



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 25 127 T2** 2009.02.19

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 383 747 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 25 127.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB02/02029**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 722 478.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/088095**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.04.2002**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **07.11.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.01.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **20.02.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.02.2009**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 239/70** (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0110569 **30.04.2001** **GB**

0110567 **30.04.2001** **GB**

0110570 **30.04.2001** **GB**

0117399 **17.07.2001** **GB**

0117420 **17.07.2001** **GB**

0117401 **17.07.2001** **GB**

0203201 **11.02.2002** **GB**

0206834 **22.03.2002** **GB**

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**CAPELLI, Anna Maria, Verona, IT; MARCHIONNI,
Chiara, Verona, IT; MICHELI, Fabrizio, Verona, IT;
PASQUARELLO, Alessandra, Verona, IT; PERINI,
Benedetta, Verona, IT; ST-DENIS, Yves, Verona, IT;
DI FABIO, Romano, Verona, IT**

(54) Bezeichnung: **KONDENSIERTE PYRIMIDINE ALS ANTAGONISTEN DES CORTICOTROPIN RELEASING FACTOR (CRF)**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel, die sie enthalten und deren Verwendung in der Therapie.

[0002] Der erste Corticotropin Releasing Factor (CRF) wurde aus Schafshypothalami isoliert und als ein 41-Aminosäuren-Peptid identifiziert (Vale et al., Science 213: 1394–1397, 1981).

[0003] Vom CRF ist festgestellt worden, dass er tiefgehende Veränderungen in der Funktion des endokrinen, Nerven- und Immunsystems hervorruft. Man glaubt, dass CRF der physiologische Hauptregulator der basalen und stressinduzierten Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons („ACTH“), von β -Endorphin und anderen Peptiden, die sich von Proopiomelanocortin („POMC“) ableiten, aus dem Hypophysenvorderlappen ist (Vale et al., Science 213: 1394–1397, 1981).

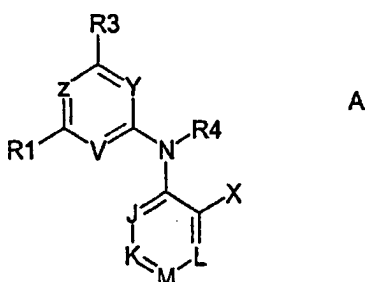
[0004] Neben seiner Rolle beim Stimulieren der Produktion von ACTH und POMC scheint CRF einer der Kardinal-Neurotransmitter im Zentralnervensystem zu sein und spielt eine entscheidende Rolle beim Integrieren der Gesamtantwort des Körpers auf Stress.

[0005] Applikation von CRF direkt im Gehirn ruft Verhaltens-, physiologische und endokrine Antworten hervor, die mit jenen identisch sind, die bei einem Tier beobachtet werden, das einer antreibenden Umgebung ausgesetzt ist.

[0006] Demgemäß legen klinische Daten nahe, dass CRF-Rezeptorantagonisten neue antidepressive und/oder anxiolytische Arzneistoffe darstellen können, die bei der Behandlung der neuropsychiatrischen Störungen, bei denen eine Hypersekretion von CRF offenbar wird, verwendbar sein können.

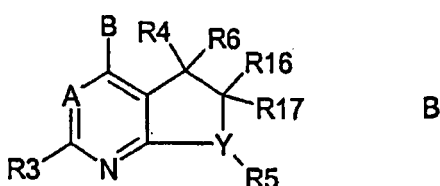
[0007] Die ersten CRF-Rezeptorantagonisten waren Peptide (siehe z. B. Rivier et al., U.S.-Patent-Nr. 4,605,642; Rivier et al., Science 224: 889, 1984). Obwohl diese Peptide etablierten, dass CRF-Rezeptorantagonisten die pharmakologischen Antworten auf CRF abschwächen können, leiden Peptid-CRF-Rezeptorantagonisten an den üblichen Nachteilen von Peptid-Therapeutika, einschließlich Mangel an Stabilität und eingeschränkter oraler Wirksamkeit. Erst vor kurzem ist von kleinen Molekülen als CRF-Rezeptorantagonisten berichtet worden.

[0008] WO 95/10506 beschreibt unter anderem Verbindungen der allgemeinen Formel (A) mit allgemeiner CRF-antagonistischer Aktivität



wobei Y CR29 sein kann; V und Z Stickstoff und Kohlenstoff sein können, R3 einem Aminderivat entsprechen kann und R4 mit R29 zusammengefasst werden kann, um einen 5-gliedrigen Ring zu bilden und -CH(R28) ist, wenn R29 für -CH(R30) steht. Es gibt keine spezifischen Offenbarungen von Verbindungen, die dieser Definition entsprechen.

[0009] WO 95/33750 beschreibt auch Verbindungen der allgemeinen Formel (B) mit CRF-antagonistischer Aktivität,



in welchen A und Y Stickstoff und Kohlenstoff sein können und B einem Aminderivat entsprechen kann.

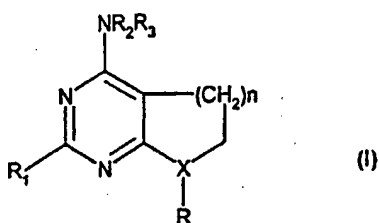
[0010] Die in der allgemeinen Formel (B) enthaltenen Verbindungen, deren Herstellung im Experimentellen Teil von WO 95/33750 eingeschlossen ist, sind dadurch gekennzeichnet, dass sie immer mindestens einen Substituenten, der von Wasserstoff verschieden ist, an den von Y verschiedenen Atomen in dem 5-gliedrigen Ring tragen, wenn dieser gesättigt ist.

[0011] Wegen der physiologischen Bedeutung von CRF bleibt die Entwicklung von biologisch aktiven kleinen Molekülen, die signifikante CRF-Rezeptor-Bindungsaktivität aufweisen und welche fähig sind, den CRF-Rezeptor zu antagonisieren, ein wünschenswertes Ziel. Derartige CRF-Rezeptorantagonisten wären bei der Behandlung von endokrinen, psychiatrischen und neurologischen Zuständen oder Krankheiten, einschließlich Störungen im Zusammenhang mit Stress im Allgemeinen, verwendbar.

[0012] Obwohl signifikante große Schritte in Richtung Erzielung von CRF-Regulation durch Verabreichung von CRF-Rezeptorantagonisten gemacht worden sind, bleibt auf dem Fachgebiet ein Bedarf für wirksame kleine Moleküle als CRF-Rezeptorantagonisten bestehen. Es gibt auch einen Bedarf für Arzneimittel, die derartige CRF-Rezeptorantagonisten enthalten, sowie für Verfahren, die die Verwendung davon betreffen, um beispielsweise Störungen im Zusammenhang mit Stress zu behandeln. Die vorliegende Erfindung erfüllt diesen Bedarf und stellt andere damit zusammenhängende Vorteile bereit.

[0013] Im Besonderen betrifft die Erfindung neue Verbindungen, die potente und spezifische Antagonisten des Corticotropin Releasing Factor(CRF)-Rezeptors sind.

[0014] Die vorliegende Erfindung stellt Verbindungen der Formel (I) bereit, einschließlich Stereoisomere und pharmazeutisch verträgliche Salze oder Solvate davon

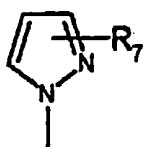


wobei

R Aryl oder Heteroaryl ist, von denen jedes mit 1 bis 4 Resten substituiert sein kann, ausgewählt aus: Halogen, C1-C6-Alkyl, C1-C6-Alkoxy, Halogen-C1-C6-alkyl, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkyl, Halogen-C1-C6-alkoxy, -COR₄, Nitro, -NR₉R₁₀, Cyano und einem Rest R₅;

R₁ Wasserstoff, C1-C6-Alkyl, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkyl, Halogen-C1-C6-Alkyl, Halogen-C1-C6-Alkoxy, Halogen, NR₉R₁₀ oder Cyano ist;

R₂ und R₃ zusammen mit N



bilden;

R₄ ein C1-C4-Alkyl, -OR₉ oder -NR₉R₁₀ ist;

R₅ ein 5- bis 6-gliedriger Heterocyclus ist, welcher gesättigt sein kann oder ein bis drei Doppelbindungen enthalten kann, und welcher mit einem oder mehreren R₈-Resten substituiert sein kann;

R₇ ein Rest R₅ ist;

R₈ C1-C6-Alkyl, Halogen-C1-C2-Alkyl, Halogen, Nitro, C1-C6-Alkoxy oder Cyano ist;

R₉ Wasserstoff oder C1-C6-Alkyl ist;

R₁₀ unabhängig von R₉ die gleiche Bedeutung hat;

X Stickstoff ist.

[0015] Säureadditionssalze der freien Base der erfindungsgemäßen Aminverbindungen können mit Verfahren hergestellt werden, die auf dem Fachgebiet bekannt sind, und können aus organischen und anorganischen Säuren gebildet werden. Geeignete organische Säuren schließen Malein-, Äpfel-, Fumar-, Benzoe-, Ascorbin-, Bernstein-, Methansulfon-, p-Toluolsulfon-, Essig-, Oxal-, Propion-, Wein-, Salicyl-, Citronen-, Glucon-, Milch-, Mandel-, Zimt-, Asparagin-, Stearin-, Palmitin-, Glycol-, Glutamin- und Benzolsulfonsäure ein. Geeignete anorganische Säuren schließen Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor- und Salpetersäure

ein. Somit soll der Begriff „pharmazeutisch verträgliches Salz“ der Struktur (I) jegliche und alle verträglichen Salzformen umschließen.

[0016] Die Solvate können beispielsweise Hydrate sein.

[0017] Nachstehende Bezugnahmen auf eine erfindungsgemäße Verbindung schließen sowohl Verbindungen der Formel (I) als auch deren pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Solvaten ein.

[0018] Was Stereoisomere betrifft, können die Verbindungen der Struktur (I) chirale Zentren aufweisen und können als Razemate, razemische Gemische und als einzelne Enantiomere oder Diastereomere auftreten. Alle derartigen isomeren Formen sind in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen, einschließlich Gemische davon. Darüber hinaus können manche der kristallinen Formen der Verbindungen der Struktur (I) als Polymorphe vorkommen, welche in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sind.

[0019] Der Begriff C1-C6-Alkyl, wie hier verwendet, als ein Rest oder ein Teil des Rests, bezeichnet einen linearen oder verzweigten Alkylrest, der von 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält; Beispiele für derartige Reste schließen Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl oder Hexyl ein.

[0020] Der Begriff C3-C7-Cycloalkylrest bedeutet einen nicht-aromatischen, monocyclischen Kohlenwasserstoffring mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl; während ungesättigte Cycloalkyle Cyclopentenyl und Cyclohexenyl und dergleichen einschließen.

[0021] Der Begriff Halogen bezeichnet ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom.

[0022] Der Begriff Halogen-C1-C6-alkyl oder Halogen-C1-C2-alkyl bedeutet einen Alkylrest mit einem oder mehreren Kohlenstoffatomen und wobei mindestens ein Wasserstoffatom durch Halogen ersetzt ist, wie beispielsweise eine Trifluormethylgruppe und dergleichen.

[0023] Der Begriff C2-C6-Alkenyl definiert geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste, die eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten und von 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, wie beispielsweise Ethenyl, 2-Propenyl, 3-Butenyl, 2-Butenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 3-Methyl-2-butenyl oder 3-Hexenyl und dergleichen.

[0024] Der Begriff C1-C6-Alkoxyrest kann ein linearer oder ein verzweigt-kettiger Alkoxyrest sein, beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Prop-2-oxy, Butoxy, But-2-oxy oder Methylprop-2-oxy und dergleichen.

[0025] Der Begriff Halogen-C1-C6-alkoxyrest kann ein C1-C6-Alkoxyrest sein, wie zuvor definiert, substituiert mit mindestens einem Halogen, vorzugsweise Fluor, wie z. B. OCHF₂ oder OCF₃.

[0026] Der Begriff C2-C6-Alkynyl definiert geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste, die eine oder mehrere Dreifachbindungen enthalten und von 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, einschließlich Acetylenyl, Propinyl, 1-Butinyl, 1-Pentinyl, 3-Methyl-1-butinyl und dergleichen.

[0027] Der Begriff Aryl bedeutet eine aromatische carbocyclische Einheit, wie z. B. Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl.

[0028] Der Begriff Heteroaryl bedeutet einen aromatischen Heterocyclusring mit 5 bis 10 Gliedern und der mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, aufweist und der mindestens 1 Kohlenstoffatom enthält, einschließlich sowohl mono- als auch bicyclische Ringsysteme.

[0029] Repräsentative Heteroaryle schließen Furyl, Benzofuranyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Pyrrolyl, Indolyl, Isoindolyl, Azaindolyl, Pyridyl, Chinoliny, Isochinoliny, Oxazolyl, Isoxazolyl, Benzoxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Isothiazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Cinnoliny, Phthalazinyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Chinazoliny ein (sind aber nicht darauf beschränkt).

[0030] Der Begriff Heterocyclus bedeutet einen 5 bis 7-gliedrigen monocyclischen, oder 7- bis 14-gliedrigen polycyclischen Heterocyclusring, welcher entweder gesättigt, ungesättigt oder aromatisch ist und welcher von 1 bis 4 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wobei die

Stickstoff- und Schwefelheteroatome gegebenenfalls oxidiert sein können und das Stickstoffheteroatom gegebenenfalls quaternisiert sein kann, einschließlich bicyclischer Ringe, in welchen einer der vorstehenden Heterocyclen an einen Benzolring kondensiert ist, sowie tricyclischer (und höherer) heterocyclischer Ringe.

[0031] Der Heterocyclen kann über jedes Heteroatom oder Kohlenstoffatom gebunden sein. Heterocyclen schließen Heteroaryle wie vorstehend definiert ein. Somit schließen, neben den vorstehend aufgeführten aromatischen Heteroarylen, Heterocyclen auch Morpholinyl, Pyrrolidinonyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Hydantoinyl, Valerolactamyl, Oxiranyl, Oxetanyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydropyridinyl, Tetrahydropyrimidinyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydrothiopyranyl, Tetrahydropyrimidinyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydrothiopyranyl und dergleichen ein (sind aber nicht darauf beschränkt).

[0032] Der Begriff 5–6-gliedriger Heterocyclen bedeutet, gemäß der vorstehenden Definition, einen 5–6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring, welcher entweder gesättigt, ungesättigt oder aromatisch ist und welcher von 1 bis 4 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und wobei die Stickstoff- und Schwefelheteroatome gegebenenfalls oxidiert sein können und das Stickstoffheteroatom gegebenenfalls quaternisiert sein kann. Heterocyclen schließen Heteroaryle wie vorstehend definiert ein. Der Heterocyclen kann über jedes Heteroatom oder Kohlenstoffatom gebunden sein. Somit schließt der Begriff Morpholinyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Oxazolyl, Pyrrolidinonyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Hydantoinyl, Valerolactamyl, Oxiranyl, Oxetanyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydropyridinyl, Tetrahydroprimidinyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydrothiopyranyl Tetrahydropyrimidinyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydrothiopyranyl und dergleichen ein (ist aber nicht darauf beschränkt).

[0033] Noch stärker bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf, Verbindungen der Formel (I); wobei:

- R₁ ein C1-C3-Alkylrest oder Halogen-C1-C3-alkylrest ist, vorzugsweise Methyl oder Trifluormethyl;
- R ein Arylrest ist, ausgewählt aus: 2,4-Dichlorphenyl, 2-Chlor-4-methylphenyl, 2-Chlor-4-trifluormethyl, 2-Chlor-4-methoxyphenyl, 2,4,5-Trimethylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2-Methyl-4-methoxyphenyl, 2-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Methyl-4-trifluormethyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 2-Methoxy-4-trifluormethylphenyl, 2-Methoxy-4-chlorphenyl, 3-Methoxy-4-chlorphenyl, 2,5-Dimethoxy-4-chlorphenyl, 2-Methoxy-4-isopropylphenyl, 2-Methoxy-4-trifluormethylphenyl, 2-Methoxy-4-isopropylphenyl, 2-Methoxy-4-methylphenyl, 2-Trifluormethyl-4-chlorphenyl, 2,4-Trifluormethylphenyl, 2-Trifluormethyl-4-methylphenyl, 2-Trifluormethyl-4-methoxyphenyl, 2-Brom-4-isopropylphenyl, 4-Methyl-6-dimethylaminopyridin-3-yl, 3,5-Dichlorpyridin-2-yl, 2,6-Bismethoxypyridin-3-yl und 3-Chlor-5-trichlormethylpyridin-2-yl.

[0034] Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind:

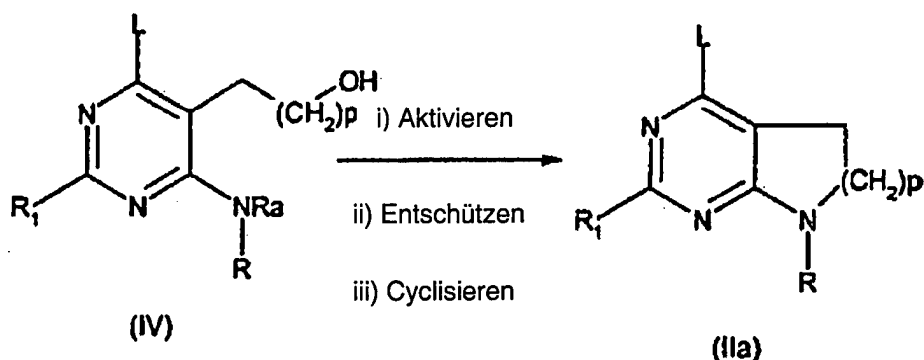
- 7-(2,4-Dichlorphenyl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-1);
 7-(2,4-Bis-trifluormethylphenyl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-2);
 7-(2,6-Dimethoxypyridin-3-yl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-30);
 7-(2,4-Bis-trifluormethylphenyl)-2-methyl-4-(3-morpholin-4-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-31);
 7-(2,4-Bis-trifluormethylphenyl)-2-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-32);
 7-(2,4-Bis-trifluormethylphenyl)-2-methyl-4-(3-pyrazin-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-33);
 7-(2,4-Bis-trifluormethylphenyl)-2-methyl-4-(3-oxalol-5-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-40);

[0035] Im Allgemeinen können die Verbindungen der Struktur (I) gemäß den Fachleuten bekannten organischen Synthesemethoden hergestellt werden, sowie mit den in den Beispielen dargelegten repräsentativen Verfahren.

[0036] Verbindungen der Formel (I), und Salze und Solvate davon, können mit den nachstehend skizzierten allgemeinen Verfahren hergestellt werden. In der folgenden Beschreibung haben die Reste R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, R₁₀ die Bedeutungen wie früher für Verbindungen der Formel (I) definiert, sofern nicht anders angegeben.

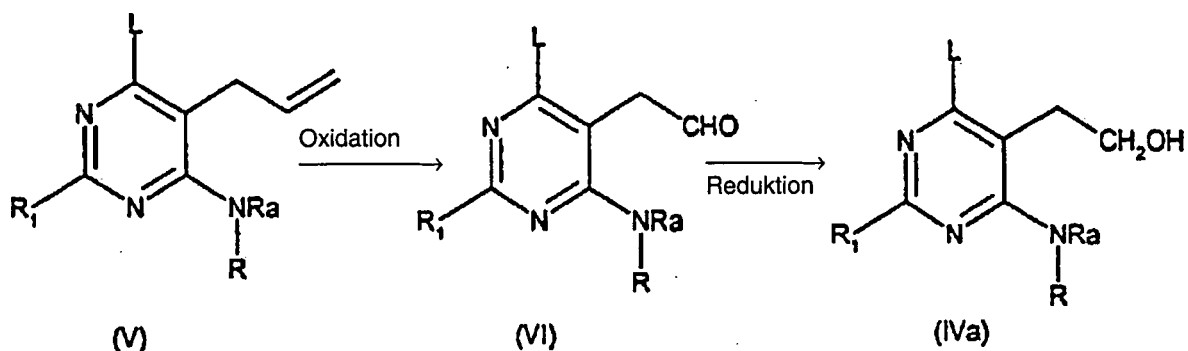
[0037] Verbindungen der Formel (IIa) können hergestellt werden durch Cyclisieren einer Verbindung der Formel (IV), wobei p für 1 steht und Ra eine geeignete Schutzgruppe für die Aminogruppe ist. Das Aktivieren der

Hydroxygruppe wird ausgeführt durch Umwandlung in eine geeignete Abgangsgruppe, wie z. B. Mesylat. Das Entschützen der Amino-Schutzgruppe kann beispielsweise ausgeführt werden, indem eine Säure, wie z. B. Trifluoressigsäure, in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Dichlormethan, verwendet wird.



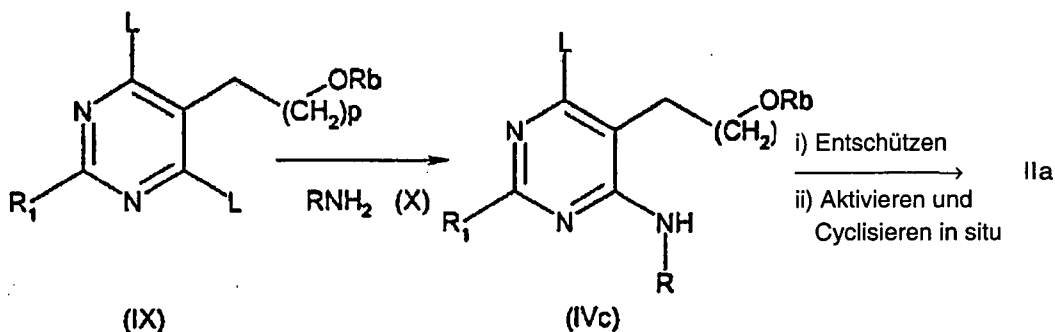
[0038] Das Cyclisieren kann in einem aprotischen Lösungsmittel, wie z. B. Tetrahydrofuran, und in Gegenwart eines tertiärenamins, wie z. B. Triethylamin, stattfinden.

[0039] Verbindungen der Formel (IVa) können hergestellt werden durch Oxidation einer Verbindung der Formel (V) zu dem entsprechenden Aldehyd der Formel (VI), gefolgt von Reduktion zum Alkohol.



[0040] Die Oxidation wird beispielsweise mit Ozon bei niedriger Temperatur, z. B. -78°C , in einem Lösungsmittel, wie z. B. Dichlormethan, ausgeführt. Die Reduktion findet unter Verwendung von beispielsweise Natriumborhydrid in einem Lösungsmittel, wie z. B. Methanol, statt.

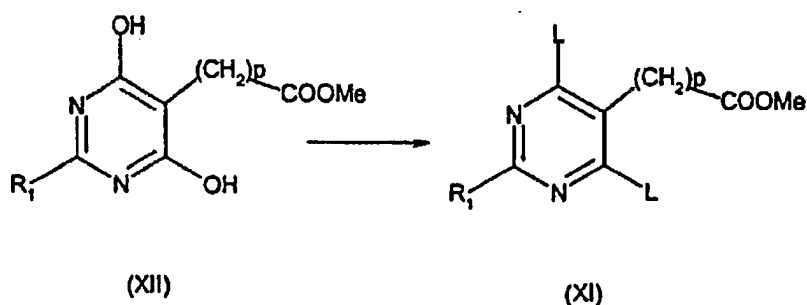
[0041] In einer anderen Ausführungsform können Verbindungen der Formel (IVc) hergestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (IX) mit Amin (X), in welchem Rb eine geeignete Schutzgruppe für die Hydroxygruppe ist und p für 1 steht.



[0042] Die Umsetzung findet vorzugsweise in einem aprotischen Lösungsmittel, wie z. B. Dichlormethan oder N,N-Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart eines tertiärenamins (z. B. Triethylamin) statt.

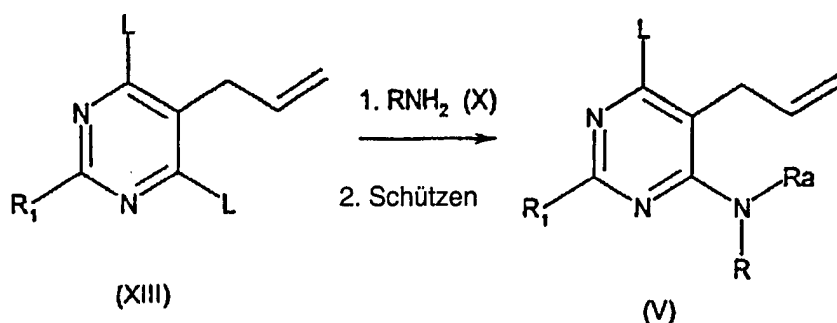
[0043] Verbindungen (IVc) können dem Entschützen und dann dem Aktivieren der Hydroxygruppe (z. B. Mesylat), wie zuvor beschrieben, unterzogen werden, gefolgt von Cyclisieren in situ.

[0044] Verbindungen der Formel (IX) können hergestellt werden durch Reduktion eines Esters der Formel (XI) mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie z. B. Diisobutylaluminiumhydrid.



[0045] Verbindungen der Formel (XI) können aus Verbindungen der Formel (XII) hergestellt werden durch Umwandlung der Hydroxygruppen in geeignete Abgangsgruppen. Beispielsweise kann die Halogenierungsreaktion unter Verwendung von auf dem Fachgebiet bekannten herkömmlichen Verfahren ausgeführt werden. Somit kann beispielsweise die Umsetzung durch Behandlung mit $\text{PO}(\text{Hal})_3$ ausgeführt werden, wobei Hal vorzugsweise Chlor ist.

[0046] Verbindungen der Formel (V) können hergestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (XIII) mit Amin (X), gefolgt von Schützen der Aminogruppe.



[0047] Die Umsetzung findet vorzugsweise in einem aprotischen Lösungsmittel, wie z. B. Tetrahydrofuran, Dichlormethan oder N,N-Dimethylformamid, in Gegenwart einer starken Base, wie z. B. Natriumhydrid, und durch Erhitzen statt.

[0048] Verbindungen der Formel (XI), (XII) und (XIII) sind entweder bekannte Verbindungen oder können mit Verfahren, die zu jenen für bekannte Verbindungen beschriebenen analog sind, hergestellt werden.

[0049] Pharmazeutisch verträgliche Salze können auch aus anderen Salzen, einschließlich anderer pharmazeutisch verträglicher Salze, der Verbindung der Formel (I) unter Verwendung von herkömmlichen Verfahren hergestellt werden.

[0050] Die Verbindungen der Formel (I) können ohne weiteres zusammen mit Lösungsmittelmolekülen durch Kristallisation oder Abziehen eines geeigneten Lösungsmittels isoliert werden, um die entsprechenden Solvate zu ergeben.

[0051] Wenn ein spezifisches Enantiomer einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) benötigt wird, kann dieses beispielsweise durch Aufspaltung eines entsprechenden Enantiomergemischs einer Verbindung der Formel (I) unter Verwendung von herkömmlichen Verfahren erhalten werden. Somit kann das benötigte Enantiomer aus der racemischen Verbindung der Formel (I) durch Verwendung eines chiralen HPLC-Verfahrens erhalten werden.

[0052] Die vorliegende Erfindung schließt auch Isotopen-markierte Verbindungen ein, welche mit jenen in Formeln I und folgende aufgezählten identisch sind, außer der Tatsache, dass ein oder mehrere Atome durch ein Atom ersetzt sind, das eine Atommasse oder Massenzahl hat, die von der Atommasse oder Massenzahl, die üblicherweise in der Natur gefunden werden, verschieden ist. Beispiele für Isotope, die in erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten sein können, schließen Isotope von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Fluor, Iod und Chlor, wie z. B. ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I und ^{125}I , ein.

[0053] Erfindungsgemäße Verbindungen und pharmazeutisch verträgliche Salze der Verbindungen, die die oben erwähnten Isotope und/oder andere Isotope von anderen Atomen enthalten, befinden sich im Umfang der vorliegenden Erfindung. Isotopen-markierte erfindungsgemäße Verbindungen, beispielsweise diejenigen, in welchen radioaktive Isotope, wie z. B. ^3H , ^{14}C , enthalten sind, sind in Tests zur Arzneistoff- und/oder Substratverteilung im Gewebe verwendbar. Tritiummarkierte, d. h. ^3H - und Kohlenstoff-14, d. h. ^{14}C -Isotope sind wegen ihrer einfachen Herstellung und Nachweisbarkeit besonders bevorzugt. ^{11}C - und ^8F -Isotope sind besonders bei der PET (Positronen-Emissions-Tomographie) verwendbar und ^{125}I -Isotope sind besonders bei der SPECT (Single-Photon-Emission-Computertomographie) verwendbar, die alle zur Abbildung des Gehirns verwendbar sind. Weiterhin kann die Substitution mit schwereren Isotopen, wie z. B. Deuterium, d. h. ^2H , bestimmte therapeutische Vorteile gewähren, die sich aus größerer metabolischer Stabilität ergeben, beispielsweise erhöhte In-vivo-Halbwertszeit oder verringerte Dosierungsanforderungen, und können folglich unter manchen Umständen bevorzugt sein. Isotopen-markierte erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I und folgende können generell durch Ausführen der in den nachstehenden Schemata und/oder in den Beispielen offenbarten Verfahren hergestellt werden, indem ein nicht-isotopenmarkiertes Reagenz durch ein ohne weiteres erhältliches isotopenmarkiertes Reagenz substituiert wird.

[0054] Die erfindungsgemäßen CRF-Rezeptorantagonisten zeigen Aktivität an der CRF-Rezeptorstelle, einschließlich CRF1- und CRF2-Rezeptoren, und können in der Behandlung von durch CRF oder CRF-Rezeptoren vermittelten Zuständen verwendet werden.

[0055] Die Wirksamkeit einer Verbindung als ein CRF-Rezeptorantagonist kann mit verschiedenen Testverfahren bestimmt werden. Geeignete erfindungsgemäße CRF-Antagonisten sind fähig, die spezifische Bindung von CRF an seinen Rezeptor zu hemmen und Wirkungen im Zusammenhang mit CRF zu antagonisieren. Eine Verbindung der Struktur (I) kann für ihre Aktivität als ein CRF-Antagonist mit einem oder mehreren allgemein anerkannten Tests für diesen Zweck bewertet werden, einschließlich (aber nicht beschränkt auf) den von DeSouza et al. (J. Neuroscience 7: 88, 1987) und Battaglia et al. (Synapse 1: 572, 1987) offenbarten Tests.

[0056] Der CRF-Rezeptoren-Bindungstest wurde ausgeführt, indem das Verfahren eines homogenen „Scintillation-Proximity-Assays“ (SPA) verwendet wurde. Der Ligand bindet an ein rekombinantes Membranpräparat, das die CRF-Rezeptoren exprimiert, welche wiederum an Weizenkeimagglutinin-beschichtete SPA-Kügelchen binden. Im Experimentellen Teil werden die Einzelheiten der Versuche offenbart.

[0057] Mit Bezug auf CRF-Rezeptor-Bindungsaffinitäten, weisen erfindungsgemäße CRF-Rezeptorantagonisten einen K_i von weniger als $10\ \mu\text{M}$ auf. In einer bevorzugten Ausführungsform dieser Erfindung weist ein CRF-Rezeptorantagonist einen K_i auf, der in einem Bereich von $0,1\ \text{nM}$ bis $10\ \mu\text{M}$ enthalten ist.

[0058] In einer stärker bevorzugten Ausführungsform beträgt der Wert von K_i weniger als $1\ \mu\text{M}$ und stärker bevorzugt weniger als $0,1\ \mu\text{M}$. Wie nachstehend in größeren Einzelheiten dargelegt, wurden die K_i -Werte von repräsentativen erfindungsgemäßen Verbindungen mit den in Beispiel 5 dargelegten Verfahren getestet.

[0059] Bevorzugte Verbindungen, die eine K_i von weniger als $1\ \mu\text{M}$ aufweisen, sind Verbindungsnummern 1-10-31, 1-10-32, 1-10-33 und 1-10-40.

[0060] Stärker bevorzugte Verbindungen, die eine K_i von weniger als $0,1\ \mu\text{M}$ aufweisen, sind Verbindungsnummern 1-10-1 und 1-10-2.

[0061] Erfindungsgemäße Verbindungen können bei der Behandlung von Störungen des Zentralnervensystems, an denen CRF-Rezeptoren beteiligt sind, verwendbar sein. Im Besonderen bei der Behandlung oder Vorbeugung von typischen depressiven Störungen, einschließlich bipolare Depression, monopolare Depression, einmalige oder rezidivierende typische depressive Episoden mit oder ohne psychotische Merkmale, katatonische Merkmale, melancholische Merkmale, atypische Merkmale oder postpartalem Beginn, bei der Behandlung von Angst und der Behandlung von Panikstörungen. Andere affektive Psychosen, die innerhalb des Begriffs typische depressive Störungen enthalten sind, schließen dysthyme Störung mit frühem oder spätem Beginn und mit oder ohne atypische Merkmale, neurotische Depression, posttraumatische Belastungsstörungen und soziale Phobie; Demenz vom Alzheimer-Typ, mit frühem oder spätem Beginn, mit depressiver Verstimmtheit; vaskuläre Demenz mit depressiver Verstimmtheit; durch Alkohol, Amphetamine, Cocain, Halluzinogene, Inhalantien, Opioide, Phencyclidin, Sedativa, Hypnotika, Anxiolytika und andere Substanzen ausgelöste affektive Psychosen; schizoaffektive Psychosen vom depressiven Typ; und Anpassungsstörung mit depressiver Verstimmtheit ein. Typische depressive Störungen können sich auch aus einem allgemeinen Krankheitszustand einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Herzinfarkt, Diabetes, Fehlgeburt oder Abtreibung, etc., erge-

ben.

[0062] Erfindungsgemäße Verbindungen sind als Analgetika verwendbar. Im Besonderen sind sie verwendbar bei der Behandlung von traumatischem Schmerz, wie z. B. postoperativer Schmerz; traumatischer Abriss-Schmerz, wie z. B. Verletzung des Plexus brachialis; chronischem Schmerz, wie z. B. arthritischer Schmerz, wie er bei Osteo-, rheumatoider oder Psoriasisarthritis vorkommt; neuropathischem Schmerz, wie z. B. Post-Herpes-Neuralgie, Trigeminus-Neuralgie, segmentale oder interkostale Neuralgie, Fibromyalgie, Kausalgie, periphere Neuropathie, diabetische Neuropathie, durch Chemotherapie ausgelöste Neuropathie, Neuropathie im Zusammenhang mit AIDS, Hinterhaupts-Neuralgie, Genikulaturneuralgie, Glossopharyngeusneuralgie, Sympathische Reflexdystrophie, Phantomschmerz; verschiedenen Formen des Kopfschmerzes, wie z. B. Migräne, akuter oder chronischer Spannungskopfschmerz, Kieferschmerz, Kieferhöhlenschmerz, Cluster-Kopfschmerz; Zahnschmerz; Schmerz im Zusammenhang mit Krebs; in den Eingeweiden entstandenem Schmerz; gastrointestinalem Schmerz; Nervenkompressionsschmerz; Schmerz bei Sportverletzungen; Dysmennorrhoe; Menstruationsschmerz; Meningitis; Arachnoiditis; Schmerz des Muskel-Knochensystems; Schmerz im unteren Rücken, z. B. Spinalstenose; Bandscheibenvorfall; Ischialgie; Angina; Bechterew-Krankheit; Gicht; Verbrennungen; Narbenschmerz; Juckreiz und thalamischem Schmerz, wie z. B. thalamischer Schmerz nach Schlaganfall.

[0063] Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch verwendbar für die Behandlung der Funktionsstörung des Appetits und der Nahrungsaufnahme und unter Umständen, wie z. B. Anorexie, Anorexie nervosa und Bulimie.

[0064] Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch bei der Behandlung von Schlafstörungen, einschließlich Dysomnie, Insomnie, Schlafapnoe, Narkolepsie und Störungen des zirkadianen Rhythmus, verwendbar.

[0065] Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch bei der Behandlung oder Vorbeugung von kognitiven Störungen verwendbar. Kognitive Störungen schließen Demenz, amnestische Störungen und kognitive Störungen, die nicht anderweitig spezifiziert sind, ein.

[0066] Darüber hinaus sind erfindungsgemäße Verbindungen auch als Verbesserer des Erinnerungsvermögens und/oder der Kognition bei gesunden Menschen ohne kognitive Defizite und/oder Defizite des Erinnerungsvermögens verwendbar.

[0067] Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch bei der Behandlung von Gewöhnung an und Abhängigkeit von einer Reihe von Substanzen verwendbar. Beispielsweise sind sie bei der Behandlung von Abhängigkeit von Nikotin, Alkohol, Coffein, Phencyclidin (Phencyclidinähnlichen Verbindungen) oder bei der Behandlung von Gewöhnung an und Abhängigkeit von Opiate/n (z. B. Cannabis, Heroin, Morphin) oder Benzodiazepine/n; bei der Behandlung von Abhängigkeit von Cocain, sedierenden Hypnotika, Amphetamin oder Amphetamin-verbundenen Arzneistoffen (z. B. Dextroamphetamin, Methyldamphetamin), oder einer Kombination davon, verwendbar.

[0068] Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch als entzündungshemmende Mittel verwendbar. Im Besonderen sind sie bei der Behandlung von Entzündung bei Asthma, Grippe, chronischer Bronchitis und rheumatoider Arthritis; bei der Behandlung von entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, wie z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, entzündliche Darmerkrankung (IBD) und eine durch nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneistoffe ausgelöste Schädigung; entzündlichen Erkrankungen der Haut, wie z. B. Herpes und Ekzem; entzündlichen Erkrankungen der Blase, wie z. B. Blasenentzündung und Dranginkontinenz; und Augen- und Zahnentzündung verwendbar.

[0069] Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch verwendbar bei der Behandlung von allergischen Störungen, im Besonderen allergischen Störungen der Haut, wie z. B. Urticaria, und allergischen Störungen der Atemwege, wie z. B. Rhinitis.

[0070] Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch bei der Behandlung von Emesis, d. h. Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen, verwendbar. Emesis schließt akute Emesis, verzögerte Emesis und antizipatorische Emesis ein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind bei der Behandlung von wie auch immer ausgelöster Emesis verwendbar. Beispielsweise kann Emesis ausgelöst werden durch Arzneistoffe wie Chemotherapeutika gegen Krebs wie z. B. Alkylantien, z. B. Cyclophosphamid, Carmustin, Lomustin und Chlorambucil; cytotoxische Antibiotika, z. B. Dactinomycin, Doxorubicin, Mitomycin-C und Bleomycin; Antimetaboliten, z. B. Cytarabin, Methotrexat und 5-Fluorouracil; Vinca-Alkaloide, z. B. Etoposid, Vinblastin und Vincristin; und anderen, wie z. B. Cisplatin, Dacarbazin, Procarbazine und Hydroxyharnstoff; und Kombinationen davon; Strahlenkrankheit;

Strahlentherapie, z. B. Bestrahlung des Brustkorbs oder des Abdomens, wie z. B. bei der Behandlung von Krebs; Gifte; Toxine, wie z. B. Toxine, verursacht durch metabolische Störungen oder durch Infektion, z. B. Gastritis, oder freigesetzt während bakterieller oder viraler Magen-Darm-Infektion; Schwangerschaft; Vestibularis-Störungen, wie z. B. Kinetose, Schwindel, Schwindeligkeit und Ménière-Krankheit; postoperative Übelkeit; gastrointestinale Obstruktion; verminderte gastrointestinale Motilität; Viszeralschmerz, z. B. Herzinfarkt oder Bauchfellentzündung; Migräne; erhöhten interkraniellen Druck; erniedrigten interkraniellen Druck (z. B. Höhenkrankheit); Opioid-Analgetika, wie z. B. Morphin; und gastroösophageale Refluxkrankheit, erhöhte Säureproduktion, übermäßiges Essen oder Trinken, sauren Magen, verstimmt Magen, Sodbrennen/Regurgitation, Sodbrennen, wie episodisches Sodbrennen, nächtliches Sodbrennen und durch Essen ausgelöstes Sodbrennen und Dyspepsie.

[0071] Erfindungsgemäße Verbindungen sind von speziellem Nutzen bei der Behandlung von gastrointestinalen Störungen, wie z. B. Reizkolon (IBS); von Hautstörungen, wie z. B. Psoriasis, Hautjucken und Sonnenbrand; von vasospastischen Erkrankungen, wie z. B. Angina, Gefäßkopfschmerz und Reynaud-Krankheit; von zerebraler Ischämie, wie z. B. zerebraler Gefäßkrampf nach Subarachnoidalblutung; von fibrosierenden Krankheiten und Kollagenosen, wie z. B. Sklerodermie und eosinophiler Fascioliasis; von Störungen im Zusammenhang mit Immunsteigerung oder -suppression, wie z. B. systemischer Lupus erythematodes und rheumatische Erkrankungen, wie z. B. Weichteil-Rheumatismus; und von Husten.

[0072] Erfindungsgemäße Verbindungen sind von speziellem Nutzen bei der Behandlung von depressiven Zuständen, bei der Behandlung von Angst und von Panikstörungen.

[0073] Depressive Zustände schließen typische depressive Störungen ein, einschließlich bipolare Depression, monopolare Depression, einmalige oder rezidivierende typische depressive Episoden mit oder ohne psychotische Merkmale, katatonische Merkmale, melancholische Merkmale, atypische Merkmale oder postpartalem Beginn, dysthyme Störung mit frühem oder spätem Beginn und mit oder ohne atypische Merkmale, neurotische Depression und soziale Phobie; Demenz vom Alzheimer-Typ, mit frühem oder spätem Beginn, mit depressiver Verstimmtheit; vaskuläre Demenz mit depressiver Verstimmtheit; durch Alkohol, Amphetamine, Cocain, Halluzinogene, Inhalantien, Opioide, Phencyclidin, Sedativa, Hypnotika, Anxiolytika und andere Substanzen ausgelöste affektive Psychosen; schizoaffektive Psychose vom depressiven Typ.

[0074] Erfindungsgemäße Verbindungen sind verwendbar für die Behandlung von neurotoxischer Verletzung, welche zerebralem Schlaganfall, thromboembolischem Schlaganfall, hämorrhagischem Schlaganfall, zerebraler Ischämie, zerebralem Gefäßkrampf, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, perinataler Asphyxie, Herzstillstand folgt.

[0075] Die Erfindung stellt deshalb eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Solvat davon zur Verwendung in der Therapie, im Besonderen in der Humanmedizin, bereit.

[0076] Es wird auch, als eine weitere Ausführungsform der Erfindung, die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Solvats davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung von durch CRF vermittelten Zuständen bereitgestellt.

[0077] In einer alternativen oder weiteren Ausführungsform wird ein Verfahren zur Behandlung eines Säugers, einschließlich Menschen, im Besonderen in der Behandlung eines durch CRF vermittelten Zustands, bereitgestellt, wobei das Verfahren die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder eines Solvats davon umfasst.

[0078] Es ist selbstverständlich, dass Bezugnahme auf Behandlung die Prophylaxe sowie die Linderung etablierter Symptome einschließen soll.

[0079] Verbindungen der Formel (I) können als die rohe Chemikalie verabreicht werden, aber der Wirkstoff wird vorzugsweise als eine pharmazeutische Formulierung vorgelegt.

[0080] Demgemäß stellt die Erfindung auch ein Arzneimittel bereit, welches mindestens eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon umfasst und für Verabreichung auf jedem bequemen Weg formuliert ist. Derartige Zusammensetzungen liegen vorzugsweise in einer Form vor, die an die Verwendung in der Medizin, im Besonderen der Humanmedizin, angepasst ist und können unter Verwendung von einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern oder Exzipienten bequem auf herkömmliche Weise formuliert werden.

[0081] Somit können Verbindungen der Formel (I) für orale, bukkale, parenterale, topische (einschließlich ophthalmische und nasale), Depot- oder rektale Verabreichung formuliert werden oder in einer Form vorliegen, die zur Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation (entweder durch den Mund oder die Nase) geeignet ist.

[0082] Für die orale Verabreichung können die Arzneimittel die Form von, beispielsweise, Tabletten oder Kapseln annehmen, die mit herkömmlichen Mitteln mit pharmazeutisch verträglichen Exzipienten wie z. B. Bindemitteln (z. B. vorverkleisterte Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon oder Hydroxypropylmethylcellulose); Füllstoffen (z. B. Lactose, mikrokristalline Cellulose oder Calciumhydrogenphosphat); Schmiermitteln (z. B. Magnesiumstearat, Talkum oder Siliciumdioxid); Sprengmitteln (z. B. Kartoffelstärke oder Natriumstärkeglykolat); oder Netzmitteln (z. B. Natriumlaurylsulfat) hergestellt wurden. Die Tabletten können mit auf dem Fachgebiet bekannten Verfahren überzogen werden. Flüssige Zubereitungen zur oralen Verabreichung können die Form von, beispielsweise, Lösungen, Sirupen oder Suspensionen annehmen oder sie können als ein Trockenprodukt zur Herstellung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Vehikel vor Gebrauch, vorgelegt werden. Solche flüssigen Zubereitungen können mit herkömmlichen Mitteln mit pharmazeutisch verträglichen Zusätzen wie z. B. Suspendiermitteln (z. B. Sorbitolsirup, Cellulosederivate oder gehärtete Speisefette); Emulgatoren (z. B. Lecithin oder Gummi arabicum); nicht-wässrigen Vehikeln (z. B. Mandelöl, ölige Ester, Ethylalkohol oder fraktionierte Speiseöle); und Konservierungsmitteln (z. B. Methyl- oder Propyl p-hydroxybenzoate oder Sorbinsäure) hergestellt werden. Die Zubereitungen können auch, wenn es angebracht ist, Puffersalze, Geschmacks-, Farb- und Süßungsmittel enthalten.

[0083] Zubereitungen zur oralen Verabreichung können geeignet formuliert werden, um den Wirkstoff kontrolliert freizusetzen.

[0084] Für die bukkale Verabreichung kann die Zusammensetzung die Form von Tabletten annehmen oder auf herkömmliche Weise formuliert werden.

[0085] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können für die parenterale Verabreichung durch Bolusinjektion oder Dauerinfusion formuliert werden. Formulierungen zur Injektion können als einzeldosierte Arzneiform, z. B. in Ampullen, oder in Mehrdosenbehältern mit einem zugesetzten Konservierungsmittel vorgelegt werden. Die Zusammensetzungen können solche Formen wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wässrigen Vehikeln annehmen und können Formulierhilfsmittel wie z. B. Suspendiermittel, Stabilisatoren und/oder Dispergiermittel enthalten. Alternativ kann der Wirkstoff in Pulverform zur Herstellung mit einem geeigneten Vehikel, z. B. steriles pyrogen-freies Wasser, vor Gebrauch vorliegen.

[0086] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können für topische Verabreichung in Form von Salben, Cremes, Gelen, Lotionen, Vaginalzäpfchen, Aerosolen oder Tropfen (z. B. Augen-, Ohr- oder Nasentropfen) formuliert werden. Salben und Cremes können, beispielsweise, mit einer wässrigen oder öligen Grundlage unter Zugabe von geeigneten Verdickungs- und/oder Geliemitteln formuliert werden. Salben zur Anwendung am Auge können auf sterile Weise unter Verwendung von sterilisierten Bestandteilen hergestellt werden.

[0087] Lotionen können mit einer wässrigen oder öligen Grundlage formuliert werden und werden im Allgemeinen auch ein oder mehrere Emulgatoren, Stabilisatoren, Dispergiermittel, Suspendiermittel, Verdickungsmittel oder Farbmittel enthalten. Tropfen können mit einer wässrigen oder nicht-wässrigen Grundlage, die auch ein oder mehrere Dispergiermittel, Stabilisatoren, Lösungsvermittler oder Suspendiermittel umfasst, formuliert werden. Sie können auch ein Konservierungsmittel enthalten.

[0088] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in rektalen Zusammensetzungen, wie z. B. Zäpfchen oder Bleibeklistiere, die z. B. herkömmliche Zäpfchengrundlagen, wie z. B. Kakaobutter oder andere Glyceride, enthalten, formuliert werden.

[0089] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Depotpräparate formuliert werden. Derartige langwirkenden Formulierungen können durch Implantation (beispielsweise subkutan oder intramuskulär) oder durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Somit können, beispielsweise, die erfindungsgemäßen Verbindungen mit geeigneten polymeren oder hydrophoben Materialien (beispielsweise als eine Emulsion in einem verträglichen Öl) oder Ionenaustauschharzen formuliert werden oder als schwerlösliche Derivate, beispielsweise als ein schwerlösliches Salz.

[0090] Für die intranasale Verabreichung können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Lösungen zur Verabreichung über ein geeignetes Dosier- oder Einzeldosisgerät formuliert werden oder alternativ als eine Pulvermischung mit einem geeigneten Träger zur Verabreichung unter Verwendung eines geeigneten Abga-

begehrts.

[0091] Eine vorgeschlagene Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen beträgt 1 bis etwa 1000 mg pro Tag. Es ist selbstverständlich, dass es notwendig sein kann, routinemäßige Veränderungen der Dosierung vorzunehmen, je nach Alter und Zustand des Patienten, und die genaue Dosierung wird letztlich im Ermessen des behandelnden Arztes oder Tierarztes liegen. Die Dosierung wird auch vom Weg der Verabreichung und der speziellen ausgewählten Verbindung abhängen.

[0092] Somit wird für parenterale Verabreichung eine Tagesdosis typischerweise im Bereich von 1 bis etwa 100 mg, vorzugsweise 1 bis 80 mg pro Tag, liegen. Für orale Verabreichung wird eine Tagesdosis typischerweise im Bereich von 1 bis 300 mg, z. B. 1 bis 100 mg, liegen.

BEISPIELE

[0093] In den Zwischenstufen und Beispielen gilt, sofern nicht anders angegeben: Schmelzpunkte (Smp.) wurden an einem Gallenkamp Smp.-Apparat bestimmt und sind unkorrigiert. Alle Temperaturen beziehen sich auf °C. Infrarotspektren wurden an einem FT-IR-Gerät gemessen. Magnetische-Kernresonanz (¹H-NMR)-Spektren wurden bei 400 MHz aufgezeichnet, chemische Verschiebungen werden in ppm Tieffeld (δ) von Me₄Si, verwendet als interner Standard, angegeben und werden als Singulets (s), Dubletts (d), Dubletts von Dubletts (dd), Triplets (t), Quartetts (q) oder Multipletts (m) eingeteilt. Säulenchromatographie wurde über Kieselgel (Merck AG Darmstadt, Deutschland) ausgeführt. Die folgenden Abkürzungen werden im Text verwendet: EtOAc = Ethylacetat, cHex = Cyclohexan, CH₂Cl₂ = Dichlormethan, Et₂O = Diäthylether, DMF = N,N'-Dimethylformamid, DIPEA = N,N-Diisopropylethylamin, MeOH = Methanol, Et₃N = Triethylamin, TFA = Trifluoressigsäure, THF = Tetrahydrofuran, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, DMAP = Dimethylaminopyridin, LHMDs = Lithiumhexamethyldisilazan; DC bezeichnet Dünnschichtchromatographie an Kieselgelplatten und getrocknet bezeichnet eine Lösung, getrocknet über wasserfreiem Natriumsulfat; R. t. (RT) bezeichnet Raumtemperatur.

Zwischenstufe 1

5-Allyl-4,6-dihydroxy-2-methylpyrimidin

[0094] Natrium (2 g) wurde anteilsweise zu wasserfr. MeOH (100 mL) zugegeben, bei 0°C, unter N₂. Nach Erschöpfung des metallischen Natriums wurde Acetamidinhydrochlorid (8,4 g) zugegeben. Nach 10 Min. Rühren wurde das ausgefallene NaCl abfiltriert. Diethylallylmalonat (6 mL) wurde zu der Lösung des freien Acetamidins zugegeben und das Gemisch wurde bei R. t. für 2 Tage gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde konzentriert und dann mit konzentrierter Salzsäure neutralisiert, filtriert, um die Titelverbindung (4,25 g) als einen weißen Feststoff zu erhalten.

NMR (¹H, DMSO-d₆): δ 11,61 (bs, 2H), 5,75 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 2,94 (d, 2H), 2,19 (s, 3H).
MS (m/z): 166 [M]⁺.

Zwischenstufe 2

5-Allyl-4,6-dichlor-2-methylpyrimidin

[0095] Zwischenstufe 1 (6,0 g) wurde mit POCl₃ (70 mL) gemischt und für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die so erhaltene Lösung wurde auf R. t. abgekühlt und langsam unter kräftigem Rühren in Eis/Wasser (600 mL) gegossen. Das Produkt wurde mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (60 mL) und Salzlösung (40 mL) gewaschen, über wasserfr. Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Das rohe Öl wurde durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, cHex 100%) gereinigt, was die Titelverbindung (4,78 g) als ein hellgelbes Öl ergab.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 5,85 (m, 1H), 5,15 (dq, 1H), 5,11 (dq, 1H), 3,61 (dt, 2H), 2,67 (s, 3H).
MS (m/z): 202 [M]⁺, 2Cl; 167 [MH-Cl]⁺, 1Cl.

Zwischenstufe 3

(5-Allyl-6-chlor-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2,4-dichlorphenyl)amin

[0096] Eine Lösung von 2,4-Dichloranilin (798 mg) in wasserfr. THF (22 mL), unter N₂, wurde bei 0°C für 15 Min. mit Natriumhydrid (95% in Mineralöl, 393 mg) behandelt, bevor Zwischenstufe 2 (1 g) zugegeben wurde.

Das Gemisch wurde für 3 h unter Rückfluss erhitzt und mit Wasser (20 mL) gequenchet. Das Produkt wurde mit Ethylacetat (2 × 20 mL) extrahiert, über wasserfr. Na₂SO₄ getrocknet und in vacuo konzentriert. Das Rohprodukt wurde mit Flash-Chromatographie (Kieselgel, EtOAc/cHex 4:96) gereinigt, was die Titelverbindung (725 mg) als einen weißen Feststoff ergab.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,52 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,21 (bs, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,26 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,57 (s, 3H).

MS (m/z): 327 [M]⁺, 3Cl.

Zwischenstufe 4

(5-Allyl-6-chlor-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2,4-dichlorphenyl)carbaminsäure-tert-butylester

[0097] Zu einer Lösung von Zwischenstufe 3 (146 mg) in wasserfr. CH₂Cl₂ (11 mL), unter N₂, wurde (Boc)₂O (194 mg) und DMAP (kat.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei R. t. für 18 h gerührt. Die Lösung wurde mit Wasser (10 mL) verdünnt und mit EtOAc (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfr. Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und in vacuo zur Trockene konzentriert. Flash-Chromatographie des Rohprodukts (Kieselgel, cHex/EtOAc 95:5) ergab die Titelverbindung (164 mg) als ein farbloses Öl.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,47 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,75 (tq, 1H), 5,05 (dd, 1H), 4,97 (dd, 1H), 3,52 (d, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

IR (Nujol, cm⁻¹): 1729.

MS (m/z): 428 [MH]⁺, 3Cl; 372 [MH-tBu+H]⁺, 328 [MH-Boc+H]⁺.

Zwischenstufe 5

[6-Chlor-5-(2-hydroxyethyl)-2-methylpyrimidin-4-yl]-(2,4-dichlorphenyl)carbaminsäure-tert-butylester

[0098] Eine Lösung von Zwischenstufe 4 (160 mg) in CH₂Cl₂ (9 mL) und CH₃OH (1 mL) wurde bei -78°C für 10 Min. ozonisiert (5 g·h⁻¹). Sobald alles Allylpyrimidin verschwunden war (gemäß DC), wurde das Reaktionsgemisch zuerst mit Sauerstoff und dann mit Stickstoff für 20 Min. gespült. Zu dem gekühlten Reaktionsgemisch wurde NaBH₄ (56 mg) zugegeben und man ließ die Temperatur auf R. t. erwärmen. Die Lösung wurde für 3 h bei R. t. gerührt. Sie wurde dann mit Wasser (10 mL) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfr. Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und in vacuo zur Trockene konzentriert. Das Rohprodukt wurde mit Flash-Chromatographie (Kieselgel, cHex/EtOAc 85/15) gereinigt, was die Titelverbindung (120 mg) als einen weißen Feststoff ergab.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,49 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 3,93 (q, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,89 (bs, 1H), 1,45 (s, 9H).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3430, 1717.

MS (m/z): 432 [MH]⁺, 3Cl; 454 [MH+Na]⁺, 332 [MH-Boc+H]⁺.

Zwischenstufe 6

Methansulfonsäure-2-{4-tert-butoxycarbonyl-(2,4-dichlorphenyl)amino}-6-chlor-2-methylpyrimidin-5-yl}ethylester

[0099] Zu einer Lösung von Zwischenstufe 5 (337 mg) in wasserfr. CH₂Cl₂ (15 mL), bei R. t., unter N₂, wurde Et₃N (545 µl) und CH₃SO₂Cl (120 µl) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei R. t. für 18 h gerührt. Wasser (15 mL) und EtOAc (15 mL) wurden zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht wurde mit zusätzlichem EtOAc (2 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit H₂O (20 mL) gewaschen, über wasserfr. Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Das Rohprodukt wurde mit Flash-Chromatographie (Kieselgel, cHex/EtOAc 75:25) gereinigt, was die Titelverbindung (327 mg) als einen weißen Schaum ergab.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,49 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 4,52 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

MS (m/z): 510 [MH]⁺, 3Cl; 532 [MH+Na]⁺, 454 [MH-tBu+H]⁺, 410 [MH-Boc+H]⁺.

Zwischenstufe 7

Methansulfonsäure-2-[4-chlor-6-(2,4-dichlorphenylamino)-2-methylpyrimidin-5-yl]ethylester

[0100] Eine Lösung von Zwischenstufe 6 (327 mg) in 20% TFA in CH₂Cl₂ (10 mL) wurde bei R. t. für 2 h ge-

rührt. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt und der Rückstand wurde zwischen EtOAc (10 mL) und ges. wäss. NaHCO₃-Lösung (10 mL) aufgeteilt und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc (3 × 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfr. Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und in vacuo zur Trockene konzentriert, was die Titelverbindung (224 mg) als weißen Feststoff lieferte.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,39 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,44 (bs, 1H), 7,34 (dd, 1H), 4,56 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

MS (m/z): 410 [MH]⁺, 3Cl.

Zwischenstufe 9

(5-Allyl-6-chlor-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2,4-bis-trifluormethylphenyl)amin

[0101] Eine Lösung von 2,4-Bis-trifluormethylanilin (563 mg) in wasserfr. THF (4 mL), bei R. t., unter N₂, wurde bei 0°C für 15 Min. mit Natriumhydrid (80% in Mineralöl, 111 mg) behandelt. Zwischenstufe 2 (500 mg) wurde dann zugegeben, das Gemisch wurde für 3 h unter Rückfluss erhitzt und mit Wasser (10 mL) gequenchet. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfr. Na₂SO₄ getrocknet, die Feststoffe wurden filtriert und das Lösungsmittel in vacuo abgezogen. Das Rohprodukt wurde mit Flash-Chromatographie (Kieselgel, EtOAc/cHex 4:96) gereinigt, was die Titelverbindung (260 mg) als ein braunes Öl ergab.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,55 (d, 1H), 7,88 (bs, 1H), 7,83 (bd, 1H), 7,19 (bs, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).

MS (m/z): 396 [MH]⁺.

Zwischenstufe 10

(5-Allyl-6-chlor-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2,4-bis-trifluormethylphenyl)carbaminsäure-tert-butylester

[0102] Zu einer Lösung von Zwischenstufe 9 (435 mg) in wasserfr. CH₂Cl₂ (3 mL), unter N₂, bei R. t., wurde (Boc)₂O (336 mg) und DMAP (kat.) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde bei R. t. für 40 h gerührt. Die Lösung wurde mit Wasser (10 mL) verdünnt und mit EtOAc (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfr. Na₂SO₄ getrocknet, die Feststoffe wurden filtriert und das Lösungsmittel wurde in vacuo zur Trockene eingeeengt. Flash-Chromatographie des Rohprodukts (Kieselgel, cHex/EtOAc 96:4) ergab die Titelverbindung als ein gelbes Öl (460 mg).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,96 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,18 (dd, 1H), 5,13 (d, 1H), 3,56 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

IR (Nujol, cm⁻¹): 1726.

MS (m/z): 496 [MH]⁺; 440 [MH-tBu+H]⁺; 396 [MH-BOC+H]⁺.

Zwischenstufe 11

(2,4-Bis-trifluormethylphenyl)-[6-chlor-5-(2-hydroxyethyl)-2-methylpyrimidin-4-yl]carbaminsäure-tert-butylester

[0103] Eine Lösung von Zwischenstufe 10 (460 mg) in wasserfr. CH₂Cl₂ (9 mL) und CH₃OH (1 mL) wurde bei -78°C für 20 Min. ozonisiert (5 g·h⁻¹). Sobald alles Ausgangsmaterial verschwunden war (gemäß DC in cHex/EtOAc 7:3), wurde das Reaktionsgemisch zuerst mit Sauerstoff und dann mit Stickstoff für 5 Min. gespült. Zu dem gekühlten Reaktionsgemisch wurde NaBH₄ (137 mg) zugegeben und man ließ die Temperatur auf 22°C erwärmen. Die Lösung wurde für 1,5 h bei R. t. gerührt. Sie wurde dann mit Wasser (10 mL) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfr. Na₂SO₄ getrocknet, die Feststoffe wurden filtriert und das Lösungsmittel in vacuo zur Trockene eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Flash-Chromatographie (Kieselgel, cHex/EtOAc 9:1) gereinigt, was die Titelverbindung als weißen Feststoff (385 mg) ergab.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,96 (bs, 1H), 7,86 (bd, 1H), 7,74 (d, 1H), 4,13-4,05 (m, 2H), 3,07 (td, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,21 (bs, 1H), 1,41 (s, 9H).

IR (Nujol, cm⁻¹): 1724, 1602.

MS (m/z): 500 [MH]⁺; 444 [MH-tBu+H]⁺; 400 [MH-Boc+H]⁺.

Zwischenstufe 12

Methansulfonsäure-2-[4-(2,4-bis-trifluormethylphenylamino)-6-chlor-2-methyl-pyrimidin-5-yl]ethylester

[0104] Zu einer Lösung von Zwischenstufe 11 (385 mg) in wasserfr. CH_2Cl_2 (5 mL), bei R. t., unter N_2 , wurden Et_3N (540 μl) und $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (120 μl) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde bei R. t. für 18 h gerührt. Wasser (15 mL) und CH_2Cl_2 (15 mL) wurden zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit CH_2Cl_2 (2×15 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über wasserfr. Na_2SO_4 getrocknet, die Feststoffe filtriert und das Lösungsmittel in vacuo abgezogen.

[0105] Eine Lösung von dem Rohprodukt in 20% TFA/ CH_2Cl_2 (4 mL) wurde bei R. t. für 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt und der Rückstand wurde wieder in EtOAc (10 mL) und gesättigter NaHCO_3 -Lösung (10 mL) gelöst. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht wurde mit EtOAc (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfr. Na_2SO_4 getrocknet, die Feststoffe wurden filtriert und das Lösungsmittel in vacuo zur Trockene eingeeengt, was die Titelverbindung als einen gelben Feststoff lieferte (322 mg).

NMR (^1H , CDCl_3): δ 9,09 (bs, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 4,36 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

IR (CDCl_3 , cm^{-1}): 1346, 1177.

MS (m/z): 478 $[\text{MH}]^+$.

Zwischenstufe 13

7-(2,4-Bis-trifluormethylphenyl)-4-chlor-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0106] Zu einer Lösung von Zwischenstufe 12 (320 mg) in wasserfr. THF (8 mL) wurde, bei R. t., unter N_2 , NaH (80% Mineralöl, 30 mg) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h bei 60°C gerührt. Es wurde dann mit Wasser (10 mL) verdünnt und mit EtOAc (2×15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfr. Na_2SO_4 getrocknet, die Feststoffe wurden filtriert und das Lösungsmittel in vacuo zur Trockene eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Flash-Chromatographie (Kieselgel, cHex/EtOAc 90:10) gereinigt, was die Titelverbindung als einen weißen Feststoff ergab (154 mg).

NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,04 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,42 (s, 3H).

MS (m/z): 381 $[\text{MH}]^+$, 1Cl.

Zwischenstufe 14

(4,6-Dichlor-2-methylpyrimidin-5-yl)essigsäuremethylester

[0107] Natrium (1,74 g, 3 Äq.) wurde anteilsweise zu wasserfr. MeOH (60 mL), bei 0°C , unter N_2 , zugegeben. Nach Erschöpfung des metallischen Natriums wurde Acetamidinhydrochlorid (7,06 g, 3 Äq.) zugegeben. Nach 20 Min. Rühren wurde das ausgefallene NaCl abfiltriert. Eine Lösung von 2-Ethoxycarbonyl-bernsteinsäurediethylester (6,04 g, 24,5 mmol) in wasserfreiem CH_3OH (20 mL) wurde zu der Lösung des freien Acetamidins zugegeben und das Gemisch wurde bei R. t. für 2 Tage gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in vacuo zur Trockene konzentriert und der erhaltene gelbe Schaum (8,69 g) wurde dann mit POCl_3 (6 Äq.) und CH_3CN (10 Vol.) gemischt und für 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die so erhaltene Lösung wurde auf R. t. abgekühlt und langsam unter kräftigem Rühren in Eis/Wasser und konz. NH_4OH gegossen. Das Produkt wurde mit EtOAc ($3 \times$) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, über wasserfr. Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Das rohe Öl wurde mit Flash-Chromatographie (Kieselgel, cHex/EtOAc 8:2) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als ein gelber Feststoff erhalten (98% in zwei Stufen).

NMR (^1H , CDCl_3): δ 5,85 (m, 1H), 5,15 (dq, 1H), 5,11 (dq, 1H), 3,61 (dt, 2H), 2,67 (s, 3H).

MS (m/z): 202 $[\text{M}]^+$ (2Cl).

Zwischenstufe 15

(4,6-Dichlor-2-methylpyrimidin-5-yl)acetaldehyd

[0108] Zu einer Lösung von Zwischenstufe 14 (300 mg, 1,276 mmol) in wasserfr. CH_2Cl_2 (6 mL), bei -78°C , unter N_2 , wurde DIBAL-H (1 M Lösung in Hexan, 1,8 Äq., 2,3 mL) zugegeben. Nachdem die Zugabe beendet war, wurde das Reaktionsgemisch bei -78°C für 1 h und bei -55°C für 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wur-

de in eine Lösung von 0,5 N HCl in Eis gegossen und mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfr. Na_2SO_4 getrocknet, die Feststoffe wurden filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wurde mit Flash-Chromatographie (Kieselgel, cHex/EtOAc 8:2) gereinigt, was die Titelverbindung als ein farbloses Öl ergab (160 mg, 62%).
NMR (^1H , CDCl_3): δ 9,78 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,70 (s, 3H).
MS (m/z): 204 $[\text{M}]^+$ (2Cl).

Zwischenstufe 16

4,6-Dichlor-5-(3-methoxyallyl)-2-methylpyrimidin

[0109] Zu einer gerührten Suspension von (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (675 mg, 2 Äq.) in wasserfr. THF (6 mL) wurde, bei 0°C, unter N_2 , n-BuLi 1,6 M in Hexan (2 Äq., 1,22 mL) zugetropft. Man ließ das Gemisch für 30 Min. rühren, bevor eine Lösung von Zwischenstufe 15 (200 mg, 0,985 mmol) in wasserfr. THF (1 mL) bei -78°C zugegeben wurde. Man ließ das Reaktionsgemisch langsam auf R. t. erwärmen und ließ für 3 h rühren. Das Gemisch wurde mit Wasser gequench und mit EtOAc (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfr. Na_2SO_4 getrocknet, die Feststoffe wurden filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wurde mit Flash-Chromatographie (Kieselgel, cHex/EtOAc 9:1) gereinigt, was die Titelverbindung als einen weißen Feststoff ergab (85 mg, 40%).
NMR (^1H , CDCl_3): δ 6,55 (bd, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,51 und 3,47 (s und dd, 5H), 2,66 (s, 3H).
MS (m/z): 233 $[\text{MH}]^+$ (2Cl).

Zwischenstufe 17

3-(4,6-Dichlor-2-methylpyrimidin-5-yl)propionaldehyd

[0110] Zwischenstufe 16 (125 mg, 0,345 mmol) wurde bei R. t. mit 12 mL eines 1:3-Gemischs aus THF-2 N HCl für 15 h gerührt. Das Gemisch wurde dann mit H_2O verdünnt und mit EtOAc (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfr. Na_2SO_4 getrocknet, die Feststoffe wurden filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wurde mit Flash-Chromatographie (Kieselgel, cHex/EtOAc 8:2) gereinigt, was die Titelverbindung als einen weißen Feststoff ergab (75 mg, 99%).
NMR (^1H , CDCl_3): δ 9,87 (s, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,78-2,67 (m-s, 5H).
MS (m/z): 218 $[\text{M}]^+$ (2Cl).

Zwischenstufe 18

3-(4,6-Dichlor-2-methylpyrimidin-5-yl)propan-1-ol

[0111] Zu einer Lösung von Zwischenstufe 17 (75 mg, 0,345 mmol) in wasserfr. CH_3OH (6 mL) wurde NaBH_4 (52 mg, 4 Äq.) bei 0°C zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde für 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt und der Rückstand wurde in EtOAc/ H_2O aufgenommen und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc (3×) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfr. Na_2SO_4 getrocknet. Die Feststoffe wurden filtriert und das Lösungsmittel abgezogen, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu gewahren. (75 mg, 99%). NMR (^1H , CDCl_3): δ 4,59 (t, 1H), 3,46 (q, 2H), 2,80 (dd, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,82 (m, 2H). MS (m/z): 202 $[\text{M}-18]^+$ (2Cl).

Zwischenstufe 19

Methansulfonsäure-3-(4,6-dichlor-2-methylpyrimidin-5-yl)propylester

[0112] Zu einer Lösung von Zwischenstufe 18 (104 mg, 0,473 mmol) in wasserfr. CH_2Cl_2 (10 mL), bei R. t., unter N_2 , wurde Et_3N (4 Äq., 262 μl) und $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (2,5 Äq., 91 μl) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde bei R. t. für 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfr. Na_2SO_4 getrocknet, die Feststoffe wurden filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wurde mit Flash-Chromatographie (Kieselgel, cHex/EtOAc 8:2) gereinigt, was die Titelverbindung als einen weißen Feststoff ergab (134 mg, 95%).
NMR (^1H , CDCl_3): δ 4,31 (t, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,03 (m, 2H).
MS (m/z): 299 $[\text{MH}]^+$ (2Cl).

Zwischenstufe 20

4-Chlor-8-(2,4-bis-trifluormethylphenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin

[0113] Zu einer Lösung von 2,4-Bis-trifluormethylanilin (134 mg, 0,448 mmol) in wasserfr. DMF (18 mL) wurde, bei 0°C, unter N₂, NaH (80% Mineralöl, 2 Äq., 1,6 mg) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde für 30 Min. bei R. t. gerührt und dann, bei 0°C, wurde eine Lösung von Zwischenstufe 19 in wasserfr. DMF zugegeben. Es wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Die Lösung wurde mit Wasser verdünnt und mit EtOAc (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfr. Na₂SO₄ getrocknet, die Feststoffe wurden filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wurde mit Flash-Chromatographie (Kieselgel, Toluol/EtOAc 9:1) gereinigt, was die Titelverbindung als einen weißen Feststoff ergab (95 mg, 54%).
NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,03 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 3,62 (t, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,14 (m, 2H).
MS (m/z): 396 [MH]⁺ (1Cl).

Zwischenstufe 21

2-(4,6-Dichlor-2-methylpyrimidin-5-yl)ethanol

[0114] Zu einer Lösung von Zwischenstufe 20 (4,0 g, 0,017 mol) in wasserfr. THF (60 mL), bei -78°C, unter N₂, wurde DIBAL-H 1 M/THF (52,5 mL, 3 Äq.) zugetropft. Nachdem die Zugabe beendet war, wurde das Reaktionsgemisch bei -30°C für 3 h gerührt. Eine Rochelle-Salzlösung wurde dann bei 0°C zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc (2 × 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfr. Na₂SO₄ getrocknet. Die Feststoffe wurden filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Die Titelverbindung wurde als ein klares Öl erhalten (3,1 g, 89%) und wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.
NMR (¹H, CDCl₃): δ 4,90 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,70 (bs, 1H).
MS (m/z): 207 [MH]⁺.

Zwischenstufe 22

5-[2-tert-Butyldimethylsilyloxyethyl]-4,6-dichlor-2-methylpyrimidin

[0115] Zu einer Lösung von Zwischenstufe 21 (3,1 g, 0,015 mol) in wasserfr. DMF (100 mL), bei 0°C, unter N₂, wurden Imidazol (17 g, 17 Äq.), t-Butyldimethylsilylchlorid (6,35 g, 2,8 Äq.) und DMAP (katalytische Menge) zugegeben. Die Lösung wurde bei R. t. für 18 h gerührt. EtOAc (100 mL) und ges. wässr. NH₄Cl-Lösung (50 mL) wurden zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit ges. wässr. NaCl-Lösung (2 × 100 mL) gewaschen und über wasserfr. Na₂SO₄ getrocknet. Die Feststoffe wurden filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Die rohe Verbindung wurde mit Flash-Chromatographie (Kieselgel, cHex/EtOAc 9:1) gereinigt, was die Titelverbindung als ein klares Öl ergab (4,6 g, 95%).
NMR (¹H, CDCl₃): δ 3,86 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,66 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).
MS (m/z): 321 [MH]⁺.

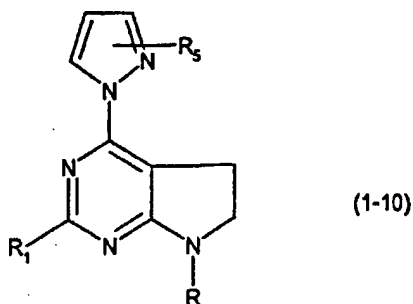
Zwischenstufe 23

(2,4-Bis-trifluormethylphenyl)-{5-[2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl]-6-chlor-2-methylpyrimidin-4-yl}amin

[0116] Zu einer Lösung von 2,4-Bis-trifluormethylanilin (984 µl, 1 Äq.) in wasserfr. DMF (15 mL), bei 0°C, unter N₂, wurde NaH 80%/Öl (400 mg, 2,2 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C für 30 Min. gerührt und wurde dann zu einer Lösung von Zwischenstufe 22 (2 g, 6 mmol) in wasserfr. DMF (15 mL) bei R. t., unter N₂, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei R. t. für 30 Min. gerührt. Das überschüssige NaH wurde vorsichtig mit ges. wässr. NaCl-Lösung zerstört und das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die organische Schicht wurde mit ges. wässr. NaCl-Lösung (2 × 30 mL) gewaschen und über wasserfr. Na₂SO₄ getrocknet. Die Feststoffe wurden filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Die rohe Verbindung wurde mit Flash-Chromatographie (Kieselgel, cHex/EtOAc 95:5 → 90:10) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als ein klares Öl erhalten (1,84 g, 56%).
NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,61 (d, 1H), 8,04 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,95 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 0,73 (s, 9H), -0,90 (s, 6H).
MS (m/z): 514 [MH]⁺.

BEISPIEL 1

Synthese von repräsentativen Verbindungen der Struktur (1-10)



7-(2,4-Dichlorphenyl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-1)

[0117] 2-(1H-Pyrazol-3-yl)thiazol (22 mg) wurde zu einer Suspension von NaH 80%/Öl (4 mg) in wasserfr. DMF (300 µL) zugegeben. Nach Rühren für 30 Min. wurde Zwischenstufe 8 (15 mg) bei R. t. zugegeben und das so erhaltene Gemisch wurde bei 110°C für 3 h erhitzt. Der Reaktionsansatz wurde dann in vacuo konzentriert und der Rückstand wurde mit H₂O verdünnt und mit CH₂Cl₂ (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfr. Na₂SO₄ getrocknet, die Feststoffe wurden filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Die Titelverbindung wurde nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, cHex/EtOAc 4:1) als ein weißer Feststoff erhalten (16,5 mg).

[0118] Die Verbindung 1-10-4, deren analytische Daten in der folgenden Tabelle 1-10, oder in den entsprechenden Tabellen, berichtet werden, wurde analog hergestellt, ausgehend von dem geeigneten Amin-, Pyrrol- oder Pyrazolderivat.

7-(2,4-Bis-trifluormethylphenyl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-2)

[0119] Zu einer Suspension von NaH 80%/Öl (3,54 mmol, 3,0 Äq.) in trockenem DMF (13 mL) bei R. t., unter N₂, wurde 2-(1H-Pyrazol-3-yl)thiazol (538 mg, 3,54 mmol, 3 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei R. t. für 30 Min. gerührt. Zwischenstufe 13 (450 mg, 1,18 mmol) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde bei 100°C (Schraubdeckelfläschchen) für 4 h erhitzt. Es wurde heruntergekühlt und in EtOAc gegossen. Die organische Schicht wurde mit ges. wässr. NaCl-Lösung (3×) gewaschen und über wasserfr. Na₂SO₄ getrocknet. Die Feststoffe wurden filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wurde mit Flash-Chromatographie (Kieselgel, Toluol/EtOAc 9:1) gereinigt, was die Titelverbindung als einen weißen Feststoff ergab (535 mg, 99%).

[0120] Die Verbindungen 1-10-31, 1-10-32, 1-10-33, 1-10-37 und 1-10-40, deren analytische Daten in der folgenden Tabelle 1-10 berichtet werden, wurden analog hergestellt unter Verwendung von jeweils 4-(1H-Pyrazol-3-yl)morpholin (J. Org. Chem. 1984, 269–276), 3-(1H-Pyrazol-3-yl)pyridin (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000, 1211–1214), 2-(1H-Pyrazol-3-yl)pyrazin (Tet. Lett., 1999, 4779–4782), 3-(1H-Imidazol-2-yl)-1H-pyrazol (J. Het. Chem., 1989, 893) und 5-(1H-Pyrazol-3-yl)oxazol (Tet. Lett., 1972, 2369–2372) anstelle von 2-(1H-Pyrazol-3-yl)thiazol.

[0121] Die Verbindungen 1-10-35 und 1-10-38, deren analytische Daten in der folgenden Tabelle 1-10 berichtet werden, wurden analog hergestellt unter Verwendung von 1H-Pyrazol-3-carbonsäureethylester anstelle von 2-(1H-Pyrazol-3-yl)thiazol. Die Estergruppe wurde dann in das entsprechende N-Methylthiazol und Oxadiazol umgewandelt, indem man Verfahren folgte, die in der Literatur bekannt sind (J. Het. Chem., 1986, 1391).

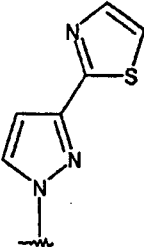
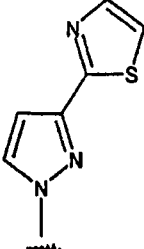
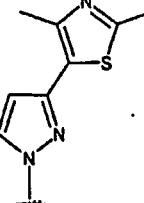
[0122] Verbindung 1-10-36, deren analytische Daten in der folgenden Tabelle 1-10 berichtet werden, wurde durch Methylierung der Verbindung 1-10-37 hergestellt, unter Verwendung von NaH als Base und Methyljodid als Methylierungsmittel.

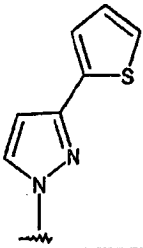
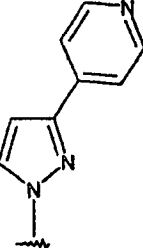
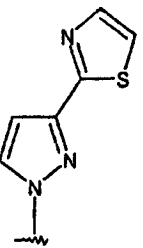
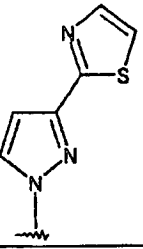
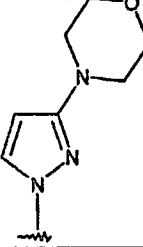
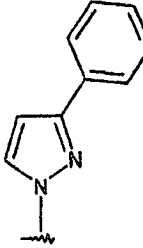
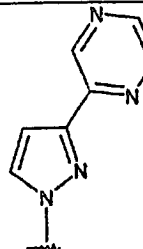
[0123] Die Verbindungen 1-10-29, 1-10-34 und 1-10-39, deren analytische Daten in der folgenden Tabelle 1-10 berichtet werden, wurden analog hergestellt unter Verwendung von jeweils 2-Amino-3,5-dichlorpyridin, 2-Amino-3-chlor-5-trifluormethylpyridin und 3-Amino-2-trifluormethylpyridin anstelle von 2,4-Bis-trifluormethylanilin in der Herstellung von Zwischenstufe 23.

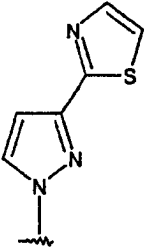
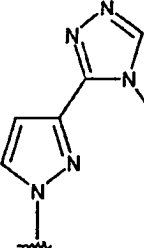
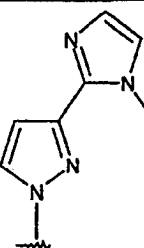
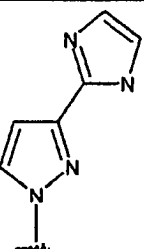
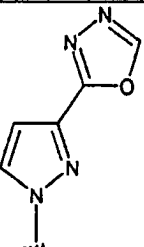
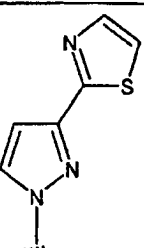
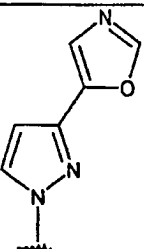
[0124] Verbindung 1-10-30, deren analytische Daten in der folgenden Tabelle 1-10 berichtet werden, wurde analog hergestellt unter Verwendung von 2,6-Dimethoxy-3-aminopyridin in THF mit EtONa als Base anstelle von 2,4-Bis-trifluormethylanilin in DMF mit NaH als Base in der Herstellung von Zwischenstufe 23.

[0125] Alle analytischen Daten werden in der folgenden Tabelle 1-10 dargelegt.

Tabelle 1-10

Verb. Nr.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytische Daten
1-10-1	2,4-Dichlorphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.74 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.77 (t, 2H), 2.53 (s, 3H). MS (m/z): 429 [MH] ⁺ .
1-10-2	2,4 Bis-trifluor-methylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.69 (d, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.93 (bd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.79 (t, 2H). MS (m/z): 497 [MH] ⁺ .
1-10-3	2,4-Dichlorphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.63 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). MS (m/z): 457 [MH] ⁺ (2Cl).

1-10-4	2,4-Dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 9.62 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 2.48 (s, 3H). MS (m/z): 428 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-26	2,4-Dichlorophenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.87 (d, 1H), 8.77 (d, 2H), 8.31 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 2.52 (s, 3H). MS (m/z): 423 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-29	2-(3,5-Dichloropyridin)	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.69 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 2.56 (s, 3H). MS (m/z): 430 [M] ⁺ .
1-10-30	3-(2,6-Bis-methoxy-pyridin)	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.70 (bs, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.96 (t, 3H), 3.94 (t, 3H), 3.69 (t, 2H), 2.51 (s, 3H). MS (m/z): 422 [MH] ⁺ .
1-10-31	2,4 Bis-trifluoromethylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.46 (d, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.9 (bd, 1H), 7.56 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.87 (t, 4H), 3.67 (t, 2H), 3.30 (t, 4H), 2.41 (s, 3H). MS (m/z): 500 [MH] ⁺ .
1-10-32	2,4 Bis-trifluoromethylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 9.17 (bs, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 2.47 (s, 3H). MS (m/z): 491 [MH] ⁺ .
1-10-33	2,4 Bis-trifluoromethylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 9.36 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.06 (sa, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 2.47 (s, 3H). MS (m/z): 492 [MH] ⁺ .

1-10-34	2-(3-Chlor-5-trifluormethylpyridin)	CH ₃		NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 8.70 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 2.55 (s, 3H). MS (m/z): 464 [MH] ⁺ .
1-10-35	2,4 Bis-trifluoromethylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.76 (d, 1H) 8.43 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.05 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 2.47 (s, 3H). MS (m/z): 495 [MH] ⁺ .
1-10-36	2,4 Bis-trifluoromethylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.72 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.5 (broad, 1H), 7.30 (bs, 1H), 7.05 (bs, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.04 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 2.46 (s, 3H). MS (m/z): 494 [MH] ⁺ , 238, 414.
1-10-37	2,4 Bis-trifluoromethylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.63 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.21 (bs, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 2.44 (s, 3H). MS (m/z): 480 [MH] ⁺ , 414
1-10-38	2,4 Bis-trifluoromethylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.76 (d, 1H) 8.50 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.77 (t, 2H), 2.45 (s, 3H). MS (m/z): 482 [MH] ⁺ .
1-10-39	3-(2-Trifluoromethylpyridin)	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): 8.97 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 2.52 (s, 3H). MS (m/z): 430 [MH] ⁺
1-10-40	2,4 Bis-trifluoromethylphenyl	CH ₃		NMR (¹ H, Acetone-d ₆): δ 8.76 (d, 1H) 8.28 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 2.35 (s, 3H). MS (m/z): 481 [MH] ⁺ .

BEISPIEL 2

CRF-Bindungsaktivität

[0126] Die CRF-Bindungsaffinität ist in vitro bestimmt worden durch die Fähigkeit der Verbindungen, ^{125}I -oCRF und ^{125}I -Sauvagin, für CRF1- beziehungsweise CRF2-SPA, von rekombinanten humanen CRF-Rezeptoren, exprimiert in Membranen von Eierstockzellen des chinesischen Hamsters (CHO), zu verdrängen. Für das Membranpräparat wurden CHO-Zellen aus konfluenten T-Kolben in SPA-Puffer (HEPES/KOH 50 mM, EDTA 2 mM; MgCl_2 10 mM, pH-Wert 7,4) in 50 mL Zentrifugenröhrchen gesammelt, mit einem Polytron homogenisiert und zentrifugiert (50.000 g für 5 Min. bei 4°C: Beckman-Zentrifuge mit JA20-Rotor). Das Pellet wurde resuspendiert, homogenisiert und wie zuvor zentrifugiert.

[0127] Der SPA-Versuch ist in einer Optiplatte ausgeführt worden durch die Zugabe von 100 μL des Reagenziengemischs zu 1 μL der Verbindungsverdünnung (100% DMSO-Lösung) pro Vertiefung. Das Testgemisch wurde hergestellt, indem SPA-Puffer, WGA-SPA-Kügelchen (2,5 mg/mL), BSA (1 mg/mL) und Membranen (50 und 5 μg Protein/mL für CRF1 beziehungsweise CRF2) und 50 pM Radioligand gemischt wurden.

[0128] Die Platte wurde über Nacht (> 18 h) bei Raumtemperatur inkubiert und mit dem Packard-Topcount mit einem WGA-SPA- ^{125}I -Zählprotokoll gelesen.

BEISPIEL 3

Funktioneller CRF-Test

[0129] Erfindungsgemäße Verbindungen wurden in einem funktionellen Test für die Bestimmung ihrer inhibitorischen Wirkung charakterisiert. Humane CRF-CHO-Zellen wurden mit CRF stimuliert und die Rezeptoraktivierung wurde bewertet, indem die Akkumulation von cAMP gemessen wurde.

[0130] CHO-Zellen aus einem konfluenten T-Kolben wurden mit Kulturmedium ohne G418 resuspendiert und in einer Platte mit 96 Vertiefungen verteilt, 25.000 Zellen/Vertiefung, 100 μL /Vertiefung, und über Nacht inkubiert. Nach der Inkubation wurde das Medium durch 100 μL cAMP-IBMX-Puffer (5 mM KCl, 5 mM NaHCO_3 , 154 mM NaCl, 5 mM HEPES, 2,3 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 ; 1 g/L Glucose, pH-Wert 7,4, ergänzt mit 1 mg/mL BSA und 1 mM IBMX), erwärmt bei 37°C, und 1 μL Antagonistverdünnung in unverdünntem DMSO ersetzt. Nach 10 zusätzlichen Minuten der Inkubation bei 37°C in einem Platteninkubator ohne CO_2 wurde 1 μL Antagonistverdünnung in unverdünntem DMSO zugegeben. Wie zuvor wurde die Platte für 10 Minuten inkubiert und dann wurde der zelluläre cAMP-Gehalt gemessen, indem das Amersham RPA538-Kit verwendet wurde.

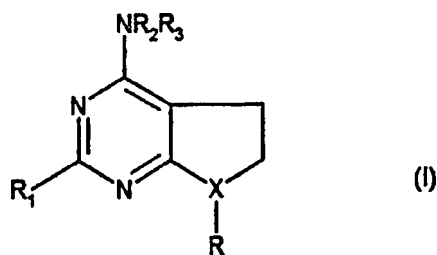
[0131] Alle Veröffentlichungen, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf Patente und Patentanmeldungen, die in dieser Beschreibung zitiert werden, sind hier durch Bezugnahme aufgenommen, als ob jede einzelne Veröffentlichung ausdrücklich und einzeln angegeben würde, um hier durch Bezugnahme aufgenommen zu werden, wie wenn sie vollständig dargelegt würde.

[0132] Es ist selbstverständlich, dass die vorliegende Erfindung alle Kombinationen der hier vorstehend beschriebenen speziellen und bevorzugten Reste abdeckt.

[0133] Die Anmeldung, von der diese Beschreibung und die Ansprüche einen Teil bilden, kann als Prioritätsbasis in Bezug auf jede nachfolgende Anmeldung verwendet werden. Die Ansprüche einer derartigen nachfolgenden Anmeldung können auf jedes hier beschriebene Merkmal oder eine Kombination von Merkmalen gerichtet sein. Sie können die Form von Produkt-, Zusammensetzungs-, Verfahrens- oder Verwendungs-Ansprüchen haben und können, als Beispiel und ohne Einschränkung, die folgenden Ansprüche einschließen:

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I), einschließlich Stereoisomere, und pharmazeutisch verträgliche Salze oder Solvate davon



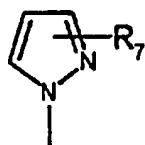
wobei

R Aryl oder Heteroaryl ist, von denen jedes mit 1 bis 4 Resten, ausgewählt aus:

Halogen, C1-C6-Alkyl, C1-C6-Alkoxy, Halogen-C1-C6-alkyl, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, Halogen-C1-C6-alkoxy, -COR₄, Nitro, -NR₉R₁₀, Cyano und einem Rest R₅ substituiert sein kann;

R₁ Wasserstoff, C1-C6-Alkyl, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, Halogen-C1-C6-Alkyl, Halogen-C1-C6-Alkoxy, Halogen, NR₉R₁₀ oder Cyano ist;

R₂ und R₃ zusammen mit N



bilden;

R₄ ein C1-C4-Alkyl, -OR₉ oder -NR₉R₁₀ ist;

R₅ ein 5- bis 6-gliedriger Heterocyclus ist, welcher gesättigt sein kann oder ein bis drei Doppelbindungen enthalten kann, und welcher mit einem oder mehreren R₈-Resten substituiert sein kann;

R₇ ein Rest R₅ ist;

R₈ C1-C6-Alkyl, Halogen-C1-C2-Alkyl, Halogen, Nitro, C1-C6-Alkoxy oder Cyano ist;

R₉ Wasserstoff oder C1-C6-Alkyl ist;

R₁₀ unabhängig von R₉ die gleiche Bedeutung hat;

X Stickstoff ist.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei R₁ ein C1-C3-Alkylrest oder ein Halogen-C1-C3-Alkylrest ist.

3. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 2, wobei R eine Arylgruppe, ausgewählt aus 2,4-Dichlorphenyl, 2-Chlor-4-methylphenyl, 2-Chlor-4-trifluormethylphenyl, 2-Chlor-4-methoxyphenyl, 2,4,5-Trimethylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2-Methyl-4-methoxyphenyl, 2-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Methyl-4-trifluormethylphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 2-Methoxy-4-trifluormethylphenyl, 2-Methoxy-4-chlorphenyl, 3-Methoxy-4-chlorphenyl, 2,5-Dimethoxy-4-chlorphenyl, 2-Methoxy-4-isopropylphenyl, 2-Methoxy-4-trifluormethylphenyl, 2-Methoxy-4-isopropylphenyl, 2-Methoxy-4-methylphenyl, 2-Trifluormethyl-4-chlorphenyl, 2,4-Trifluormethylphenyl, 2-Trifluormethyl-4-methylphenyl, 2-Trifluormethyl-4-methoxyphenyl, 2-Brom-4-isopropylphenyl, 4-Methyl-6-dimethylaminopyridin-3-yl, 3,5-Dichlorpyridin-2-yl, 2,6-Bismethoxypyridin-3-yl und 3-Chlor-5-trichlormethylpyridin-2-yl, ist.

4. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, ausgewählt aus:

7-(2,4-Dichlorphenyl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

7-(2,4-Bis-trifluormethylphenyl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

7-(2,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

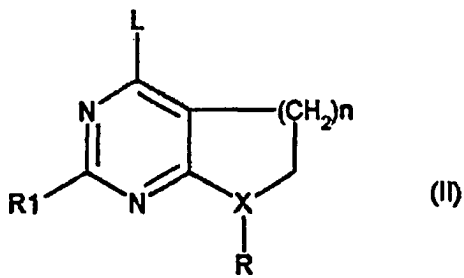
7-(2,4-Bis-trifluormethyl-phenyl)-2-methyl-4-(3-morpholin-4-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

7-(2,4-Bis-trifluormethyl-phenyl)-2-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

7-(2,4-Bis-trifluormethyl-phenyl)-2-methyl-4-(3-pyrazin-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

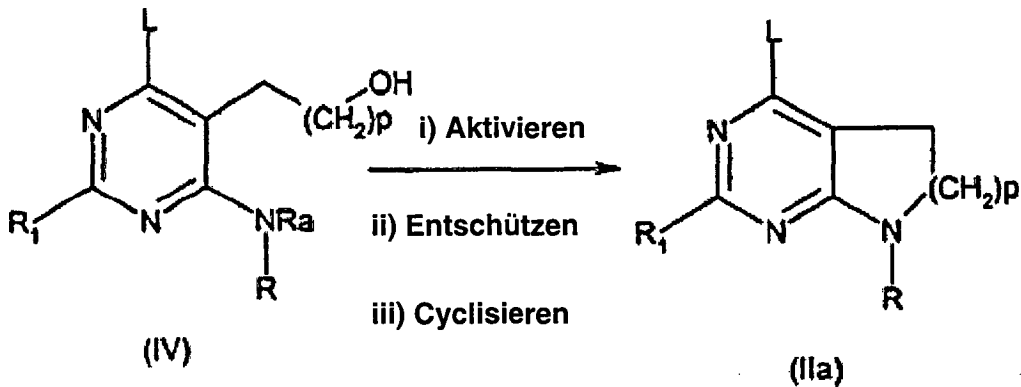
7-(2,4-Bis-trifluormethyl-phenyl)-2-methyl-4-(3-oxazol-5-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, welches die Umsetzung einer Verbindung der Formel (II), wobei L eine Abgangsgruppe ist und n gleich 1 ist,



mit der Aminoverbindung R_2R_3NH (III), wobei X, R, R_2 und R_3 wie in Anspruch 1 definiert sind, umfasst, gefolgt, wenn nötig oder erwünscht, von Isolieren der Verbindung als Salz davon.

6. Verfahren gemäß Anspruch 5 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IIa),



welche äquivalent zu Verbindungen der Formel (II) sind, wobei X Stickstoff ist und p gleich 1 ist, umfassend die folgenden Schritte:

- i) Aktivieren der Hydroxygruppe von Verbindungen der Formel (IV), wobei p gleich 1 ist, R_a eine geeignete Schutzgruppe für die Aminogruppe ist, R und R_1 wie in Anspruch 1 definiert sind, durch Umwandlung in eine geeignete Abgangsgruppe;
- ii) Entschützen der Aminoschutzgruppe;
- iii) Cyclisieren.

7. Verwendung einer Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in der Behandlung von Zuständen, vermittelt durch CRF (Corticotropin Releasing Factor).

8. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Verwendung in der Behandlung von Depression und Angst.

9. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Verwendung in der Behandlung von IBS (Reizdarmkrankung) und IBD (entzündliche Darmerkrankung).

10. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung in der Behandlung von Zuständen, vermittelt durch CRF (Corticotropin Releasing Factor).

11. Verbindung gemäß Anspruch 10 zur Verwendung in der Behandlung von Depression und Angst.

12. Verbindung gemäß Anspruch 11 zur Verwendung in der Behandlung von IBS (Reizdarmkrankung) und IBD (entzündliche Darmerkrankung).

13. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 in einem Gemisch mit einem oder mehreren physiologisch verträglichen Trägern oder Excipienten.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen