsäure, zum Diacetat oxidiert wird, erhältlich. (Synth. Commun. 1996, 4569–75). Die Tetrazole der Formel VIII und XIII werden beispielsweise aus den jeweiligen Nitrilen der Formel II und III (Y_1 bzw. Y_2 ist CN) durch Behandeln mit einem Azid, wie NaN_3, LiN_3, Trialkylylzinnazid oder Trimethylsilylazid, vorzugsweise mit einem Katalysator, wie Dibutylzinnoxid oder $ZnBr_2$, in Lösungsmitteln, wie DMF, Wasser oder Toluol, einer Temperatur von 80 bis 200°C unter herkömmlichem Erwärmen oder Mikrowellenbestrahlung erhalten (J. Org. Chem. 2001, 7945–7950; J. Org. Chem. 2000, 7984–7989, oder J. Org. Chem. 1993, 4139–4141).



Schema 5

Beispiele

[0078] Die Erfindung wird anschließend durch die folgenden, nicht begrenzenden Beispiele erläutert.

Allgemeine Verfahren

[0079] Alle Ausgangsmaterialien sind im Handel erhältlich oder bereits in der Literatur beschrieben.

[0080] Die ^{1}H- und die ^{13}C NMR-Spektren wurden, sofern nicht anders angegeben, unter Verwendung von TMS oder dem Signal des Lösungsmittelrückstands als Referenz in deuteriummarkiertem Chloroform als Lösungsmittel entweder mit einem Spektrometer Bruker 300, Bruker DPX400 oder Varian +400 aufgenommen, die für ^{1}H NMR mit 300, 400 bzw. 400 MHz betrieben wurden. Alle angegebenen chemischen Verschiebungen sind in ppm auf der Delta-Skala und die Feinaufspaltung der Signale entspricht den Aufzeichnungen (s: Singulett, br s: breites Singulett, d: Dublett, t: Triplett, q: Quartett, m: Multiplett).

[0081] Trennungen mittels analytischer Inline-Flüssigkeitschromatografie mit anschließenden Massenspektralnachweisen wurde auf einem LCMS von Waters durchgeführt, der aus einem Alliance 2795 (LC) und einem Einfach-Quadrupolmassenspektrometer ZQ bestand. Der Massenspektrometer war mit einer Elektrosprayionenquelle ausgestattet, die in einem positiven und/oder negativen Ionenmodus betrieben wurde. Die Ionensprayspannung betrug ±3 kV und der Massenspektrometer wurde für m/z 100–700 mit einer Abtastzeit von 0,8 s gescannt. Auf die Säule, X-Terra MS, Waters, C8, 2,1 × 50 mm, 3,5 µm, wurde ein linearer Gradient von 5% bis 100% Acetonitril in 10 mM Ammoniumacetat (aq.) oder in 0,1% TFA (aq.) aufgebracht.

[0082] Die präparative Umkehrphasenchromatografie wurde auf einem autopräparativen HPLC von Gilson mit einem Diodenarraydetektor unter Verwendung einer Säule XTerra MS C8, 19 × 300 mm, 7 µm, durchgeführt.

[0083] Die durch MS ausgelöste präparative Umkehrphasenchromatografie wurde auf einem Autoreinigungssystem LC-MS von Waters mit einem Diodenarraydetektor und einem Massendetektor ZQ unter Verwendung einer Säule XTerra MS C8, 19 × 100 mm, 5 µm, durchgeführt.

[0084] Die Reinigung mittels Chromatotron wurde auf rotierenden mit Kieselgel/Gips (Merck, 60 PF-254 mit Calciumsulfat) beschichteten Glasplatten, wobei die Beschichtungsschicht eine Dicke von 1, 2 oder 4 mm aufwies, unter Verwendung eines Chromatrons TC Research 7924T durchgeführt.

[0085] Die Reinigung von Produkten wurde unter Verwendung von Extraktionssäulen Chem Elut Extraction Columns (Varian, Kat. Nr. 1219-8002), den Säulen Mega BE-SI (Bond Elut Silica) SPE (Varian, Kat. Nr. 12256018; 12256026; 12256034) oder mittels Flashchromatografie in mit Siliciumdioxid gefüllten Glassäulen durchgeführt.

[0086] Erwärmung mit Mikrowellen wurde in einem Smith Synthesizer Einmoden-Mikrowellenresonator durchgeführt, der eine kontinuierliche Bestrahlung von 2450 MHz erzeugte (Personal Chemistry AB, Uppsala, Schweden).

Beispiel 1: 3-Fluor-5-[5-(5-fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitril

[0087] Aus 3-Amino-5-fluorbenzonitril (0,10 g) in Ethanol (2 ml), Natriumnitrit (0,06 g) in Wasser (1 ml) und 10% wässriger HCl-Lösung (2 ml) wurde bei 5°C eine Diazoniumchloridlösung hergestellt. Diese Lösung wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten unter Rühren, sodass die Temperatur unter 5°C blieb, einer Lösung aus N'-[(1E)-(5-Fluorpyridin-2-yl)methylen]-4-methylbenzolsulfonhydrazid (0,15 g) in Pyridin (5 ml) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 2 h lang gerührt, anschließend eingeengt und die gebildeten Produkte wurden in CH_2Cl_2 (100 ml) und Wasser (50 ml) getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser (50 ml) und Salzwasser (50 ml) gewaschen, dann getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde aus EtOAc umkristallisiert, was 40 mg der Titelverbindung als gelben Feststoff ergab.
^{1}H NMR: 7,56 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,73 (m, 1H).

3-Amino-5-fluorbenzonitril

[0088] Einer Aufschlämmung aus 3-Fluor-5-nitro-benzonitril (J. Antibiot. 1994, 1456–1465) (0,20 g) in 2-Propanol (4 ml) und konz. aq. HCl (2 ml) wurde Zinn(II)chloriddihydrat (1,1 g) zugesetzt. Die Mischung wurde 1 h lang am Rückflusskocher gekocht, anschließend abgekühlt und eingeengt. Der Rückstand wurde in Wasser suspendiert und mit 1 N NaOH-Lösung alkalisch gemacht. Das Produkt wurde in CH_2Cl_2 (125 ml) aufgenommen, mit Salzwasser (50 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt, was 0,16 g der Titelverbindung als weißen Feststoff ergab.

^{1}H NMR: 4,03 (br s, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,71-6,75 (2H).

N'-[(1E)-(5-Fluorpyridin-2-yl)methylen]-4-methylbenzolsulfonhydrazid

[0089] 5-Fluorpyridin-2-carbaldehyd (0,18 g) wurde einer Ethanollösung (10 ml) von p-Toluolsulfonylhydrazid (0,26 g) zugesetzt. Es wurde eine katalytische Menge Essigsäure zugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur 1,5 h lang gerührt, dann auf 0°C abgekühlt und filtriert. Der Niederschlag wurde unter Hochvakuum getrocknet, was 0,23 g der Titelverbindung als weißen Feststoff ergab.
^{1}H NMR: 2,44 (s, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,17 (br s, 1H), 8,41 (m, 1H).

5-Fluorpyridin-2-carbaldehyd, S. 3600-35

[0090] DIBAL (1 M Toluollösung, 8,2 ml, 8,2 mmol) wurde einer kalten (–78°C) Lösung aus 5-Fluorpyridin-2-carbonitril (1,0 g, 8,2 mmol) in CH_2Cl_2 (50 ml) zugesetzt und die gebildete Mischung wurde 3 h lang bei –78°C gerührt, wobei nach 0,5 und 1 h zusätzlich 0,25 Äquivalente DIBAL zugesetzt wurden. Die Reaktion wurde mit 1 N HCl (20 ml) abgebrochen und 2,5 h lang gerührt. Die wässrige Phase wurde mit festem $NaHCO_3$ alkalisch gemacht und das Produkt mit CH_2Cl_2 extrahiert. (Es bildete sich eine Emulsion, die eine Filtration verlangte, ehe die Extraktion durchgeführt werden konnte.) Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzwasser gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4) und filtriert. Die Reinigung erfolgte mittels Flashsäulenchromatografie über Silicagel unter Eluieren mit 2% EtOAc/Hexanen, was das Produkt (200 mg, 20%, farbloser Feststoff, der knapp über Raumtemperatur schmilzt und unter Hochvakuum flüchtig war, was zu einer niedrigeren Ausbeute als erwartet führte) ergab. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7,59 (ddd, J = 8, 2, 1 Hz, 1H), 8,04 (ddd, J = 8, 5, 0,5 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2 Hz, 1H), 10,00 (scheinbares dd, J = 1, 1 Hz, 1H). Ersatzweise kann diese Verbindung mittels des Verfahrens hergestellt werden, das in J. Med Chem. 1970, 1124–1130, beschrieben ist.

5-Fluorpyridin-2-carbonitril

[0091] Natriumnitrit (8,7 g, 126 mmol) wurde portionsweise einer mit Salz und Eis gekühlten Lösung aus 5-Aminopyridin-2-carbonitril (10,03 g, 84,2 mmol) in 70% Fluorwasserstoff-Pyridin (Aldrich, 100 g, 3,5 mol HF) zugesetzt (Hinweis: die Reaktion wurde in der gelieferten Flasche durchgeführt). Die gebildete dunkelrote Lösung wurde 45 min lang im Eis-Salz-Bad gerührt, das Bad wurde dann entfernt und die Mischung 30 min lang bei Umgebungstemperatur gerührt und anschließend 1,5 h lang auf 80°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde durch Gießen auf eine Eis/Wasser-Mischung (~400 g) in einem Scheidetrichter abgeschreckt und mit Dichlormethan (6 × 150 ml) extrahiert, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und das Lösungsmittel in vacuo abgedampft. Das Rohprodukt (10,08 g, 98%, oranger Feststoff) hatte ohne weitere Reinigung eine ausreichende Reinheit für die Verwendung. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 8,61 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,58 (m, 1H). GC-MS M + 122.

Beispiel 2: 3-[5-(5-Chlorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-fluorbenzonitril

[0092] Die Titelverbindung wurde analog zu 3-Fluor-5-[5-(5-fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitril aus 3-Amino-5-fluorbenzonitril (0,14 g) und N'-[(1E)-(5-Chlorpyridin-2-yl)methylen]-4-methylbenzolsulfonhydrazid (0,22 g) hergestellt, was 67 mg der Titelverbindung als orangen Feststoff ergab.
^{1}H NMR: 7,56 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,31-8,37 (2H), 8,47 (m, 1H), 8,83 (m, 1H)

N'-[(1E)-(5-Chlorpyridin-2-yl)methylen]-4-methylbenzolsulfonhydrazid

[0093] Die Titelverbindung wurde analog zu N'-[(1E)-(5-Fluorpyridin-2-yl)methylen]-4-methylbenzolsulfonhydrazid aus 5-Chlorpyridin-2-carbaldehyd [J. Med. Chem. 1970, 1124–30] (1,0 g) und p-Toluolsulfonylhydrazid (1,0 g) hergestellt, was 0,54 g der Titelverbindung als weißen Feststoff ergab.
^{1}H NMR: 2,44 (s, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,86-7,91 (3H), 8,16 (br s, 1H), 8,51 (m, 1H).

Beispiel 3: 6-[2-(3-Cyano-5-fluorphenyl)-2H-tetrazol-5-yl]nicotinnitril

[0094] 3-[5-(5-Brompyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-fluorbenzonitril (WO 03/029210) (0,03 g) wurde in DMF (3 ml) gelöst und Argon wurde 15 Minuten lang durchgeperlt. Es wurden Zinkcyanid (0,01 g) und $Pd(PPh_3)_4$ (0,03 g) zugesetzt und die Reaktion 16 h lang bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit CH_2Cl_2 (20 ml) verdünnt und mit NH_4Cl (10 ml) und Salzwasser (10 ml) gewaschen, dann getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt, was einen gelben Feststoff ergab, der durch Umkristallisieren aus EtOAc:Hexanen gereinigt wurde,

was 7 mg der Titelverbindung als weißen Feststoff ergab.
^{1}H NMR: 7,59 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 9,13 (m, 1H).

Beispiel 4: 3-[5-(5-Fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-(methoxymethyl)benzonitril

[0095] Aus 3-Amino-5-methoxymethylbenzonitril (45 mg, 0,28 mmol) in Ethanol (1 ml), Natriumnitrit (21 mg, 0,30 mmol) in Wasser (0,5 ml) und 10% wässriger HCl-Lösung (1 ml) wurde bei 5°C eine Diazoniumchloridlösung hergestellt. Diese Lösung wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten unter Rühren, sodass die Temperatur unter 5°C blieb, einer Lösung aus N'-[(1E)-(5-Fluorpyridin-2-yl)methylen]-4-methylbenzolsulfonhydrazid (81 mg, 0,28 mmol) in Pyridin (2,5 ml) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 0,5 h lang bei 0°C und 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend eingeengt und die gebildeten Produkte wurden in CH_2Cl_2 (10 ml) und Salzwasser (10 ml) getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (10 ml) gewaschen und die vereinigte organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Die Rückstand wurde mittels Flashsäulenchromatografie über Silicagel unter Eluieren mit EtOAc/Toluol (1:3), gefolgt von Umkristallisieren aus EtOAc gereinigt, was 14 mg der Titelverbindung als gelben Feststoff ergab.
^{1}H NMR: 3,51 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,72 (br. s, 1H)

3-Amino-5-methoxymethylbenzonitril

[0096] TFA (0,56 ml, 7,2 mmol) wurde (3-Cyano-5-methoxymethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (189 mg, 0,72 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) zugesetzt. Die Mischung wurde 1,5 h lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeengt. Der Rückstand wurde in $CHCl_3$ (10 ml) und $NaHCO_3$ (10 ml) getrennt. Die wässrige Phase wurde mit $CHCl_3$ (10 ml) gewaschen und die vereinigte organische Phase wurde getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Flashsäulenchromatografie über Silicagel unter Eluieren mit $CHCl_3$/MeOH (98:2) gereinigt, was 82 mg der Titelverbindung ergab.
^{1}H NMR: 3,38 (s, 3H), 3,90 (br. s., 2H), 4,35 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,95 (s, 1H)
^{13}C NMR: 58,8, 79,9, 113,2, 117,1, 118,4, 119,6, 121,0, 141,4, 147,7

(3-Cyano-5-methoxymethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0097] Et_3N (0,61 ml, 4,4 mmol) und Diphenylphosphorylazid (0,52 ml, 2,4 mmol) wurden unter Argonatmosphäre zu 3-Cyano-5-methoxymethylbenzoesäure (382 mg, 2 mmol) gegeben.

[0098] Die Mischung wurde 4,5 h lang am Rückflusskocher gekocht, eingeengt und das gebildete Produkt in EtOAc (50 ml) und Salzwasser (25 ml) getrennt. Die organische Phase wurde mit Salzwasser (25 ml) gewaschen und die vereinigte organische Phase wurde getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Flashsäulenchromatografie über Silicagel unter Eluieren mit $CHCl_3$ bis $CHCl_3$/MeOH (95:5) gereinigt, was 190 mg der Titelverbindung ergab.
^{1}H NMR: 49 (s, 9H), 3,37 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,70 (s, 1H)
^{13}C NMR: 28,6, 58,8, 73,7, 81,7, 113,2, 119,0, 120,9, 121,7, 125,3, 140,1, 141,16, 153,0

3-Cyano-5-methoxymethylbenzoesäure

[0099] 0,5 M LiOH (aq.) (9,7 ml, 4,9 mmol) wurde zu 3-Cyano-5-methoxymethylbenzoesäuremethylester (1 g, 4,9 mmol) gegeben und die Mischung wurde 2,5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde 1 M HCl zugegeben, bis pH = 2, anschließend H_2O (25 ml) und $CHCl_3$ (50 ml). Die Mischung wurde extrahiert und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit $CHCl_3$ (10 ml) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen wurde getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und eingeengt, was 0,93 g der Titelverbindung ergab.
^{1}H NMR: 3,47 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,87 (m, 1H), 8,27 (m, 2H), 10,64 (br. s., 1H)
^{13}C NMR: 58,6, 72,7, 113,1, 117,6, 132,7, 135,17, 140,8, 169,3

3-Cyano-5-methoxymethylbenzoesäuremethylester

[0100] 5-Methoxymethylisophthalamsäuremethylester (21 g, 95 mmol) in CH_2Cl_2 (500 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäureanhydrid (16,8 ml, 119 mmol) gefolgt von Pyridin (16,9 ml, 210 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 20 Minuten lang bei 0°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, was 19 g der Titelverbindung ergab.
^{1}H NMR: 3,45 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,23 (d, 2H)
^{13}C NMR: 52,7, 58,7, 72,9, 113,5, 132,3, 132,3, 134,5, 140,7, 165,1

5-Methoxymethylisophthalamsäuremethylester

[0101] 5-Methoxymethylisophthalsäuremonomethylester (24,3 g, 108 mmol) und $SOCl_2$ (60 ml, 760 mmol) wurden 2 h lang auf 60°C erwärmt. Die Mischung wurde abgekühlt und das überschüssige $SOCl_2$ wurde abgedampft. Der Rückstand in THF (200 ml) wurde bei 0°C mit 2 M NH_3 in MeOH (220 ml, 430 mmol) versetzt und 1 h lang bei 0°C gerührt. Die Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel in Vakuum abgezogen, was 24,2 g der Titelverbindung als weißen Feststoff ergab.
^{1}H NMR: 3,44 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,22 (br. d., 2H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,38 (s, 1H)
^{13}C NMR: 52,4, 58,5, 73,6, 127,4, 130,8, 130,9, 131,8, 133,8, 139,7, 166,2, 168,3

5-Methoxymethylisophthalsäuremonomethylester

[0102] 1 M NaOH (aq.) (128 ml, 128 mmol) wurde zu 5-Methoxymethylisophthalsäuredimethylester (32 g, 134,4 mmol) in MeOH (650 ml) gegeben und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde eingedampft und der Rückstand wurde in Wasser und EtOAc getrennt. Die wässrige Phase wurde bis pH 1 mit 10% HCl versetzt und mit EtOAC extrahiert, die organische Phase wurde getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und eingeengt, was 28 g der Titelverbindung als weißen Feststoff ergab.
^{1}H NMR: 3,46 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 8,28 (s, 2H), 8,70 (s, 1H)
^{13}C NMR: 52,4, 58,5, 73,5, 129,9, 130,6, 131,0, 133,2, 133,6, 139,6, 166,0, 170,7

5-Methoxymethylisophthalsäuredimethylester

[0103] 5-Brommethylisophthalsäuredimethylester (44 g, 140 mmol), K_2CO_3 (43 g, 308 mmol), MeOH (350 ml) und THF (350 ml) wurden 2 h lang auf 60°C erwärmt. Das Mischung wurde in H_2O und EtOAC getrennt und die organische Phase wurde mit Salzwasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und eingeengt, was 32 g der Titelverbindung als weißen Feststoff ergab.
^{1}H NNMR: 3,43 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 4,55 (s, 2H), 8,21 (s, 2H), 8,61 (s, 1H)
^{13}C NMR: 52,8, 58,9, 74,0, 130,4, 131,2, 133,2, 140,0, 166,6

5-Brommethylisophthalsäuredimethylester

[0104] 5-Hydroxymethylisophthalsäuredimethylester (40 g, 159 mmol) in CH_2Cl_2 (700 ml) wurde bei 0°C mit N-Bromsuccinimid (45 g, 238 mmol) und Triphenylphosphin (65 g, 238 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 1 h lang bei 0°C gerührt und anschließend mit CH_2Cl_2 (700 ml) verdünnt. Die Mischung wurde mit gesättigtem $NaHCO_3$ und anschließend mit Salzwasser gewaschen und die organische Phase wurde getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flashsäulenchromatografie über Silicagel unter Eluieren mit Heptan bis Heptan/EtOAc (4:1) gereinigt, was 44,5 g der Titelverbindung als weißen Feststoff ergab.
^{1}H NMR 1,43 (t, 6H), 4,43 (q, 4H), 4,56 (s, 2H), 8,25 (d, 2H), 8,61 (t, 1H)
^{13}C NMR: 14,3, 31,6, 61,6, 130,5, 131,6, 134,0, 138,7, 165,3

Abkürzungen

DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
THF	Tetrahydrofuran
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMA	N,N-Dimethylacetamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
HOAc	Essigsäure
n-BuLi	n-Butyllithium
MeOH	Methanol
Ph	Phenyl
t-BuOH	t-Butanol
BOC	tert-Butoxycarbonyl
EtOAc	Ethylacetat
AcOOH	Peressigsäure
mCPBA	3-Chlorperoxybenzoesäure
Ac_2O	Essigsäureanhydrid
Ac	Acetat
dba	Dibenzylidenaceton

BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphin)-1,1'-binaphtyl
DPPF	1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
ppm	Teile pro Million

Pharmakologie

[0105] Die pharmakologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können unter Verwendung üblicher Standardassays der funktionellen Aktivität analysiert werden. Beispiel für Glutamatrezeptorassays sind im Fachgebiet gut bekannt, wie beispielsweise in Aramori et al., Neuron 8: 757 (1992), Tanabe et al., Neuron 8: 169 (1992), Miller et al., J. Neuroscience 15: 6103 (1995), Balazs et al., J. Neurochemistry 69: 151 (1997) beschrieben. Die in diesen Veröffentlichungen beschriebene Methodik ist hier durch Bezugnahme eingeschlossen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zweckmäßig mithilfe eines Assays untersucht werden, in dem die Mobilisierung von intrazellulärem Calcium, $[Ca^{2+}]_i$ in Zellen, die mGluR5 exprimieren, ermittelt wird.

[0106] Bei der FLIPR-Analyse wurden mit Collagen beschichtete 96-Well-Platten mit durchsichtigem Boden und schwarzen Seiten mit Zellen, die, wie in WO 97/05252 beschrieben, humanes mGluR5d oder rekombinantes mGluR1 exprimieren, beimpft und die Analysis der $[Ca^{2+}]_i$-Mobilisierung 24 h nach dem Impfen durchgeführt.

[0107] FLIPR-Versuche wurden unter Verwendung einer Lasereinstellung 0,800 W und einer Verschlusszeit einer zweiten CCD-Kamera von 0,4 Sekunden durchgeführt. Jeder FLIPR-Versuch wurde mit 160 µl Puffer, der in jedem Well der Platte vorhanden war, eingeleitet. Nach jeder Zugabe der Verbindung wurde das Fluoreszenzsignal 50 Mal mit einem Abstand von 1 Sekunde und dann 3 Mal mit einem Abstand von 5 Sekunden gemessen. Reaktionen wurden als Höhe des Peaks der Reaktion innerhalb des Prüfzeitraums ermittelt. EC_{50}- und IC_{50}-Bestimmungen wurden mit Daten durchgeführt, die von zweimal erstellten 8-Punkt-Konzentrations-Wirkungskurven (CRC) stammten. Agonist-CRC wurden durch Skalieren aller Reaktionen entsprechend der maximalen bei der Platte beobachteten Reaktion erzeugt. Das Blockieren des Agonist-Reizes durch den Antagonist wurde auf die durchschnittliche Reaktion auf den Agonist-Reiz in 14 Kontroll-Wells derselben Platte normalisiert.

[0108] Wir haben ein sekundäres funktionelles Assay für mGluR5d oder rekombinantes mGluR1 auf der Grundlage des Inositolphosphatumsatzes (IP_3) beurteilt, das in WO 97/05252 beschrieben ist. Die IP_3-Akkumulierung wird als ein Index des über den Rezeptor vermittelten Phospholipase-C-Umsatzes gemessen. GHEK-Zellen, die die humanen mGluR5d- oder rekombinanten mGluR1-Rezeptoren stabil exprimieren, wurden über Nacht mit [3H]-Myoinositol inkubiert, dreimal in mit HEPES gepufferter Salzlösung gewaschen und 10 min lang mit 10 mM LiCl vorinkubiert. Verbindungen (Agonisten) wurden zugegeben und 30 min lang bei 37°C inkubiert. Antagonistaktivität wurde durch 15 min langes Vorinkubieren von Prüfverbindungen mit anschließendem 30 min langem Inkubieren in Gegenwart von Glutamat (80 µM) oder DHPG (30 µM) bestimmt. Reaktionen wurden durch die Zugabe von Perchlorsäure (5%) beendet. Proben wurden gesammelt und neutralisiert und Inositolphosphate unter Verwendung von Ionenaustauschersäulen mit Durchlauf mittels Schwerkraft abgetrennt.

[0109] Ein ausführliches Protokoll zur Prüfung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird im nachfolgenden Assay bereitgestellt.

Assay für die Aktivität von Antagonisten des Gruppe-I-Rezeptors

[0110] Bei der FLIPR-Analyse wurden mit Collagen beschichtete 96-Well-Platten mit durchsichtigem Boden und schwarzen Seiten mit Zellen, die, wie in WO 97/05252 beschrieben, humanes mGluR5d oder rekombinantes mGluR1 exprimieren, beimpft und die Analysis der $[Ca^{2+}]_i$-Mobilisierung 24 h nach dem Impfen durchgeführt. Die Zellkulturen in den 96-Well-Platten wurden mit einer 4 µM Lösung aus Acetoxymethylester des fluoreszierenden Calciumindikators Fluo-3 (Molecular Probes, Eugene, Oregon) in 0,01% Pluronic beladen. Alle Assays wurden in einem Puffer durchgeführt, der 127 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM $MgCl_2$, 0,7 mM NaH_2PO_4, 2 mM $CaCl_2$, 0,422 mg/ml $NaHCO_3$, 2,4 mg/ml HEPES, 1,8 mg/ml Glucose und 1 mg/ml BSA-Fraktion IV (pH 7,4) enthielt.

[0111] FLIPR-Versuche wurden unter Verwendung einer Lasereinstellung 0,800 W und einer Verschlusszeit einer zweiten CCD-Kamera von 0,4 Sekunden durchgeführt, wobei die Erregungs- und Emissionswellenlänge

488 nm bzw. 562 nm betrug. Jeder FLIPR-Versuch wurde mit 160 µl Puffer, der in jedem Well der Platte vorhanden war, eingeleitet. Einer 40-µl-Zugabe von der Antagonistplatte schloss sich eine 50-µL-Zugabe von der Agonistplatte an. Nach jeder Zugabe wurde das Fluoreszenzsignal 50 Mal mit einem Abstand von 1 Sekunde und dann 3 Mal mit einem Abstand von 5 Sekunden gemessen. Reaktionen wurden als Höhe des Peaks der Reaktion innerhalb des Prüfzeitraums ermittelt.

[0112] EC_{50}-/IC_{50}-Bestimmungen wurden mit Daten durchgeführt, die von zweimal erstellten 8-Punkt-Konzentrations-Wirkungskurven (CRC) stammten. Agonist-CRC wurden durch Skalieren aller Reaktionen entsprechend der maximalen bei der Platte beobachteten Reaktion erzeugt. Das Blockieren des Agonistreizes durch den Antagonist wurde auf die durchschnittliche Reaktion auf den Agonistreiz in 14 Kontroll-Wells derselben Platte normalisiert.

Bestimmung des Inositolphosphatumsatze in intakten ganzen Zellen

[0113] Mit Poly-L-Lysin beschichtete 24-Well-Platten wurden mit 40 × 10^4 Zellen/Well mit GHEK, die die humanen mGluR5d□ oder rekombinanten mGluR1-Rezeptoren stabil exprimieren, in eine Medium, das 1 µCi/Well [3H] Myoinositol enthielt, beimpft. Zellen wurden über Nacht (16 h) inkubiert, dann dreimal in mit HEPES gepufferter Salzlösung (146 mM NaCl, 4,2 mM KCl, 0,5 mM $MgCl_2$, 0,1% Glucose, 20 mM HEPES, pH 7,4), die mit 1 Einheit/ml Glutamatpyruvattransaminase und 2 mM Pyruvat angereichert war, gewaschen und 1 h lang bei 37°C darin inkubiert. Die Zellen wurden einmal in mit HEPES gepufferter Salzlösung gewaschen und 10 min lang in mit HEPES gepufferter Salzlösung mit 10 mM LiCl vorinkubiert. Verbindungen (Agonisten) wurden zugegeben und 30 min lang bei 37°C inkubiert. Antagonistaktivität wurde durch 15 min langes Vorinkubieren von Prüfverbindungen mit anschließendem 30 min langem Inkubieren in Gegenwart von Glutamat (80 µM) oder DHPG (30 µM) bestimmt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Perchlorsäure (5%) auf Eis beendet und mit mindestens 30 min lang bei 4°C inkubiert. Proben wurden in 15-ml-Falcon-Flaschen genommen und Inositolphosphate unter Verwendung von Dowex-Säulen, wie nachstehend beschrieben, abgetrennt.

Assay auf Inositolphosphate unter Verwendung von Ionenaustauschersäulen mit Durchlauf mittels Schwerkraft

Vorbereitung der Ionenaustauschersäulen

[0114] Ionenaustauscherharz (Dowex AG1-X8-Formatform, 200–400 Mesh, BIORAD) wurde dreimal mit destilliertem Wasser gewaschen und bei 4°C aufbewahrt. In jede Säule wurden 1,6 ml Harz gegeben und mit 3 ml 2,5 mM HEPES, 0,5 mM EDTA, pH 7,4, gewaschen.

a) Probenbehandlung

[0115] Proben wurden in 15-ml-Falcon-Flaschen gesammelt und mit 0,375 M HEPES, 0,75 M KOH neutralisiert. Zum Ausfällen von Kaliumperchlorat wurden 4 ml HEPES/EDTA (2,5/0,5 mM, pH 7,4) zugegeben. Der Überstand wurde in die vorbereiteten Dowex-Säulen eingebracht.

b) Trennung von Inositolphosphat

[0116] Glycerophosphatidylinositole werden mit 8 ml 30 mM Ammoniumformiat eluiert. Gesamtinositolphosphate werden mit 8 ml 700 mM Ammoniumformiat/100 mM Ameisensäure eluiert und das Eluat wird in Szintillationsfläschchen gesammelt. Das mit 8 ml Szintillantionsmittel gemischte Eluat wird gezählt.

[0117] Ein Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Aktivierung von mGluR5-Rezeptoren, umfassend die Behandlung einer Zelle, die diesen Rezeptor enthält, mit einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I.

Untersuchung auf Verbindungen, die gegen TLESR aktiv sind

[0118] Es werden ausgewachsene Labrador-Retriever beiderlei Geschlechts verwendet, die darauf trainiert waren, in einer Pawlowschen Versuchsanordnung (Pavlov Sling) zu stehen. Es werden Ösophagostomien von der Schleimhaut zur Haut ausgebildet und die Hunde können sich vor den Versuchen vollständig erholen.

Motilitätsmessung

[0119] Kurz gesagt, wird nach etwa 17-stündigem Fasten mit freiem Zugang zu Wasser eine Anordnung mit

mehreren Öffnungen mit Sleeve/Seitlöchern (Dentsleeve, Adelaide, Südaustralien) durch die Ösophagostomie eingeführt, um den Druck im Magen, unteren Speiseröhren-Schließmuskel (LES) und in der Speiseröhre zu messen. Die Anordnung wird unter Verwendung einer Perfusionsmanometriepumpe mit geringer Nachgiebigkeit (Dentsleeve, Adelaide, Südaustralien) verwendet. Ein von Luft durchströmter Schlauch wird zum Messen von Schluckbewegungen in oraler Richtung durchgeführt und eine Antimonelektrode überwachte 3 cm über dem LES den pH-Wert. Alle Signale werden verstärkt und auf einem Personal Computer bei 10 Hz erfasst.

[0120] Nach Erhalt einer Ausgangsmessung ohne motorische Phase-III-Aktivität von Magen/LES beim Fasten wird Plazebo (0,9% NaCl) oder die Prüfverbindung intravenös (i. v., 0,5 ml/kg) in eine Vene am Vorderbein verabreicht. Zehn Minuten nach der i. v.-Gabe wird eine Nährstoffmahlzeit (10% Pepton, 5% D-Glucose, 5% Intralipid, pH 3,0) mit 100 ml/min bis zu einem Endvolumen von 30 ml/kg durch die mittlere Öffnung der Anordnung in den Magen infundiert. Der Infusion der Nährstoffmahlzeit schließt sich eine Luftinfusion mit einer Geschwindigkeit von 500 ml/min an, bis ein Magendruck von 10 ± 1 mmHg erreicht ist. Der Druck wird während des gesamten Versuchs mithilfe der Infusionspumpe durch weitere Luftinfusion oder Entlüften des Magens auf diesem Wert gehalten. Die Versuchsdauer vom Beginn der Nährstoffinfusion bis zum Ende der Luftinsufflation beträgt 45 min. Das Verfahren ist als zuverlässiges Mittel zum Auslösen von TLESR validiert.

[0121] TLESR sind als ein Druckabfall des unteren Speiseröhren-Schließmuskels (im Verhältnis zum intragastrischen Druck) mit einer Geschwindigkeit von > 1 mmHg/s definiert. Der Entspannung sollte kein Pharynxsignal ≤ 2 s vor Beginn vorausgehen, da die Entspannung in diesem Fall als durch Schlucken verursacht klassifiziert ist. Der Druckunterschied zwischen dem LES und dem Magen sollte weniger als 2 mmHg betragen und die Dauer der vollständigen Entspannung länger als 1 s sein.

Abkürzungen

BSA	Bovines Serumalbumin
CCD	Ladungsgekoppelte Vorrichtung
CRC	Konzentrations-Wirkungskurve
DHPG	3,5-Dihydroxyphenylglycin
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FLIPR	Fluoreszenz-Mikroplatten-Lesegerät
GHEK	GLAST-haltige humane embryonale Niere
GLAST	Glutamat/Aspartat-Transporter
HEPES	4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinethansulfonsäure (Puffer)
IP_3	Inositoltriphosphat

Stoffwechselstabilität

[0122] Die Verbindungen wurden (zu 1 µM) mit charakterisierten gepoolten humanen Lebermikrosomen (0,5 mg Mikrosomalprotein/ml Inkubation) bei 37°C in Phosphatpuffer (50 mM Kaliumphosphat, pH 7,4) inkubiert. Die Inkubationen begannen vor der Zugabe eines Cofaktors (1 mM NADPH β-Nicotinamid-Adenindinukleotidphosphat in reduzierter Form) und wurden durch die Zugabe von Acetonitril (1:1) beendet.

[0123] Die Inkubationen wurden mittels LC/MS analysiert und eine Zeitkurve des Abbaus der Mutterverbindung erstellt. Zur Prüfung auf nicht enzymatisches Zersetzen/Abbauen wurden Kontrollinkubationen ohne Mikrosome oder mit Zugabe von Acetonitril vor Zugabe des Cofaktors verwendet.

[0124] Die intrinsische Clearance der Leber wurde ausgehend von der Halbwertzeit (in Minuten) der Inkubationen anhand der folgenden Gleichung berechnet:

$$CL_{\text{int}} = \frac{0{,}693}{T_{1/2}} \bullet \frac{\text{ml Inkubation}}{\text{mg Mikrosome}} \bullet \frac{\text{x mg Mikrosome}}{\text{g Leber}} \bullet \frac{\text{y g Leber}}{\text{Mensch (Bw)}}$$

worin x mit 50 (mg Mikrosomenprotein pro g Leber) angesetzt wurde und y mit 1500 (g Leber) angesetzt wurde und das Körpergewicht, Bw, mit 70 kg angesetzt wurde. Die stoffwechselbedingte hepatische Clearance, CL_H, wurde entsprechend der folgenden Gleichung aus der intrinsischen Clearance, CL_{int}, berechnet:

$$CL_{\text{H}} = \frac{Q_{\text{H}} \bullet f_u \bullet CL_{\text{int}}}{Q_{\text{H}} + f_u \bullet CL_{\text{int}}}$$

wobei der Blutfluss in der Leber, Q_H, mit 1450 ml/min angesetzt wurde und f_u = 1 gesetzt und so die Protein-

bindung vernachlässigt wurde. Die freie Fraktion, F_H, in Prozent wurde entsprechend der folgenden Gleichung aus der hepatischen Clearance berechnet:

$$F_H = (1 - \frac{CL_H}{Q_H}) \bullet 100 = (1 - \frac{f_u \bullet CL_{int}}{Q_H + f_u \bullet CL_{int}}) \bullet 100$$

[0125] Je höher somit F_H, desto stabiler ist die Verbindung gegenüber Verstoffwechselung.

Löslichkeit

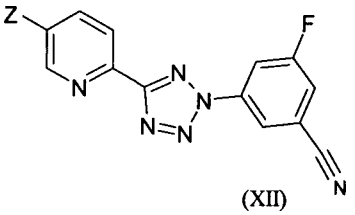
[0126] Ein ausführliches Protokoll zur Bestimmung der Löslichkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen und anderer verwandter Verbindungen ist nachstehend bereitgestellt.

[0127] Duplikate von 1–2 mg der Prüfverbindung werden in 0,1 M Phosphatpuffer, pH 7,4, in 2-ml-Glasfläschchen auf einem Mikrotiterschüttler (IKA®-Schüttler MTS-4, IKA Labortechnik) mit 300 Umdr./min bei einer Temperatur von 20 bis 22°C 24 Stunden lang inkubiert. Nicht gelöstes Material wird von der gesättigten Lösung 2 × 15 Minuten lang mit 3000 Umdr./min bei 22°C abzentrifugiert (Multifuge® 3 S-R, Heraeus). Der wässrige Überstand wird in Glasfläschchen überführt und zur quantitativen Analyse unter Verwendung von Umkehr-HPLC mit MS-Bestätigung der Verbindungsidentität werden Aliquote davon verwendet. Quantifizierung erfolgt mittels UV-Spuren auf dem Chromatogramm verglichen mit einer Kalibrationskurve, 0–200 µM, der in DMSO gelösten Prüfverbindung bei der Wellenlänge eines positiven Wendepunktes im UV-Spektrum. Die angegebenen Werte (Löslichkeit in Wasser) sind die Durchschnittswerte der doppelten HPLC-Analyse zweier unabhängiger Inkubationen.

Ergebnisse

[0128] Typische in den vorstehend beschriebenen FLIPR-Assays ermittelten IC_{50}-Werte betragen 10 µM oder weniger. In einem Aspekt der Erfindung liegt IC_{50} unter 2 µM. In einem anderen Aspekt der Erfindung liegt IC_{50} unter 0,2 µM. In einem weiteren Aspekt der Erfindung liegt IC_{50} unter 0,05 µM.

[0129] Eine Vergleichsstudie zur Abwandlung des Substituenten Z der Formel XII ergab eine unerwartete Bedeutung der Art dieses Substituenten für sowohl die Potenz am mGluR5-Rezeptor (FLIPR-Analyse) als auch die mikrosomale Stoffwechselstabilität bei Menschen (h. mic. F_H), und die Löslichkeit in Wasser (aq. Löslichkeit) der entsprechenden analogen Verbindungen. Mit 3-Fluor-5-[5-(5-fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitril (Z=F) beispielsweise wurde im Vergleich zum entsprechenden Bromderivat 3-[5-(5-Brompyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-fluorbenzonitril (Z=Br) eine 21-facher Anstieg der Potenz und ein 22-facher Anstieg der Löslichkeit beobachtet. Gleichzeitig ist die erstere Verbindung ist bei der Inkubation mit humanen Mikrosomen (h. mic. F_H) signifikant stabiler als die nicht substituierte analoge Verbindung 3-Fluor-5-(5-pyridin-2-yl-2H-tetrazol-2-yl)benzonitril (Z=H). Die signifikant höhere Stoffwechselstabilität bei Menschen (h. mic. F_H) von 3-Fluor-5-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitril (Z=F) und 3-[5-(5-Brompyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-fluorbenzonnitril (Z=Br) verglichen mit 3-Fluor-5-(5-pyridin-2-yl-2H-tetrazol-2-yl)benzonitril (Z=H) ist ein Anzeichen für die Notwendigkeit, dass Verbindungen der Formel I einen Substituenten Z aufweisen, der nicht Wasserstoff ist, um eine akzeptable Stoffwechselstabilität im Menschen bereitzustellen. Fluor, Chlor und Cyano als Substituent Z in Verbindungen der Formel I stellen unter Berücksichtigung zahlreicher Parameter, die für die Eignung als Arzneimittelprodukt, dessen Ziel der mGluR5-Rezeptor ist, s im Vergleich zu bekannten Verbindungen der Formel I, in denen Z nicht Fluor, Chlor oder Cyano ist, eine Verbesserung dar.



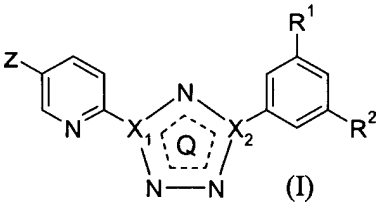
(XII)

Verbindung	Z	IC50 mGluR5 (nM)	Löslichkeit in Wasser (uM)	h. mic. F_H (%)
3-Fluor-5-[5-(5-fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitril	F	3	4,3	71
6-[2-(3-Cyano-5-fluorphenyl)-2H-tetrazol-5-yl]nicotinnitril[1)]	CN	9	-	-
3-Fluor-5-(5-pyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitril	H	12	43	10
3-[5-(5-Chlorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-fluorbenzonitril	Cl	18	-	-
3-[5-(5-Brompyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-fluorbenzonitril[2)]	Br	62	0,2	92

1) Beispiel 116 aus WO 03/029210
2) Beispiel 62 aus WO 03/029210

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



(I)

worin:
X_1 N ist und X_2 C ist oder X_1 C ist und X_2 N ist;
Z Fluor oder Chlor ist;
R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, C_{1-6}-Alkylhalogen, OC_{1-6}-Alkylhalogen, C_{1-6}-Alkyl, OC_{0-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkyl-OR^4, OC_{2-6}-Alkyl-OR^4, C_{0-6}-Alkylcyano, C_{0-6}-Alkyl-NR^4R^5 und OC_{2-6}-Alkyl-NR^4R^5;
R^4 und R^5 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy und C_{1-3}-Alkyl; oder
Salze, Solvate oder solvatisierte Salze davon.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin X_1 C ist und X_2 N ist.

3. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin Z Fluor ist.

4. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R^1 und R^2 ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, -C_{1-3}-Alkylhalogen, -OC_{1-3}-Alkylhalogen, -C_{1-3}-Alkyl, -OC_{0-3}-Alkyl, -C_{1-3}-Alkyl-OR^4, -OC_{2-4}-Alkyl-OR^4, -C_{0-3}-Alkylcyano und -C_{0-3}-Alkyl-NR^4R^5; und R^4 und R^5 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Methyl und Ethyl.

5. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R^1 Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methoxymethyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, 2-Methoxy-ethoxy, Ethylamino oder Amin ist.

6. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R^2 Fluor oder Cyano ist.

7. Verbindung nach Anspruch 1, worin die Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
3-Fluor-5-[5-(5-fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitril,
3-[5-(5-Chlorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-fluorbenzonitril,
3-[5-(5-Fluorpyridin-2-yl)-tetrazol-2-yl]-5-methoxymethylbenzonitril,
3-Fluor-5-[2-(5-fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-5-yl]benzonitril,
3-[2-(5-Chlorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-5-yl]-5-fluorbenzonitril,

3-[5-(5-Fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-(methoxymethyl)benzonitril,
5-Fluor-2-[2-(3-fluor-5-methoxyphenyl)-2H-tetrazol-5-yl]pyridin,
3-[5-(5-Fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-methoxybenzonitril,
3-[5-(5-Fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-(trifluormethoxy)benzonitril,
3-(Difluormethoxy)-5-[5-(5-fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitril,
3-[5-(5-Fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-(2-methoxyethoxy)benzonitril,
3-(Ethylamino)-5-[5-(5-fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitril,
3-Amino-5-[5-(5-fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitril,
3-[5-(5-Fluorpyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-iodbenzonitril und
Salze, Solvate oder solvatisierte Salze davon.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, die als Wirkstoff eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch unbedenklichen Verdünnungsmitteln, Hilfsmitteln und/oder inerten Trägern umfasst.

9. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 8 zur Verwendung bei der Behandlung von Störungen, die über den mGluR5-Rezeptor vermittelt werden.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Verwendung in der Therapie.

11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Verwendung bei der Behandlung von neurologischen Störungen, psychiatrischen Störungen, Schmerzstörungen oder gastrointestinalen Störungen.

12. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von neurologischen Störungen, psychiatrischen Störungen, Schmerzstörungen oder gastrointestinalen Störungen.

13. Verwendung nach Anspruch 12, wobei das hergestellte Arzneimittel zur Behandlung von neurologischen Störungen dient.

14. Verwendung nach Anspruch 12, wobei das hergestellte Arzneimittel zur Behandlung von psychiatrischen Störungen dient.

15. Verwendung nach Anspruch 12, wobei das hergestellte Arzneimittel zur Behandlung von chronischen und akuten Schmerzstörungen dient.

16. Verwendung nach Anspruch 12, wobei das hergestellte Arzneimittel zur Behandlung von gastrointestinalen Störungen dient.

17. Verwendung nach Anspruch 13 oder 14, wobei das hergestellte Arzneimittel zur Behandlung von durch die Alzheimer-Krankheit verursachter seniler Demenz, durch AIDS induzierter Demenz, Morbus Parkinson, amyotrophischer Lateralsklerose, Huntington-Chorea, Migräne, Epilepsie, Schizophrenie, Depression, Angst, akuten Angstzuständen, ophthalmologischen Störungen, wie Retinopathien, diabetischen Retinopathien, Glaukom, auditorischen neuropathischen Störungen, wie Tinnitus, durch Chemotherapie induzierten Neuropathien, nach Herpes auftretender Neuralgie und Trigeminusneuralgie, Toleranz, Abhängigkeit, Syndrom des fragilen X-Chromosoms, Autismus, Intelligenzminderung, Down-Syndrom, Schlaganfall, Schädeltrauma, anoxischen und ischämischen Läsionen, Hypoglykämie und Herz-Kreislaufkrankheiten dient.

18. Verwendung nach Anspruch 15, wobei das hergestellte Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen in Verbindung mit Migräne, Entzündungsschmerzen, neuropathischen Schmerzstörungen, wie diabetischen Neuropathien, Arthritis und rheumatoiden Erkrankungen, Lendenschmerzen, postoperativen Schmerzen und Schmerzen, die mit verschiedenen Zuständen verbunden sind, einschließlich Angina, Nieren- oder Gallenkolik, Menstruation, Migräne und Gicht, dient.

19. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung der vorübergehenden Entspannung des unteren Speiseröhren-Schließmuskels, zur Behandlung von GERD, zur Prävention von Reflux, zur Behandlung von Regurgitation, zur Behandlung von Asthma, zur Behandlung von Laryngitis, zur Behandlung von Lungenkrankheiten und zur Behandlung von Gedeihstörungen.

20. In-vitro-Verfahren zur Hemmung der Aktivierung von mGluR5-Rezeptoren, umfassend die Behandlung einer Zelle, die diesen Rezeptor enthält, mit einer wirksamen Menge einer Verbindung nach Anspruch 1.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen