



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt



(10) DE 601 12 609 T2 2006.01.19

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 341 788 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 12 609.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US01/44210

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 987 095.5

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 02/048147

(86) PCT-Anmeldetag: 26.11.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 20.06.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 10.09.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 10.08.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 19.01.2006

(51) Int Cl.⁸: C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

255763 P 15.12.2000 US

274284 P 08.03.2001 US

315089 P 27.08.2001 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(72) Erfinder:

CHAMBERLAIN, D., Stanley, Research Triangle Park, US; GUDMUNDSSON, Kristjan, Research Triangle Park, US; JOHNS, A., Brian, Research Triangle Park, US

(54) Bezeichnung: PYRAZOLOPYRIDINE

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, diese Verbindungen umfassende pharmazeutische Formulierungen und die Verwendung dieser Verbindungen in der Therapie. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen zur Prophylaxe und Behandlung von viralen Herpes-Infektionen.

[0002] Unter den DNA-Viren sind diejenigen der Herpes-Gruppe die Quellen der häufigsten viralen Erkrankungen des Menschen. Die Gruppe schließt die Herpes simplex-Virustypen 1 und 2 (HSV), das Varicella zoster-Virus (VZV), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), das humane Herpes-Virus Typ 6 (HHV-6), humane Herpes-Virus Typ 7 (HHV-7) und humane Herpes-Virus Typ 8 (HHV-8) ein. HSV-1 und HSV-2 sind einige der häufigsten Infektionserreger des Menschen. Die meisten dieser Viren können in den Nervenzellen des Wirtes überdauern; nach der Infektion unterliegen die Individuen einem Risiko eines wiederkehrenden klinischen Auftretens der Infektion, was sowohl physisch als auch psychologisch beschwerlich sein kann.

[0003] Herpes simplex-Viren (HSV-1 und -2) sind die Verursacher von Herpes labialis und Herpes genitalis. Eine HSV-Infektion ist häufig durch ausgedehnte und hinderliche Läsionen der Haut, des Mundes und/oder der Genitalien gekennzeichnet. Primäre Infektionen können subklinisch sein, obwohl sie schwerwiegender als Infektionen in denjenigen Individuen zu sein neigen, die zuvor mit dem Virus in Kontakt gekommen sind. Eine Augeninfektion durch HSV kann zu Keratitis oder Katarakten führen, wodurch die Sehkraft des Patienten gefährdet wird. Eine Infektion des Neugeborenen, bei immunbeeinträchtigten Patienten oder das Eindringen der Infektion in das zentrale Nervensystem kann sich als tödlich erweisen. Allein in den USA sind 40 Millionen Menschen mit HSV-2 infiziert, eine Anzahl, von der erwartet wird, daß sie bis 2007 auf 60 Millionen zunimmt. Mehr als 80% der mit HSV-2 infizierten Individuen sind sich unbewußt darüber, daß sie das Virus in sich tragen und verbreiten, und von den diagnostizierten erhielten weniger als 20% orale Therapien. Das Nettoergebnis besteht darin, daß weniger als 5% der infizierten Bevölkerung behandelt werden. In gleicher Weise bleiben von den 530 Millionen Menschen weltweit, die das HSV-1-Virus tragen, 81% der symptomatischen Bevölkerung unbehandelt. Für die HSV-Infektion gibt es keine Heilung, und nach einer Infektion trägt das Individuum das Virus lebenslang in einem ruhenden Zustand. Die Reaktivierung des Virus aus der Latenzphase tritt periodisch auf und kann durch Stress, Umweltfaktoren und/oder Unterdrückung des Wirt-Immunsystems ausgelöst werden. Derzeit ist die Verwendung von Nukleosidanalogen, wie Valaciclovir (VALTREX®) und Aciclovir (ZOVI-RAX®), die Standardbehandlung zur Bewältigung von genitalen Herpesvirusausbrüchen.

[0004] Das VZV ist ein Herpesvirus, das Windpocken und Gürtelrose verursacht. Windpocken sind die primäre Erkrankung, die in einem Wirt ohne Immunität erzeugt wird, und bei kleinen Kindern sind sie gewöhnlich eine milde Erkrankung, die durch einen bläschenartigen Ausschlag und Fieber gekennzeichnet ist. Gürtelrose oder Zoster ist die wiederauftretende Form der Krankheit, die bei Erwachsenen auftritt, die zuvor mit VZV infiziert wurden. Die klinische Manifestation von Gürtelrose ist durch Neuralgie und einen bläschenartigen Hautausschlag gekennzeichnet, der eine unilaterale und dermatomale Verteilung hat. Die Ausbreitung der Entzündung kann zu Lähmung oder Krämpfen führen. Koma kann auftreten, falls die Meningen betroffen werden. VZV ist ein ernsthaftes Besorgnis bei Patienten, die immunsuppressive Wirkstoffe für Transplantationszwecke oder zur Behandlung von bösartiger Neoplasie erhalten, und ist eine ernsthaft Komplikation von AIDS-Patienten aufgrund ihres beeinträchtigten Immunsystems.

[0005] Wie bei anderen Herpesviren führt eine Infektion mit CMV zu einer lebenslangen Verbindung von Virus und Wirt. Eine angeborene Infektion als Folge einer Infektion der Mutter während der Schwangerschaft kann zu klinischen Wirkungen, wie Tod und schwerwiegender Krankheit (Mikrozephalie, Hepatosplenomegalie, Gelbsucht, mentale Retardierung), Retinitis, die zu Blindheit oder in weniger schweren Formen zu Wachstumsstörung führt, und Anfälligkeit für Brust- und Augeninfektionen führen. Eine CMV-Infektion bei Patienten, die immunbeeinträchtigt sind, z.B. als Ergebnis von Malignität, Behandlung mit immunsuppressiven Wirkstoffen im Anschluß an eine Transplantation oder Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus, kann zu Retinitis, Pneumonitis, gastrointestinalen Störungen und neurologischen Krankheiten führen. Eine CMV-Infektion ist ebenfalls mit kardiovaskulären Krankheiten und Zuständen verbunden, einschließlich Restenose und Atherosklerose.

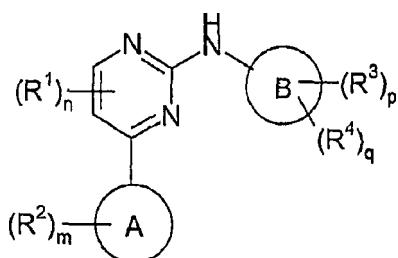
[0006] Die Haupterkrankung, die durch EBV verursacht wird, ist akute oder chronische infektiöse Mononukleose (Drüseneiter). Beispiele für andere EBV- oder mit EBV verbundene Krankheiten schließen ein: lymphoproliferative Krankheit, die häufig bei Personen mit angeborener oder erworbener zellulärer Immundefizienz auftritt, X-chromosomal lymphoproliferative Krankheit, die insbesondere bei kleinen männlichen Kindern auftritt, EBV-assoziierte B-Zell-Tumoren, Hodgkin-Krankheit, Nasopharyngialkarzinom, Burkitt-Lymphom, Nicht-Hodgkin-Lymphom, Thymome und orale Haarleukoplakie. EBV-Infektionen wurden ebenfalls in Verbin-

dung mit einer Vielzahl von Epithelzell-abstammenden Tumoren der oberen und unteren Atemwege, einschließlich Lunge, gefunden. EBV-Infektion wurde ebenfalls mit anderen Krankheiten und Zuständen assoziiert, einschließlich chronischem Müdigkeitssyndrom, multipler Sklerose und Alzheimer-Krankheit.

[0007] Es wurde gezeigt, daß HHV-6 ein Verursacher von Dreitagefieber bei Kindern bzw. von Nierenabstoßung und interstitieller Pneumonie bei Nieren- und Knochenmarktransplantationspatienten ist und mit anderen Krankheiten wie multipler Sklerose verbunden sein kann. Es gibt ebenfalls Hinweise auf eine Unterdrückung der Stammzellzahlen bei Knochenmarktransplantationspatienten. HHV-7 ist von unbestimmter Krankheitsätiologie.

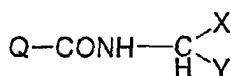
[0008] Das Hepatitis 8-Virus (HBV) ist ein virales Pathogen von weltweiter großer Bedeutung. Das Virus ist ätiologisch mit dem primären Leberzellkarzinom assoziiert, und man nimmt an, daß es 80% der Leberkrebsfälle weltweit verursacht. Klinische Wirkungen einer Infektion mit HBV reichen von Kopfschmerz, Fieber, Unwohlsein, Übelkeit, Erbrechen und Anorexie bis hin zu Bauchschmerzen. Die Vermehrung des Virus wird gewöhnlich durch die Immunreaktion gesteuert, bei einem Erholungsverlauf, der bei Menschen Wochen oder Monate dauert, aber eine Infektion kann ernsthafter sein, was zu der oben umrissenen andauernden chronischen Lebererkrankung führt.

[0009] Die PCT-Veröffentlichung Nr. WO 01/14375 (Astra Zeneca AB) betrifft Imidazo[1,2-a]pyridin- und Pyrazolo[2,3-a]pyridin-Derivate der Formel (I):



worin Ring A ein Imidazol[1,2-a]pyridin oder Pyrazolo[2,3-a]pyrid-3-yl ist; R² wie darin definiert ist; m 0–5 ist; worin die Werte für R² gleich oder verschieden sein können; R¹ wie darin definiert ist; n 0 bis 2 ist, worin die Werte für R¹ gleich oder verschieden sein können; Ring B Phenyl oder an einen C₅₋₇-Cycloalkyl-Ring kondensiertes Phenyl ist; R³ wie darin definiert ist; p 0–4 ist; worin die Werte für R³ gleich oder verschieden sein können; R⁴ wie darin definiert ist; q 0–2 ist; worin die Werte für R⁴ gleich oder verschieden sein können; und worin p + q ≤ 5 ist; oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester davon. Die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) in der Inhibierung der Zellzykluskinasen CDK2, CDK4 und CDK6 wird ebenfalls beschrieben.

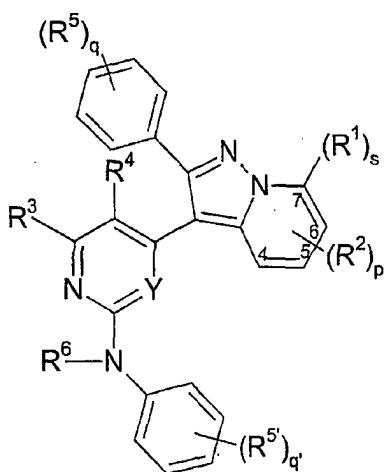
[0010] US-PS 5,498,774 und EP 0 404 190 (Mitsudera et al.) betreffen kondensierte heterocyclische Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



worin Q eine kondensierte heterocyclische Gruppe mit einem Stickstoffatom im Brückenkopf ist, das unsubstituiert oder substituiert ist, X ein Wasserstoffatom oder eine durch C, O, S oder N gebundene Gruppe ist und Y eine elektronenziehende Gruppe ist; oder ihr Salz, das als landwirtschaftliche Chemikalie nützlich ist.

Kurze Zusammenfassung der Erfindung

[0011] Gemäß einem ersten Aspekt der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I) bereitgestellt:



worin:

s 0 oder 1 ist;

p 0, 1, 2 oder 3 ist;

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NH-Het, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰Ay, -R¹⁰Het, -OR⁷, -OAy, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -S(O)_nR⁹, Cyano, Azido und Nitro besteht; oder

zwei benachbarte R²-Gruppen zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden; oder

R² in der Position C-6 ist und R¹ und R² zusammen mit den Atomen an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden;

worin, wenn s 0 ist, p 1, 2 oder 3 ist und wenigstens ein R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -NR⁷R⁸, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, -NH-Het und -NHR¹⁰Het besteht;

R⁷ und R⁸ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -OR⁹, -R¹⁰OR⁹, -NR⁹R¹¹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁹ und -R¹⁰SO₂NHCOR⁹ besteht;

R⁹ und R¹¹ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -R¹⁰OH, -R¹⁰OR¹⁰ und -R¹⁰NR¹⁰R¹⁰ besteht;

R¹⁰ jeweils gleich oder verschieden ist und unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl und Alkinyl besteht;

Ay Aryl ist;

Het eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische oder Heteroaryl-Gruppe ist;

n 0, 1 oder 2 ist;

Y N oder CH ist;

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, -OR⁷, -R¹⁰OR⁷, -R¹⁰OAY, -NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, C(O)Ay, -CO₂R⁷, -CO₂Ay, -SO₂NHR⁹, Ay, -OAY, -NR⁷Ay, -R¹⁰NR⁷Ay, Het, -NH-Het und -NHR¹⁰Het besteht;

R⁶ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁹ und -R¹⁰SO₂NHCOR⁹ besteht;

q und q' gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus 0, 1, 2, 3, 4 und 5 besteht;

R⁵ und R^{5'} jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NH-Het, -NHR¹⁰Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -S(O)_nR⁹, Cyano, Azido und Nitro besteht; oder zwei benachbarte R⁵- oder R^{5'}-Gruppen zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder

6-gliedrige Cycloalkyl-, Aryl-, heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, oder Heteroaryl-Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden; und pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon.

[0012] Gemäß einem zweiten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die eine Verbindung der Formel (I) umfaßt. Die pharmazeutisch Zusammensetzung kann ferner einen pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Verdünnungsstoff umfassen.

[0013] Gemäß einem dritten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Prophylaxe oder Behandlung von viralen Herpesinfektionen in einem Tier bereit. Das Verfahren umfaßt das Verabreichen einer therapeutischen wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) an das Tier, worin:

s 0 oder 1 ist;

p 0, 1, 2 oder 3 ist;

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NH-Het, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰Ay, -R¹⁰Het, -OR⁷, -OAy, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -S(O)_nR⁹, Cyano, Azido und Nitro besteht; oder

zwei benachbarte R²-Gruppen zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden; oder

R² in der Position C-6 ist und R¹ und R² zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden;

R⁷ und R⁸ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -OR⁹, -R¹⁰OR⁹, -NR⁹R¹¹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁹ und -R¹⁰SO₂NHCOR⁹ besteht;

R⁹ und R¹¹ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -R¹⁰OH, -R¹⁰OR¹⁰ und -R¹⁰NR¹⁰R¹⁰ besteht;

R¹⁰ jeweils gleich oder verschieden ist und unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl und Alkinyl besteht;

Ay Aryl ist;

Het eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische oder Heteroaryl-Gruppe ist;

n 0, 1 oder 2 ist;

Y N oder CH ist;

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, -OR⁷, -R¹⁰OR⁷, -R¹⁰OAY, -NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, C(O)Ay, -CO₂R⁷, -CO₂Ay, -SO₂NHR⁹, Ay, -OAY, -NR⁷Ay, -R¹⁰NR⁷Ay, Het, -NHHet und -NHR¹⁰Het besteht;

R⁶ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁹ und -R¹⁰SO₂NHCOR⁹ besteht;

q und q' gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus 0, 1, 2, 3, 4 und 5 besteht;

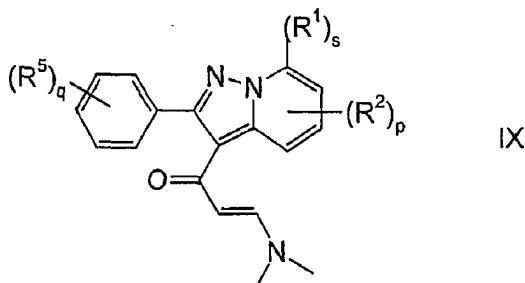
R⁵ und R^{5'} jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -S(O)_nR⁹, Cyano, Azido und Nitro besteht; oder zwei benachbarte R⁵- oder R^{5'}-Gruppen zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl-, Aryl-, heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, oder Heteroaryl-Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Solvat oder physiologisch funktionelles Derivat davon. Die virale Herpesinfektion kann mit Herpes simplex-Virus 1, Herpes simplex-Virus 2, Cytomegalovirus, Epstein-Barr-Virus, Herpes zoster-Virus, humanem Herpesvirus 6, humanem Hepresvirus 7 und humanen Herpesvirus 8 sein.

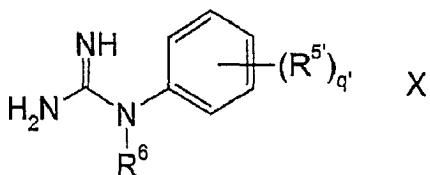
[0014] Gemäß einem vierten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Prophylaxe oder Be-

handlung von Zuständen oder Krankheiten bereit, die mit einer viralen Herpesinfektion in einem Tier verbunden sind, umfassend das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) an das Tier.

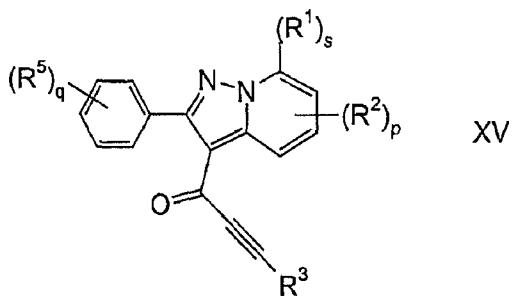
[0015] Gemäß einem fünften Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) bereit, worin Y N ist, R³ H ist und R⁴ H ist. Das Verfahren umfaßt das Umsetzen der Verbindung der Formel (IX):



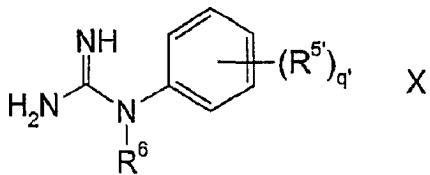
mit einer Verbindung der Formel (X):



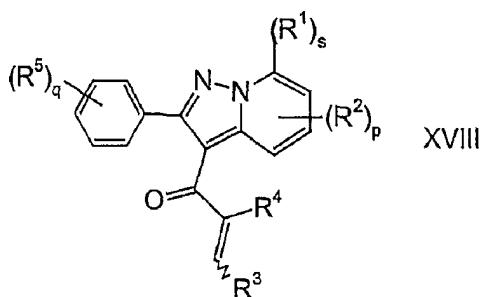
[0016] Gemäß einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) bereit, worin Y N ist; R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, -R¹⁰R⁷, -NR⁷R⁸, worin R⁷ und R⁸ nicht H sind, -R¹⁰NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -SO₂NHR⁹, Ay und Het besteht, und R⁴ H ist. Das Verfahren umfaßt das Umsetzen einer Verbindung der Formel (XV):



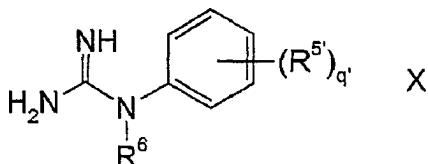
mit einer Verbindung der Formel (X):



[0017] Gemäß einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) bereit, worin Y N ist. Das Verfahren umfaßt das Umsetzen einer Verbindung der Formel (XVIII):



mit einer Verbindung der Formel (X):



gefolgt von oxidativer Aromatisierung.

[0018] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine radiomarkierte Verbindung der Formel (I) oder ein Salz, Solvat oder physiologisch funktionelles Derivat davon bereit. In einer Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung eine tritierte Verbindung der Formel (I) oder ein Salz, Solvat oder physiologisch funktionelles Derivat davon bereit.

[0019] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel (I) zur Verwendung in der Therapie bereit.

[0020] In noch einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel (I) zur Verwendung in der Prophylaxe oder Behandlung von viralen Herpesinfektionen bereit.

[0021] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung in der Prophylaxe oder Behandlung von viralen Herpesinfektionen bereit, umfassend eine Verbindung der Formel (I).

[0022] In noch einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel (I) zur Verwendung in der Prophylaxe oder Behandlung von Zuständen oder Krankheiten bereit, die mit viralen Herpesinfektionen in einem Tier verbunden sind.

[0023] In noch einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung in der Prophylaxe oder Behandlung von Zuständen oder Krankheiten bereit, die mit viralen Herpesinfektionen in einem Tier verbunden sind, umfassend eine Verbindung der Formel (I).

[0024] In noch einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von viralen Herpesinfektionen in Tieren bereit.

[0025] In noch einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Zuständen oder Krankheiten bereit, die mit viralen Herpesinfektionen in Tieren, bevorzugt Menschen, verbunden sind.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0026] Wie hier verwendet, bedeutet "eine Verbindung der Erfindung" oder "eine Verbindung der Formel (I)" eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Solvat oder physiologisch funktionelles Derivat davon. In ähnlicher Weise bedeutet in bezug auf isolierbare Zwischenstufen, wie zum Beispiel Verbindungen der Formel (IX), (XV) und (XVIII), der Begriff "eine Verbindung der Formel (Zahl)" eine Verbindung mit der Formel und pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon.

[0027] Wie hier verwendet, bezeichnen die Begriffe "Alkyl" und "Alkylen" lineare oder verzweigte Kohlenwas-

serstoffketten, die 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthalten. Beispiele für "Alkyl" wie hier verwendet schließen ein (aber sind nicht beschränkt auf): Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, Isobutyl, Isopropyl und tert-Butyl. Beispiele für "Alkylen" wie hier verwendet schließen ein (aber sind nicht beschränkt auf): Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen und Isobutylen. "Alkyl" schließt auch substituiertes Alkyl ein. Die Alkyl-Gruppen können gegebenenfalls mit Mercapto, Nitro, Cyano und Halogen substituiert sein. Trihalogenmethyl, wie zum Beispiel Trifluormethyl, ist eine besonders bevorzugte Alkyl-Gruppe.

[0028] Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff "Cycloalkyl" einen nicht-aromatischen carbocyclischen Ring mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen und keinen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen. "Cycloalkyl" schließt exemplarisch Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl ein. "Cycloalkyl" schließt auch substituiertes Cycloalkyl ein. Das Cycloalkyl kann gegebenenfalls mit Substituenten substituiert sein, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Mercapto, Nitro, Cyano, Halogen und Alkyl besteht.

[0029] Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff "Alkenyl" lineare oder verzweigte Kohlenwasserstoffketten, die 2 bis 8 Kohlenstoffatome und wenigstens eine und bis zu 3 Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen enthalten. Beispiele für "Alkenyl" wie hier verwendet schließen Ethenyl und Propenyl ein, aber sind nicht darauf beschränkt. "Alkenyl" schließt auch substituiertes Alkenyl ein. Die Alkenyl-Gruppen können gegebenenfalls mit Mercapto, Nitro, Cyano, Halogen und Alkyl substituiert sein.

[0030] Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff "Cycloalkenyl" einen nicht-aromatischen carbocyclischen Ring mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen. "Cycloalkenyl" schließt exemplarisch Cyclobutenyl, Cyclopentenyl und Cyclohexenyl ein. "Cycloalkenyl" schließt auch substituiertes Cycloalkenyl ein. Der Ring kann gegebenenfalls mit Substituenten substituiert sein, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Mercapto, Nitro, Cyano, Halogen und Alkyl besteht.

[0031] Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff "Alkinyl" lineare oder verzweigte Kohlenwasserstoffketten, die 2 bis 8 Kohlenstoffatome und wenigstens eine und bis zu 3 Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindungen enthalten. Beispiele für "Alkinyl" wie hier verwendet schließen Ethynyl und Propynyl ein, aber sind nicht darauf beschränkt. Die Alkinyl-Gruppen können gegebenenfalls an einem verfügbaren Kohlenstoff mit Mercapto, Nitro, Cyano und Halogen substituiert sein.

[0032] Der Begriff "Halogen" bezeichnet die Elemente Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0033] Der Begriff "Aryl" bezeichnet monocyclische carbocyclische Gruppen und kondensierte bicyclische carbocyclische Gruppen mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen und mit wenigstens einem aromatischen Ring. Beispiele für besondere Aryl-Gruppen schließen Phenyl und Naphthyl ein, aber sind nicht darauf beschränkt. "Aryl" schließt auch substituiertes Aryl ein. Arylringe können gegebenenfalls mit Substituenten substituiert sein, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Perfluoralkyl, Alkoxy, Amino, Hydroxy, Alkylhydroxy, Alkylamin, Alkylether, Carboxy, Carboxamid, Sulfonamid, Het, Amidin, Cyano, Nitro und Azido besteht. Bevorzugte erfindungsgemäße Aryl-Gruppen schließen Phenyl und substituiertes Phenyl ein, aber sind nicht darauf beschränkt.

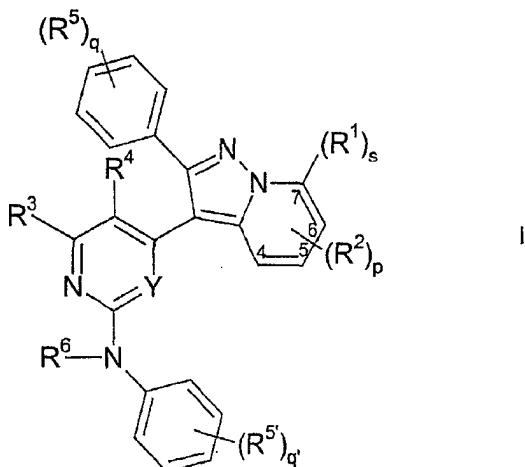
[0034] Der Begriff "Heterocyclus" bezeichnet monocyclische gesättigte oder ungesättigte nicht-aromatische carbocyclische Gruppen und kondensierte bicyclische nicht-aromatische carbocyclische Gruppen mit der angegebenen Anzahl von Gliedern in einem einzelnen Ring, die 1, 2, 3 oder 4 aus N, O und S ausgewählte Heteroatome enthalten. Beispiele für besondere heterocyclische Gruppen schließen ein (aber sind nicht beschränkt auf): Tetrahydrofuran, Dihydropyran, Tetrahydropyran, Pyran, Oxetan, Thietan, 1,4-Dioxan, 1,3-Dioxan, 1,3-Dioxalan, Piperidin, Piperazin, Tetrahydropyrimidin, Pyrrolidin, Morpholin, Thiomorpholin, Thiazolidin, Oxazolidin, Tetrahydrothiopyran, Tetrahydrothiophen und dgl. "Heterocyclus" schließt auch substituierten Heterocyclus ein. Die heterocyclische Gruppe kann gegebenenfalls mit Substituenten substituiert sein, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Perfluoralkyl, Alkoxy, Amino, Hydroxy, Alkylhydroxy, Alkylamin, Alkylether, Carboxy, Carboxamid, Sulfonamid, Het, Amidin, Cyano, Nitro und Azido besteht. Bevorzugte erfindungsgemäße heterocyclische Gruppen schließen ein (aber sind nicht beschränkt auf): substituiertes und unsubstituiertes Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin und Piperazin.

[0035] Der Begriff "Heteroaryl" bezeichnet aromatische monocyclische heterocyclische Gruppen und aromatische kondensierte bicyclische Gruppen mit der angegebenen Anzahl von Gliedern, die 1, 2, 3 oder 4 aus N, O und S ausgewählte Heteroatome enthalten. Beispiele für besondere Heteroaryl-Gruppen schließen ein (aber sind nicht beschränkt auf): Furan, Thiophen, Pyrrol, Imidazol, Pyrazol, Triazol, Tetrazol, Thiazol, Oxazol, Iso-

xazol, Oxadiazol, Thiadiazol, Isothiazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrazin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin, Benzofuran, Benzothiophen, Indol und Indazol. "Heteroaryl" schließt auch substituiertes Heteroaryl ein. Die Heteroaryl-Gruppe kann gegebenenfalls mit Substituenten substituiert sein, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Perfluoralkyl, Alkoxy, Amino, Hydroxy, Alkylhydroxy, Alkylamin, Alkylether, Carboxy, Carboxamid, Sulfonamid, Het, Amidin, Cyano, Nitro und Azido besteht. Bevorzugte erfindungsgemäße Heteroaryl-Gruppen schließen ein (aber sind nicht beschränkt auf): substituiertes und unsubstituiertes Pyridin, Furan, Thiophen, Pyrrol, Imidazol, Pyrazol und Pyrimidin.

[0036] Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff "gegebenenfalls", daß das (die) anschließend beschriebene(n) Ereignis(se) auftreten kann oder nicht, und schließt sowohl Ereignisse ein, die auftreten, als auch Ereignisse, die nicht auftreten.

[0037] Die vorliegende Erfindung stellt Verbindungen der Formel (I) bereit:



worin:

s 0 oder 1 ist;

p 0, 1, 2 oder 3 ist;

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NH-Het, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰Ay, -R¹⁰Het, -OR⁷, -OAy, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -S(O)ₙR⁹, Cyano, Azido und Nitro besteht; oder

zwei benachbarte R²-Gruppen zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden; oder

R² in der Position C-6 ist und R¹ und R² zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden;

R⁷ und R⁸ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -OR⁹, -R¹⁰OR⁹, -NR⁹R¹¹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁹ und -R¹⁰SO₂NHCOR⁹ besteht;

R⁹ und R¹¹ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -R¹⁰OH, -R¹⁰OR¹⁰ und -R¹⁰NR¹⁰R¹⁰ besteht;

R¹⁰ jeweils gleich oder verschieden ist und unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl und Alkinyl besteht;

Ay Aryl ist;

Het eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische oder Heteroaryl-Gruppe ist;

n 0, 1 oder 2 ist;

Y N oder CH ist;

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, -OR⁷, -R¹⁰OR⁷, -R¹⁰OAY, -NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, C(O)Ay, -CO₂R⁷, -CO₂Ay, -SO₂NHR⁹, Ay, -OAY, -NR⁷Ay, -R¹⁰NR⁷Ay, Het, -NHHet und -NHR¹⁰Het besteht;

R⁶ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -R¹⁰OR⁹,

$-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$, $-SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NSO_2R^9$, $-SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}NHCOR^9$ und $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ besteht;

q und q' gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus 0, 1, 2, 3, 4 und 5 besteht;

R^5 und $R^{5'}$ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, $-R^{10}Cycloalkyl$, $-NR^7R^8$, Ay, $-NHR^{10}Ay$, $-NR^7Ay$, Het, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-OR^7$, $-OAy$, $-OHet$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ay$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)Ay$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ay$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ay$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ay$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-S(O)_nR^9$, Cyano, Azido und Nitro besteht; oder zwei benachbarte R^5 - oder $R^{5'}$ -Gruppen zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl-, Aryl-, heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, oder Heteroaryl-Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden; und

pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon.

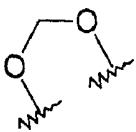
[0038] In einer bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel (I) ist s 1.

[0039] In einer bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel (I) ist p 0. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist p 1.

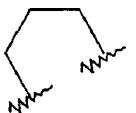
[0040] R² kann in der C-4-, C-5- und/oder C-6-Position des Pyrazolopyridin-Rings sein.

[0041] In einer Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I) definiert, worin eines oder beide aus R¹ und R² eine Aryl-, heterocyclische oder Heteroaryl-Einheit enthalten (z.B. ist R¹ oder R² aus der Gruppe, die aus Ay, $-NHR^{10}Ay$, $-NR^7Ay$, Het, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}Ay$, $-R^{10}Het$, $-OAy$, $-OHet$, $-OR^{10}Ay$, $-OR^{10}Het$, $-R^{10}NR^7Ay$, $-C(O)Ay$, $-C(O)Het$, $C(O)NR^7Ay$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(NH)NHR^7Ay$ und $S(O)_2NR^7Ay$ besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt). In einer anderen Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I) definiert, worin eines oder beide aus R¹ und R² eine heterocyclische oder Heteroaryl-Einheit enthalten (z.B. ist R¹ oder R² aus der Gruppe, die aus Het, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $R^{10}Het$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)Het$ und $-C(O)NHR^{10}Het$ besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt). In noch einer anderen Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel (I) definiert, worin weder R¹ noch R² eine Aryl-, heterocyclische oder Heteroaryleinheit enthält (z.B. sind R¹ und R² jeweils gleich oder verschieden und sind jeweils unabhängig aus der Gruppe, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, $-R^{10}Cycloalkyl$, $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-S(O)_nR^9$, Cyano, Azido und Nitro besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt). In einer anderen Ausführungsform enthält weder R¹ noch R² eine Heteroaryl- oder heterocyclische Einheit, aber kann eine Aryleinheit enthalten (z.B. ist R¹ oder R² aus der Gruppe, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, $-R^{10}Cycloalkyl$, $-NR^7R^8$, Ay, $-NHR^{10}Ay$, $-NR^7Ay$, $-OR^7$, $-R^{10}Ay$, $-OAy$, $-OR^{10}Ay$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ay$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ay$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ay$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ay$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-S(O)_nR^9$, Cyano, Azido und Nitro besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt).

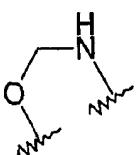
[0042] Eine Klasse von Verbindungen der Formel (I) schließt diejenigen definierten Verbindungen ein, worin zwei benachbarte R²-Gruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden; oder p 1 oder mehr ist, R² in der C-6-Position ist und R¹ und R² zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden. Mit "zwei benachbarte Gruppen" ist gemeint, daß zwei R²-Gruppen an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind. Wenn zwei benachbarte R²-Gruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe mit 1 oder 2 Heteroatomen bilden oder R¹ und C-6-R² zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe mit 1 oder 2 Heteroatomen bilden, dann kann jede R²-Gruppe oder jede R¹- und R²-Gruppe gleich oder verschieden sein und ist bevorzugt aus der Gruppe ausgewählt, die aus Alkyl, $-OR^7$, $-NR^7R^8$ und $-S(O)_nR^9$ besteht. Zum Beispiel sind in einer Ausführungsform zwei benachbarte R²-Gruppen (oder R¹ und C-6-R²) $-OR^7$ und bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine heterocyclische Gruppe, wie zum Beispiel:



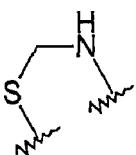
[0043] In einer anderen Ausführungsform sind zwei benachbarte R²-Gruppen (oder R¹ und C-6-R²) Alkyl und bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine Cycloalkyl-Gruppe, wie zum Beispiel:



[0044] In einer anderen Ausführungsform sind zwei benachbarte R²-Gruppen (oder R¹ und C-6-R²) als -OR⁷ bzw. -NR⁷R⁸ definiert und bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine heterocyclische Gruppe, wie zum Beispiel:



[0045] In einer anderen Ausführungsform sind zwei benachbarte R²-Gruppen (oder R¹ und C-6-R²) als -S(O)_nR⁹ bzw. -NR⁷R⁸ definiert und bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine heterocyclische Gruppe, wie zum Beispiel:



[0046] Aus diesen Beispielen können zusätzliche Ausführungsformen leicht durch die Fachleute sichergestellt werden.

[0047] Bevorzugt bilden zwei benachbarte R²-Gruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, nicht eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform bilden R¹ und R² zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, nicht eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält.

[0048] Bevorzugt ist R¹ aus der Gruppe, die aus Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -OR⁷, -OAy, -OHet, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)_nR⁹, Cyano, Azido und Nitro besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt. Besonders bevorzugt ist R¹ aus der Gruppe, die aus Halogen, Alkyl, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -OR⁷, -C(O)NR⁷R⁸ und S(O)_nR⁹ besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt. Die Variable n ist bevorzugt 0.

[0049] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R¹ aus der Gruppe, die aus Halogen, Alkyl, -NH₂, -NH-Alkyl, -NH-Cycloalkyl, -N(Alkyl)(alkyl), Het, -O-Alkyl, -N(Alkyl)-O-alkyl, -NHAy, -C(O)NH₂, -C(O)NH(Alkyl), -C(O)N(Alkyl)(alkyl) und -S-Alkyl besteht, oder jede Untergruppe daraus ausgewählt. Besonders bevorzugt ist R¹ aus der Gruppe, die aus -NH-Alkyl, -NH-Cycloalkyl und Pyrrolidon besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt.

[0050] Spezifische Beispiele für einige bevorzugte R¹-Gruppen sind aus der Gruppe, die aus Cl, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, -NH₂, -NH-Methyl, -N(CH₃)₂, -NH-Cyclopentyl-, -NH-Cyclopropyl, -NH-Isopropyl, -NH-Butyl, -NH-Phenyl, -N(CH₂)₂OCH₃, Pyrrolidin, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Thiomethoxy, Thioethoxy, Thiosopropoxy und Pyrrolidin besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt.

[0051] Wenn p 1 oder mehr ist, ist bevorzugt jedes R² gleich oder verschieden und ist unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, die aus Halogen, Alkyl, -OR⁷, -R¹⁰OR⁹, -NR⁷R⁸, C(O)Het, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, Ay, OAy,

-NR⁷Ay, -NHR¹⁰Ay, -C(O)NR⁷Ay, Het, -C(O)NHR¹⁰Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -S(O)_nR⁹, Cyano, Azido und Nitro besteht. Besonders bevorzugt ist jedes R² gleich oder verschieden und ist unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, die aus Halogen, Alkyl, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet und -C(O)NR⁷R⁸ besteht. In einer Ausführungsform ist R² Halogen.

[0052] Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform, wenn s 0 ist, ist p 1, 2 oder 3, und wenigstens ein R² ist aus der Gruppe ausgewählt, die aus -NR⁷R⁸, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, -NHHet und -NHR¹⁰Het besteht.

[0053] Spezifische Beispiele für einige bevorzugte R²-Gruppen sind aus der Gruppe, die aus F, Cl, Br, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, -NH₂, -NH-Methyl, -N(CH₃)₂, -NHCH(CH₃)₂, -NH-Cyclopentyl, -NH-Cyclopropyl, -NH-Isopropyl, -NH-Phenyl, -NH(CH₂)₂OCH₃, -NH-SO₂CH₃, Pyrrolidin, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropanoxy, Butoxy, Thiomethoxy, Thioethoxy, -CF₃, Azido und Nitro besteht, oder jede Untergruppe daraus ausgewählt.

[0054] In einer Klasse von Verbindungen der Formel (I) ist Y CH. In einer anderen bevorzugten Klasse von Verbindungen der Formel (I) ist Y N.

[0055] Bevorzugt sind R⁷ und R⁸ jeweils gleich oder verschieden und sind unabhängig aus der Gruppe, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, -R¹⁰-Cycloalkyl, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -C(O)R⁹ und -R¹⁰CO₂R⁹ besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt. Besonders bevorzugt sind R⁷ und R⁸ jeweils gleich oder verschieden und sind jeweils unabhängig aus der Gruppe, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl und -R¹⁰-Cycloalkyl besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt. In einer Ausführungsform sind R⁷ und R⁸ jeweils gleich oder verschieden und sind jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, Alkyl und Cycloalkyl besteht.

[0056] Bevorzugt sind R⁹ und R¹⁰ jeweils gleich oder verschieden und sind jeweils unabhängig aus der Gruppe, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl und -R¹⁰-Cycloalkyl besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt. Besonders bevorzugt sind R⁹ und R¹¹ jeweils gleich oder verschieden und sind jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, die aus H und Alkyl besteht.

[0057] Bevorzugt ist R¹⁰ Alkyl oder Cycloalkyl; besonders bevorzugt Alkyl.

[0058] In einer anderen Ausführungsform schließen die Verbindungen der Formel (I) diejenigen definierten Verbindungen ein, worin wenigstens eines aus R³ und R⁴ eine Aryl-, heterocyclische oder Heteroaryleinheit enthält (oder besonders bevorzugt eine heterocyclische oder Heteroaryleinheit, aber Aryleinheiten ausschließt). Eine bevorzugte Ausführungsform schließt diejenigen Verbindungen der Formel (I) ein, worin weder R³ noch R⁴ eine Aryl-, heterocyclische oder Heteroaryleinheit enthält (oder besonders bevorzugt keines einer heterocyclischen oder Heteroaryleinheit enthält, aber eine Aryleinheit enthalten kann). Auf der Basis der oben angegebenen Richtlinie für R¹ und R² kann ein Fachmann leicht die Liste von geeigneten Gruppen bestimmen, die R³ und R⁴ definieren, die Aryl-, heterocyclische oder Heteroaryleinheiten enthalten oder ausschließen.

[0059] R³ ist bevorzugt aus der Gruppe, die aus H, Halogen, Alkyl, -OR⁷, -R¹⁰OR⁷, -NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -CO₂R⁷ und Ay besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt. Besonders bevorzugt ist R³ aus der Gruppe, die aus H, Halogen, Alkyl, -OR⁷ und -NR⁷R⁸ besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt. Am meisten bevorzugt ist R³ H oder Alkyl. In einer Ausführungsform ist R³ H.

[0060] R⁴ ist bevorzugt aus der Gruppe, die aus H, Halogen, Alkyl, -OR⁷, -R¹⁰OR⁷, -NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -CO₂R⁷ und Ay besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt. Besonders bevorzugt ist R⁴ aus der Gruppe, die aus H, Halogen, Alkyl, -OR⁷ und -NR⁷R⁸ besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt. Am meisten bevorzugt ist R⁴ H oder Alkyl. In einer Ausführungsform ist R⁴ H.

[0061] Bevorzugt ist q aus der Gruppe ausgewählt, die aus 0, 1 und 2 besteht. In einer Ausführungsform ist q 0. Besonders bevorzugt ist q 1.

[0062] Bevorzugt ist q' aus der Gruppe ausgewählt, die aus 0, 1, 2 und 3 besteht. Besonders bevorzugt ist q' 0, 1 oder 2. In einer Ausführungsform ist q' 1.

[0063] Jedes von R⁵ und R^{5'} kann unabhängig in der ortho-, meta- oder para-Position sein.

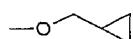
[0064] Eine Klasse von Verbindungen der Formel (I) schließt diejenigen definierten Verbindungen ein, worin wenigstens eines aus R⁵ und R^{5'} eine Aryl-, heterocyclische oder Heteroaryleinheit enthält (bevorzugt eine he-

terocyclische oder Heteroaryleinheit). Eine andere Klasse von Verbindungen der Formel (I) schließt diejenigen definierten Verbindungen ein, worin kein R⁵ oder R^{5'} eine Aryl-, heterocyclische oder Heteroaryleinheit enthält (bevorzugt eine heterocyclische oder Heteroaryleinheit). Auf der Basis der oben angegebenen Richtlinie für R¹ und R² kann ein Fachmann leicht die Liste von geeigneten Gruppen bestimmen, die R⁵ und R^{5'} definieren, die Aryl-, heterocyclische oder Heteroaryleinheiten enthalten oder ausschließen.

[0065] Beliebige zwei benachbarte R⁵- oder R^{5'}-Gruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, können verbunden sein, um eine 5- oder 6-gliedrige carbocyclische, eine 5- oder 6-gliedrige Aryl-, eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, oder eine 5- oder 6-gliedrige Heteroaryl-Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, zu bilden. Wenn zwei benachbarte R⁵- oder R^{5'}-Gruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl-, Aryl-, heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, oder eine Heteroaryl-Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden, wird jedes R⁵ und R^{5'} bevorzugt aus der Gruppe ausgewählt, die aus Alkyl, Alkenyl, -OR⁷, -NR⁷R⁸ und -S(O)_nR⁹ besteht. Ausführungsformen, worin zwei benachbarte R⁵- oder R^{5'}-Gruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe mit 1 oder 2 Heteroatomen bilden (d.h. einen Cycloalkyl- oder heterocyclischen Ring), sind analog zu den oben beschriebenen für die Verbindungen, worin zwei R²-Gruppen oder R¹ und C-6-R² zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe mit 1 oder 2 Heteroatomen bilden. Auf der Basis dieser Anleitung kann ein Fachmann leicht Ausführungsformen sicherstellen, worin zwei benachbarte R⁵- oder R^{5'}-Gruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Aryl- oder einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, der 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden.

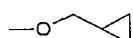
[0066] In einer bevorzugten Ausführungsform bilden zwei benachbarte R⁵-Gruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, nicht eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl-, eine 5- oder 6-gliedrige Aryl-, eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, oder eine 5- oder 6-gliedrige Heteroaryl-Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform bilden zwei benachbarte R⁵-Gruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, nicht eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl-, eine 5- oder 6-gliedrige Aryl-, eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, oder eine 5- oder 6-gliedrige Heteroaryl-Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält.

[0067] Bevorzugt sind R⁵ und R^{5'} jeweils gleich oder verschieden und sind jeweils unabhängig aus der Gruppe, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, -OR⁷, -CO₂R⁹, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, Ay, -OAy, -NR⁷Ay, -NHR¹⁰Ay, -C(O)NR⁷Ay, Het, -S(O)₂NR⁷R⁸, Cyano, Nitro und Azido besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt. Besonders bevorzugt ist jede R⁵-Gruppe gleich oder verschieden und ist unabhängig aus der Gruppe, die aus Halogen, Alkyl, -OR⁷, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, Het, -S(O)₂NR⁷R⁸, Cyano, Nitro und Azido besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt. Am meisten bevorzugt ist jede R⁵-Gruppe gleich oder verschieden und ist unabhängig aus der Gruppe, die aus Halogen, Alkyl, -OR⁷, -NR⁷R⁸, Cyano, Nitro und Azido besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt. Insbesondere werden bevorzugte Ausführungsformen der Verbindungen der Formel (I) definiert, worin R⁵ aus der Gruppe, die aus Halogen (z.B. Fluor oder Chlor), Alkyl (z.B. Methyl), O-Alkyl (z.B. O-Methyl, O-Isobutyl und



), O-Allyl, Cyano, -NH-CH₃, -N(CH₃)₂, Nitro und Azido besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt ist.

[0068] Besonders bevorzugt ist jede R^{5'}-Gruppe gleich oder verschieden und ist unabhängig aus der Gruppe, die aus Halogen, Alkyl, -OR⁷, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, Het, -S(O)₂NR⁷R⁸, Cyano, Nitro und Azido besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt. Am meisten bevorzugt ist jede R⁵-Gruppe gleich oder verschieden und ist unabhängig aus der Gruppe, die aus Halogen, Alkyl, -OR⁷, -NR⁷R⁸, Cyano, Nitro und Azido besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt. Insbesondere werden bevorzugte Ausführungsformen der Verbindungen der Formel (I) definiert, worin R^{5'} aus der Gruppe, die aus Halogen (z.B. Fluor oder Chlor), Alkyl (z.B. Methyl), O-Alkyl (z.B. O-Methyl, O-Isobutyl und



), O-Allyl, Cyano, -NH-CH₃, -N(CH₃)₂, Nitro und Azido besteht, oder jeder Untergruppe daraus ausgewählt ist.

[0069] Bevorzugt ist R⁶ aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -SO₂R¹⁰ und -R¹⁰SO₂NHCOR⁹ besteht. Be-

sonders bevorzugt ist R⁶ aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, -R¹⁰Cycloalkyl und -C(O)R⁹ besteht. In einer bevorzugten Ausführungsform ist R⁶ aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, Alkyl und Cycloalkyl besteht. Spezifische Beispiele für bevorzugte R⁶-Gruppen sind aus der Gruppe ausgewählt, die aus H und -CH₃ besteht. In einer bevorzugten Ausführungsform ist R⁶ H.

[0070] Es versteht sich, daß die vorliegende Erfindung alle Kombinationen und Untergruppen der hier oben definierten besonderen und bevorzugten Gruppen einschließt.

[0071] Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) schließen ein (aber sind nicht beschränkt auf):

3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-N-cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)-3-[2-(3,4,5-trimethoxyanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)-3-[2-(4-methoxyanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-3-[2-(4-fluoranilino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 [3-{4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}amino]phenyl](phenyl)methanon;
 N-[3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-cyclopentylamin;
 3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-5-chlor-N-cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-{4-[5-Chlor-7-(ethylsulfanyl)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-N-phenylamin;
 N-Cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)-3-[2-(3-nitroanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 [3-{4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}amino]methanol;
 N¹{4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-1,3-benzoldiamin
 und
 3-[2-(3-Azidoanilino)-4-pyrimidinyl]-N-cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon.

[0072] Die Fachleute werden einsehen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder Solvats davon verwendet werden können. Die pharmazeutisch akzeptablen Salze der Verbindungen der Formel (I) schließen herkömmliche Salze ein, die aus pharmazeutisch akzeptablen anorganischen oder organischen Säuren oder Basen gebildet werden, sowie quaternäre Ammoniumsalze. Besonders spezifische Beispiele für geeignete Säuresalze schließen solche mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Perchlorsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glykolsäure, Ameisensäure, Milchsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Pamoasäure, Malonsäure, Hydroxymaleinsäure, Phenylessigsäure, Glutaminsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Fumarsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Hydroxynaphthoësäure, Iodwasserstoffsäure, Äpfelsäure, Stearinäure, Gerbsäure und dgl. ein. Andere Säuren wie Oxalsäure, obwohl sie selbst nicht pharmazeutisch akzeptabel sind, können nützlich in der Herstellung von Salzen sein, die nützlich als Zwischenstufen zum Erhalt der Verbindungen der Erfindung und ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze sind. Besonders spezifische Beispiele für geeignete basische Salze schließen Natrium-, Lithium-, Kalium-, Magnesium-, Aluminium-, Calcium-, Zink-, N,N'-Dibenzylethylendiamin-, Chlorprocain-, Cholin-, Diethanolamin-, Ethylendiamin-, N-Methylglucamin- und Procainsalze ein.

[0073] Der Begriff "Solvat", wie hier verwendet, bezeichnet einen Komplex variabler Stöchiometrie, der aus einem gelösten Stoff (einer Verbindung der Formel (I)) und einem Lösungsmittel gebildet wird. Lösungsmittel schließen beispielsweise Wasser, Methanol, Ethanol oder Essigsäure ein.

[0074] Der Begriff "physiologisch funktionelles Derivat", wie hier verwendet, bezeichnet jedes pharmazeutisch akzeptable Derivat einer Verbindung der vorliegenden Erfindung, z.B. einen Ester oder ein Amid, das bei Verabreichung an ein Tier, insbesondere ein Säugetier, wie den Menschen, eine erfindungsgemäße Verbindung oder einen aktiven Metaboliten davon (direkt oder indirekt) bereitstellen kann. Siehe z.B. "Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery", 5. Auflage, Band 1: "Principles And Practice".

[0075] Verfahren zur Herstellung pharmazeutisch akzeptabler Salze, Solvate und physiologisch funktioneller Derivate der Verbindungen der Formel (I) sind fachüblich. Siehe z.B. "Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery", 5. Auflage, Band 1: "Principles And Practice".

[0076] Wie die Fachleute einsehen werden, können in den nachfolgend zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) beschriebenen Verfahren bestimmte Zwischenstufen in Form von pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Solvaten oder physiologisch funktionellen Derivaten der Verbindung sein. Bei Anwendung auf jede Zwischenstufe, die im Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) eingesetzt wird, haben diese

Begriffe die gleichen Bedeutungen, wie sie oben in bezug auf Verbindungen der Formel (I) festgestellt wurden. Verfahren zur Herstellung pharmazeutisch akzeptabler Salze, Solvate und physiologisch funktioneller Derivate solcher Zwischenstufen sind fachbekannt und sind analog zum Verfahren zur Herstellung pharmazeutisch akzeptabler Salze, Solvate und physiologisch funktioneller Derivate der Verbindungen der Formel (I).

[0077] Bestimmte Verbindungen der Formel (I) können in stereoisomeren Formen existieren (z.B. können sie ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten oder können eine cis-trans-Isomerie aufweisen). Die individuellen Stereoisomere (Enantiomere und Diasteromere) und Mischungen davon sind im Umfang der vorliegenden Erfindung eingeschlossen. Die vorliegende Erfindung umfaßt ebenfalls die individuellen Isomere der durch Formel (I) dargestellten Verbindungen als Mischungen mit Isomeren davon, worin ein oder mehrere chirale Zentren invertiert sind. Gleichsam versteht es sich, daß Verbindungen der Formel (I) in anderen als den in der Formel gezeigten tautomeren Formen existieren können, und diese sind ebenfalls im Umfang der vorliegenden Erfindung eingeschlossen.

[0078] Die vorliegende Erfindung stellt ferner Verbindungen der Formel (I) zur Verwendung in der medizinischen Therapie bereit, z.B. in der Behandlung oder Prophylaxe, einschließlich der Unterdrückung der Wiederkehr von Symptomen, einer viralen Erkrankung in einem Tier, z.B. einem Säugetier, wie dem Menschen. Die Verbindungen der Formel (I) sind besonders nützlich zur Behandlung oder Prophylaxe viraler Krankheiten, wie viraler Herpes-Infektionen. Virale Herpes-Infektionen schließen z.B. Herpes simplex-Virus 1 (HSV-1), Herpes simplex-Virus 2 (HSV-2), Cytomegalovirus (CMV) (einschließlich CMV in Organtransplantationspatienten, die mit Immunsuppressiva behandelt werden), Epstein-Barr-Virus (EBV), Herpes zoster-Virus (VZV), humanes Herpesvirus 6 (HHV-6), humanes Herpesvirus 7 (HHV-7) und humanes Herpesvirus 8 (HHV-8) ein. Verbindungen der Erfindung sind daher ebenfalls nützlich in der Behandlung oder Prophylaxe der Symptome oder Wirkungen von Herpesvirus-Infektionen.

[0079] Die Verbindungen der Erfindung sind nützlich in der Behandlung oder Prophylaxe von Zuständen oder Krankheiten, die mit Herpesvirus-Infektionen verbunden sind, insbesondere Zuständen oder Krankheiten, die mit latenten Herpesvirus-Infektionen in einem Tier verbunden sind, z.B. in einem Säugetier, wie dem Menschen. Mit Zuständen oder Krankheiten, die mit viralen Herpes-Infektionen verbunden sind, ist ein Zustand oder eine Krankheit gemeint, ausschließlich der viralen Infektion als solche, der/die aus der Gegenwart der viralen Infektion resultiert, wie chronisches Mündigkeitssyndrom, das mit einer EBV-Infektion assoziiert ist; und multiple Sklerose, die mit viralen Herpes-Infektionen, wie EBV und HHV-6, assoziiert wurde, die mit HSV-1-Infektion assoziiert wurden. Weitere Beispiele für solche Zustände oder Krankheiten werden im obigen Abschnitt zum Hintergrund beschrieben.

[0080] Zusätzlich zu diesen Zuständen und Krankheiten können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung ebenfalls zur Behandlung oder Prophylaxe von kardiovaskulären Krankheiten und Zuständen verwendet werden, die mit Herpesvirus-Infektionen verbunden sind, insbesondere Atherosklerose, koronarer Herzkrankheit und Restenose und spezifisch Restenose nach Angioplastie (RFA). Restenose ist die Verengung der Blutgefäße, die nach einer Verletzung der Gefäßwand auftreten kann, z.B. nach Verletzung, die durch Ballon-Angioplastie oder andere chirurgische und/oder diagnostische Techniken verursacht wird, und ist durch eine exzessive Proliferation von glatten Muskelzellen in den Wänden des behandelten Blutgefäßes gekennzeichnet. Es wird angenommen, daß bei vielen Patienten, die an RFA leiden, eine virale Infektion, insbesondere mit CMV und/oder HHV-6, eine zentrale Rolle in der Proliferation der glatten Muskelzellen im Koronargefäß spielt. Restenose kann im Anschluß an eine Anzahl chirurgischer und/oder diagnostischer Techniken auftreten, z.B. nach Transplantationschirurgie, Venentransplantation, koronarer By-Pass-Transplantation und am häufigsten nach Angioplastie.

[0081] Es gibt Hinweise aus Arbeiten sowohl in vitro als auch in vivo, die anzeigen, daß Restenose ein multifaktorieller Prozeß ist. Mehrere Cytokine und Wachstumsfaktoren, die zusammenarbeiten, stimulieren die Migration und Proliferation von vaskulären glatten Muskelzellen (SMC) und die Erzeugung von extrazellulärem Matrixmaterial, die sich unter Verschließung des Blutgefäßes anreichern. Zusätzlich wirken Wachstumssuppressoren zur Hemmung der Proliferation von SMCs und zur Erzeugung des extrazellulären Matrixmaterials.

[0082] Zusätzlich können Verbindungen der Formel (I) nützlich in der Behandlung oder Prophylaxe von Hepatitis B- und Hepatitis C-Viren, humanem Papillomavirus (HPV) und HIV sein.

[0083] Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe einer viralen Infektion in einem Tier, wie einem Säugetier (z.B. einem Menschen), bereit, insbesondere einer viralen Herpes-Infektion, welches das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) an das Tier

umfaßt.

[0084] Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff "Prophylaxe" die vollständige Prävention der Infektion, die Prävention des Auftretens von Symptomen in einem infizierten Individuum, die Prävention des Wiederauftretens von Symptomen in einem infizierten Individuum oder eine Abnahme der Schwere oder Häufigkeit von Symptomen einer viralen Infektion, eines viralen Zustandes oder einer viralen Krankheit im Individuum.

[0085] Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff "Behandlung" die teilweise oder vollständige Eliminierung der Symptome oder eine Abnahme der Schwere der Symptome einer viralen Infektion, eines viralen Zustandes oder einer viralen Krankheit im Individuum oder die Eliminierung oder Abnahme der viralen Gegenwart im Individuum.

[0086] Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge einer Verbindung der Formel (I), die im Individuum, an das sie verabreicht wird, ausreichend ist, um die angegebene Erkrankung, den angegebenen Zustand oder die angegebene Infektion zu behandeln oder ihr/ihm vorzubeugen. Zum Beispiel ist eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) zur Behandlung einer Herpesvirus-Infektion eine Menge, die zur Behandlung der Herpesvirus-Infektion im Individuum ausreichend ist.

[0087] Die vorliegende Erfindung stellt ebenfalls ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe von Zuständen oder Krankheiten bereit, die mit viralen Herpes-Infektionen in einem Tier, wie einem Säugetier (z.B. einem Menschen), verbunden sind, welches das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) an das Tier umfaßt. In einer Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe von chronischem Müdigkeitssyndrom und multipler Sklerose in einem Tier, wie einem Säugetier (z.B. einem Menschen), bereit, welches das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) an das Tier umfaßt. Das genannte Verfahren ist besonders nützlich zur Behandlung oder Prophylaxe von chronischem Müdigkeitssyndrom und multipler Sklerose, die mit einer latenten Infektion mit einem Herpesvirus verbunden sind.

[0088] In einer anderen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe eines kardiovaskulären Zustands bereit, wie Atherosklerose, koronare Herzkrankheit oder Restenose (insbesondere Restenose im Anschluß an eine Operation, wie Angioplastie), welches das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen antiviralen Menge der Verbindung der Formel (I) an das Tier umfaßt.

[0089] Die vorliegende Erfindung stellt ferner ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe von Hepatitis B- oder Hepatitis C-Viren in einem Tier, wie einem Säugetier (z.B. einem Menschen), bereit, welches das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) an das Tier umfaßt.

[0090] Die vorliegende Erfindung stellt ferner ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe von humanem Papillomavirus in einem Tier, wie einem Säugetier (z.B. einem Menschen), bereit, welches das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) an das Tier umfaßt.

[0091] Die vorliegende Erfindung stellt ferner ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe von HIV in einem Tier, wie einem Säugetier (z.B. einem Menschen), bereit, welches das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) an das Tier umfaßt.

[0092] Die vorliegende Erfindung stellt ebenfalls die Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe einer viralen Infektion in einem Tier, wie einem Säugetier (z.B. einem Menschen), bereit, insbesondere einer viralen Herpes-Infektion; die Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Zuständen oder von Krankheit, die mit einer viralen Herpes-Infektion verbunden sind; und die Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Hepatitis B- oder Hepatitis C-Viren, humanem Papillomavirus und HIV. Insbesondere stellt die vorliegende Erfindung ebenfalls die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von chronischem Müdigkeitssyndrom oder multipler Sklerose bereit. In einer Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von kardiovaskulärer Krankheit, wie Restenose und Atherosklerose, bereit.

[0093] Die Verbindungen der Formel (I) werden zweckmäßig in Form pharmazeutischer Zusammensetzungen verabreicht. Solche Zusammensetzungen können zweckmäßig zur Verwendung in jeder herkömmlichen

Weise im Gemisch mit einem oder mehreren physiologisch akzeptablen Trägern oder Verdünnungsmitteln angeboten werden.

[0094] Obwohl es möglich ist, daß Verbindungen der vorliegenden Erfindung therapeutisch als Rohchemikalie verabreicht werden, ist es bevorzugt, den aktiven Bestandteil als pharmazeutische Formulierung anzubieten. Die pharmazeutische Formulierung kann ein(en) oder mehrere pharmazeutisch akzeptable Träger oder Verdünnungsmittel zusammen mit der Verbindung der Formel (I) einschließen. Der Träger (die Träger) muß "akzeptabel" in dem Sinne sein, daß er mit den anderen Bestandteilen der Formulierung kompatibel und nicht nachteilig für den Empfänger ist.

[0095] Entsprechend sieht die vorliegende Erfindung ferner eine pharmazeutische Zusammensetzung oder Formulierung vor, die eine Verbindung der Formel (I) umfaßt. In einer Ausführungsform umfaßt die pharmazeutische Formulierung ferner einen oder mehrere pharmazeutisch akzeptable Träger oder Verdünnungsmittel und gegebenenfalls andere therapeutische und/oder prophylaktische Bestandteile.

[0096] Die Formulierungen schließen diejenigen ein, die zur oralen, parenteralen (einschließlich subkutanen, z.B. durch Injektion oder durch Depottablette, intradermalen, intrathekalen, intramuskulären, z.B. durch Depot, und intravenösen), rektalen und topischen (einschließlich dermalen, bukkalen und sublingualen) Verabreichung geeignet sind, obwohl der am meisten geeignete Weg z.B. vom Zustand, Alter und der Störung des Empfängers sowie der behandelten viralen Infektion oder Krankheit abhängen kann. Die Formulierungen können zweckmäßig in Einheitsarzneiform angeboten werden und können durch jedes der allgemein auf dem Gebiet der Pharmazie bekannten Verfahren hergestellt werden. Alle Verfahren schließen den Schritt des Inverbindungsbringens der Verbindung(en) ("aktiver Bestandteil") mit dem Träger ein, der einen oder mehrere Nebenbestandteile darstellt. Allgemein werden die Formulierungen durch gleichförmiges und inniges Inverbindungsbringen des aktiven Bestandteils mit flüssigen Trägern oder feinverteilten festen Trägern oder beiden und, falls erforderlich, anschließendes Formen des Produkts zur gewünschten Formulierung hergestellt. Zur oralen Verabreichung geeignete Formulierungen können als diskrete Einheiten angeboten werden, wie Kapseln, Kachets oder Tabletten (z.B. kaubare Tabletten, insbesondere zur pädiatrischen Verabreichung), die jeweils eine vorher festgelegte Menge des aktiven Bestandteils enthalten; als Pulver oder Granalien; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen Flüssigkeit oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als flüssige Öl-in-Wasser-Emulsion oder flüssige Wasser-in-Öl-Emulsion. Der aktive Bestandteil kann ebenfalls als Bolus, Elektuarium oder Paste angeboten werden. Eine Tablette kann durch Verpressen oder Formen hergestellt werden, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Nebenbestandteilen. Verpreßte Tabletten können durch Verpressen, in einer geeigneten Maschine, des aktiven Bestandteils in freifließender Form, wie als Pulver oder Granalien, gegebenenfalls vermischt mit anderen herkömmlichen Exzipienten, wie Bindemitteln (z.B. Sirup, Gummi arabicum, Gelatine, Sorbit, Tragantgummi, Schleim von Stärke oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffen (z.B. Lactose, Zucker, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Calciumphosphat oder Sorbit), Schmiermitteln (z.B. Magnesiumstearat, Stearin-säure, Talkum, Polyethylenglykol oder Kieselerde), Sprengmitteln (z.B. Kartoffelstärke oder Natriumstärkeglykolat) oder Benetzungsmitteln, wie Natriumlaurylsulfat, hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen, in einer geeigneten Maschine, einer Mischung der mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel angefeuchteten gepulverten Verbindung hergestellt werden. Die Tabletten können gegebenenfalls überzogen oder gekerbt werden und können so formuliert werden, um eine langsame oder kontrollierte Freisetzung des aktiven Bestandteils darin bereitzustellen. Die Tabletten können gemäß allgemein fachbekannten Verfahren überzogen werden.

[0097] Alternativ können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in orale flüssige Zubereitungen eingefügt werden, wie z.B. wäßrige oder ölige Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupe oder Elixiere. Außerdem können Formulierungen, die diese Verbindungen enthalten, als trockenes Produkt zur Herrichtung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger vor der Verwendung angeboten werden. Solche flüssigen Zubereitungen können herkömmliche Additive enthalten, wie Suspendiermittel, wie Sorbitsirup, Methylcellulose, Glucose/Zuckersirup, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel oder hydrierte eßbare Fette; Emulgatoren, wie Lecithin, Sorbitanmonoolate oder Gummi arabicum; nicht-wäßrige Träger (die eßbare Öle einschließen können), wie Mandelöl, fraktioniertes Kokosöl, ölige Ester, Propylenglykol oder Ethylalkohol; und Konservierungsmittel, wie Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoate oder Sorbinsäure. Solche Zubereitungen können ebenfalls als Suppositorien formuliert werden, die z.B. herkömmliche Suppositorienbasen, wie Kakaobutter oder andere Glyceride, enthalten.

[0098] Formulierungen zur parenteralen Verabreichung schließen wäßrige und nicht-wäßrige sterile Injektionslösungen ein, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und gelöste Stoffe enthalten können, die die Formulierung isotonisch zum Blut des beabsichtigten Empfängers machen; und wäßrige und nicht-wäßrige sterile

Suspensionen, die Suspendiermittel und Verdickungsmittel einschließen können.

[0099] Die Formulierungen können in Einheitsdosis- oder Mehrfachdosisbehältern angeboten werden, z.B. in versiegelten Ampullen und Fläschchen, und können in einem gefriergetrockneten (lyophilisierten) Zustand gelagert werden, der nur die Zugabe eines sterilen flüssigen Trägers, z.B. Wasser zur Injektion, unmittelbar vor der Verwendung erfordert. Unvorbereitete Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granalien und Tabletten der zuvor beschriebenen Art hergestellt werden. Formulierungen zur rektalen Verabreichung können als Suppositorium mit den gewöhnlichen Trägern, wie Kakaobutter, Hartfett oder Polyethylen-glykol, angeboten werden.

[0100] Formulierungen zur topischen Verabreichung in den Mund, z.B. bukkal oder sublingual, schließen Lutschtabletten ein, die den aktiven Bestandteil in einer aromatisierten Basis umfassen, wie Saccharose und Gummi arabicum oder Tragantgummi, und Pastillen, die den aktiven Bestandteil in einer Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

[0101] Die Verbindungen können ebenfalls als Depotzubereitungen formuliert werden. Solche langwirkenden Formulierungen können durch Implantation (z.B. subkutan oder intramuskulär) oder durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden. So können die Verbindungen z.B. mit geeigneten polymeren oder hydrophoben Stoffen (z.B. als Emulsion in einem akzeptablen Öl) oder Ionenaustauscherharzen oder als schwachlösliche Derivate, z.B. als schwachlösliches Salz, formuliert werden.

[0102] Zusätzlich zu den oben besonders genannten Bestandteilen können die Formulierungen andere Mittel einschließen, die auf diesem Gebiet in bezug auf den fraglichen Formulierungstyp herkömmlich sind, z.B. können diejenigen, die zur oralen Verabreichung geeignet sind, Geschmacksmittel einschließen.

[0103] Man wird einsehen, daß die Menge einer Verbindung der Erfindung, die zur Verwendung in der Behandlung erforderlich ist, mit der Natur des behandelten Zustandes und dem Alter und Zustand des Patienten variieren wird und letztlich in der Verantwortung des behandelnden Arztes oder Tierarztes liegen wird. Allgemein jedoch werden Dosen, die für die Behandlung eines erwachsenen Menschen eingesetzt werden, typischerweise im Bereich von 0,02–5000 mg pro Tag sein, bevorzugt 100–1500 mg pro Tag. Die gewünschte Dosis kann in einer Einzeldosis oder als verteilte Dosen angeboten werden, die in geeigneten Intervallen verabreicht werden, z.B. als zwei, drei, vier oder mehr Unterdosen pro Tag. Die erfindungsgemäßen Formulierungen können zwischen 0,1 und 99% des aktiven Bestandteils enthalten, zweckmäßig von 30 bis 95% für Tabletten und Kapseln und 3 bis 50% für flüssige Zubereitungen.

[0104] Die Verbindung der Formel (I) zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung kann in Kombination mit anderen Therapeutika verwendet werden, z.B. nicht-nukleosidischen reversen Transkriptaseinhibitoren, nukleosidischen reversen Transkriptaseinhibitoren, Proteaseinhibitoren und/oder anderen antiviralen Mitteln. Die Erfindung stellt somit in einem weiteren Aspekt die Verwendung einer Kombination, die eine Verbindung der Formel (I) mit einem weiteren Therapeutikum umfaßt, in der Behandlung von viralen Infektionen bereit. Besondere antivirale Mittel, die mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung kombiniert werden können, schließen Aciclovir, Valaciclovir, Famcyclovir, Gancyclovir, Docosanol, Miribavir, Amprenavir, Lamivudin, Zidovudin und Abacavir ein. Bevorzugte antivirale Mittel zur Kombination mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen Aciclovir und Valaciclovir ein. Somit stellt die vorliegende Erfindung in einem weiteren Aspekt eine Kombination bereit, die eine Verbindung der Formel (I) und ein antivirales Mittel umfaßt, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Aciclovir und Valaciclovir besteht; die Verwendung einer solchen Kombination in der Behandlung von viralen Infektionen und in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung viraler Infektionen und ein Verfahren zur Behandlung viraler Infektionen, welches das Verabreichen einer Verbindung der Formel (I) und eines antiviralen Mittels umfaßt, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Aciclovir und Valaciclovir besteht.

[0105] Wenn die Verbindungen der Formel (I) in Kombination mit anderen Therapeutika verwendet werden, können die Verbindungen entweder sequentiell oder simultan auf jedem zweckmäßigen Weg verabreicht werden.

[0106] Die oben bezeichneten Kombinationen können zweckmäßig zur Verwendung in Form einer pharmazeutischen Formulierung angeboten werden, und somit umfassen pharmazeutische Formulierungen, die eine Kombination wie oben definiert umfassen, gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Verdünnungsstoff, einen weiteren Aspekt der Erfindung. Die individuellen Komponenten solcher Kombinationen können entweder sequentiell oder simultan in separaten oder kombinierten pharmazeutischen

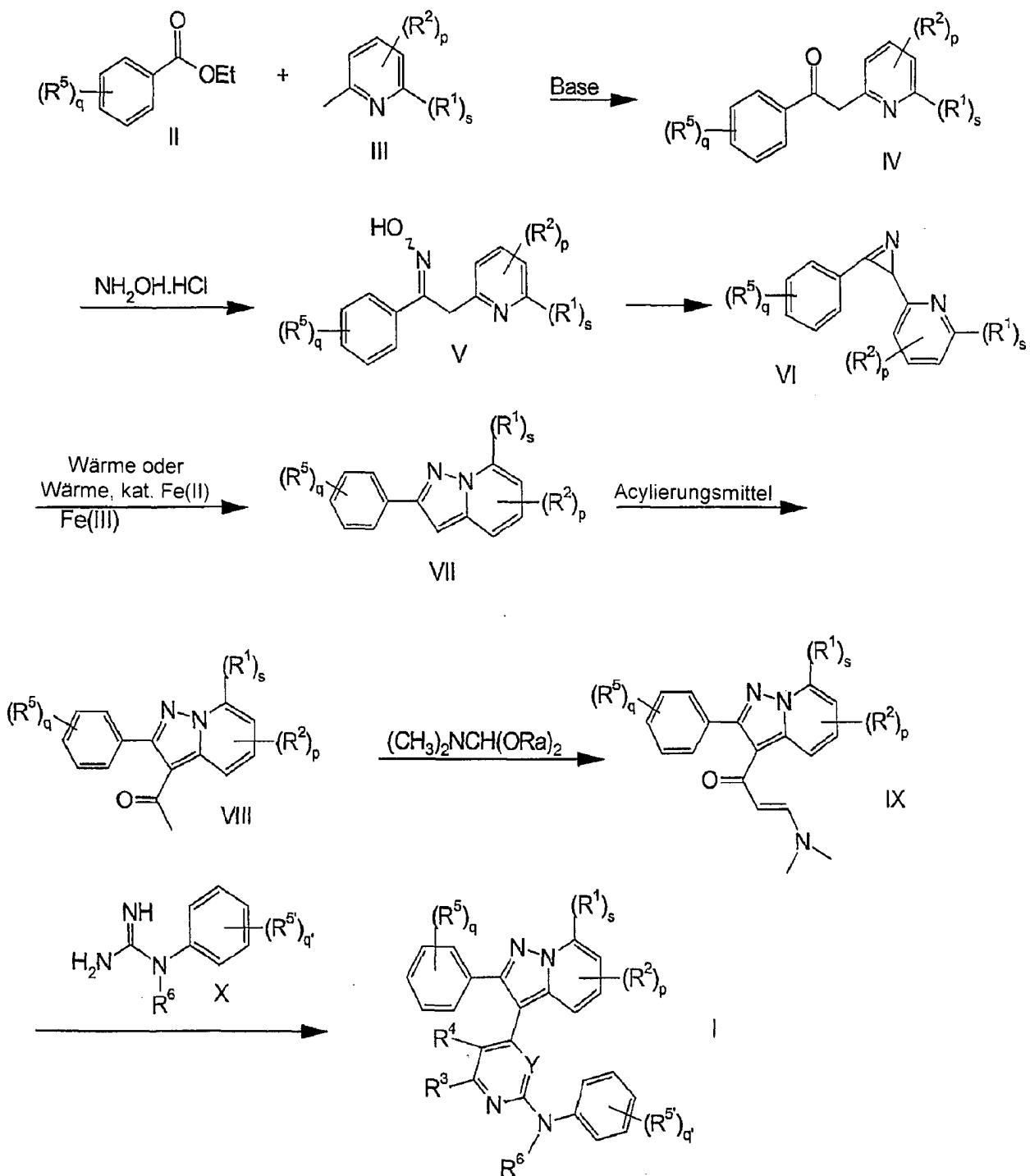
Formulierungen verabreicht werden.

[0107] Bei Kombination in der gleichen Formulierung wird man einsehen, daß die zwei Verbindungen stabil und kompatibel miteinander und mit den anderen Komponenten der Formulierung sein müssen und zur Verabreichung formuliert werden können. Bei getrennter Formulierung können sie in jeder zweckmäßigen Formulierung bereitgestellt werden, in einer solchen Weise, wie sie für solche Verbindungen fachbekannt ist.

[0108] Wenn eine Verbindung der Formel (I) in Kombination mit einem zweiten Therapeutikum verwendet wird, das gegen die virale Infektion aktiv ist, kann sich die Dosis jeder Verbindung von derjenigen unterscheiden, wenn die Verbindung allein verwendet wird. Angemessenen Dosen werden für die Fachleute leicht ersichtlich sein.

[0109] Verbindungen der Formel (I), worin Y N ist und R³ und R⁴ beide H sind, können zweckmäßig durch ein allgemeines, nachfolgend in Schema 1 umrissenes Verfahren hergestellt werden.

Schema 1



worin:

s 0 oder 1 ist;

p 0, 1, 2 oder 3 ist;

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NH-Het, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰Ay, -R¹⁰Het, -OR⁷, -OAy, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -S(O)_nR⁹, Cyano, Azido und Nitro besteht; oder

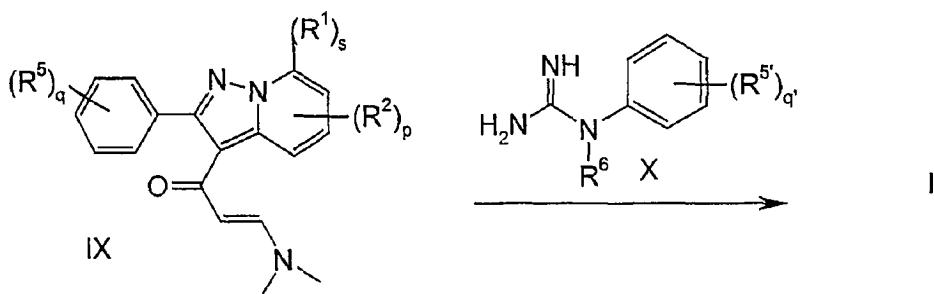
zwei benachbarte R²-Gruppen zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden; oder
R² in der Position C-6 ist und R¹ und R² zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder

6-gliedrige Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden; R⁷ und R⁸ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -OR⁹, -R¹⁰OR⁹, -NR⁹R¹¹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰ und -R¹⁰SO₂NHCOR⁹ besteht; R⁹ und R¹¹ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -R¹⁰OH, -R¹⁰OR¹⁰ und -R¹⁰NR¹⁰R¹⁰ besteht; R¹⁰ jeweils gleich oder verschieden ist und unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl und Alkinyl besteht; Ay Aryl ist; Het eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische oder Heteroaryl-Gruppe ist; n 0, 1 oder 2 ist; R⁶ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁹ und -R¹⁰SO₂NHCOR⁹ besteht; q und q' gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus 0, 1, 2, 3, 4 und 5 besteht; R⁵ und R^{5'} jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -OR⁷, -OAy, -OHet, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -S(O)_nR⁹, Cyano, Azido und Nitro besteht; oder zwei benachbarte R⁵- oder R^{5'}-Gruppen zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl-, Aryl-, heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, oder Heteroaryl-Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden; und Ra Alkyl oder Cycloalkyl ist.

[0110] Allgemein umfaßt das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), worin Y N ist und R^3 und R^4 beide H sind (wobei alle Formeln und alle anderen Variablen oben im Zusammenhang mit Schema 1 definiert wurden), die folgenden Schritte:

- (a) Umsetzen einer Picolin-Verbindung der Formel (III) mit einem Benzoylierungsmittel der Formel (II) zur Herstellung der Verbindung der Formel (IV);
(b) Umsetzen der Verbindung der Formel (IV) mit einer Hydroxylaminquelle zur Herstellung einer Verbindung der Formel (V);
(c) Umsetzen der Verbindung der Formel (V) mit einem Acylierungs- oder Sulfonylierungsmittel zur Herstellung einer Verbindung der Formel (VI);
(d) Umlagern der Verbindung der Formel (VI) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (VII);
(e) Acylieren der Verbindung der Formel (VII) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (VIII);
(f) Umsetzen der Verbindung der Formel (VIII) mit einem Dimethylformamid-dialkylacetal der Formel $(CH_3)_2NCH(ORa)_2$ zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IX); und
(g) Umsetzen der Verbindung der Formel (IX) mit einer Verbindung der Formel (X) zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, Solvats oder physiologisch funktionsellen Derivats davon.

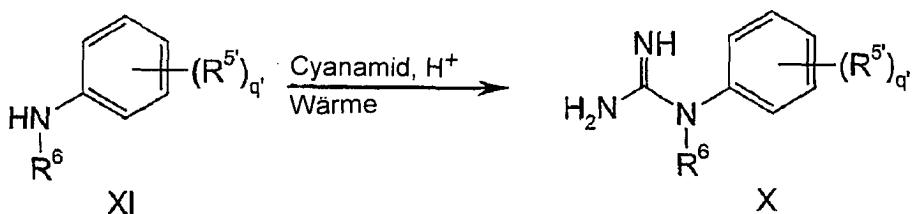
[0111] Insbesondere können Verbindungen der Formel (I), worin Y N ist und R³ und R⁴ beide H sind, hergestellt werden durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (IX) mit einer Verbindung der Formel (X) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, Solvats oder physiologisch funktionellen Derivats davon.



worin alle Variablen wie oben in Zusammenhang mit Schema 1 definiert sind.

[0112] Dieses allgemeine Verfahren kann leicht durchgeführt werden durch Vermischen einer Verbindung der Formel (IX) mit einer Verbindung der Formel (X) in einem geeigneten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base (bevorzugt wenn das Amidin in einer Salzform ist), und Erwärmen der Reaktion auf 50–150°C. Typische Lösungsmittel schließen niedere Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol und dgl., und Dimethylformamid, 1-Methyl-2-pyrrolidinon und dgl. ein. Die Base ist typischerweise ein Natriumalkoxid, Kaliumcarbonat oder eine Aminbase wie Triethylamin. In einer Ausführungsform ist das Lösungsmittel Dimethylformamid oder 1-Methyl-2-pyrrolidinon und die Base ist Kaliumcarbonat oder eine Aminbase wie Triethylamin.

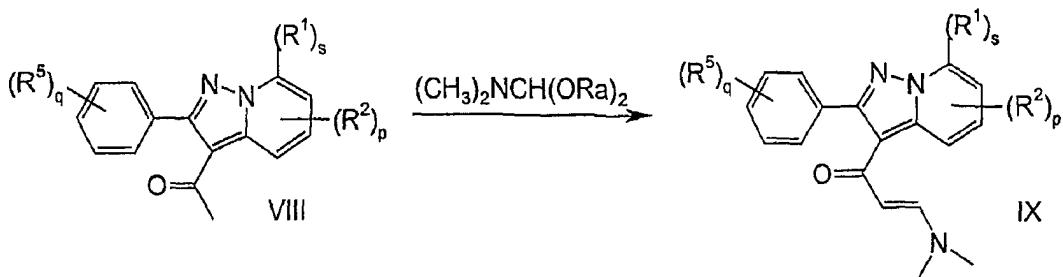
[0113] Die Verbindungen der Formel (X) können gemäß herkömmlichen Verfahren hergestellt werden. Ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (X) (angepaßt aus WO 00/78731) beinhaltet das Erwärmen eines geeignet substituierten Anilins der Formel (XI) mit Cyanamid in Gegenwart einer protischen Säure in einem alkoholischen Lösungsmittel.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 1 definiert sind.

[0114] Dieses Verfahren ist aus den in WO 00/78731 (veröffentlicht am 28. Dezember 2000) beschriebenen Verfahren angepaßt, dessen Gegenstand hier durch Verweis in seiner Gesamtheit eingeführt wird. Bevorzugte Säuren schließen Salzsäure, Salpetersäure und Schwefelsäure ein, aber sind nicht darauf beschränkt. Geeignete Lösungsmittel werden den Fachleuten leicht ersichtlich sein und schließen zum Beispiel Ethanol ein.

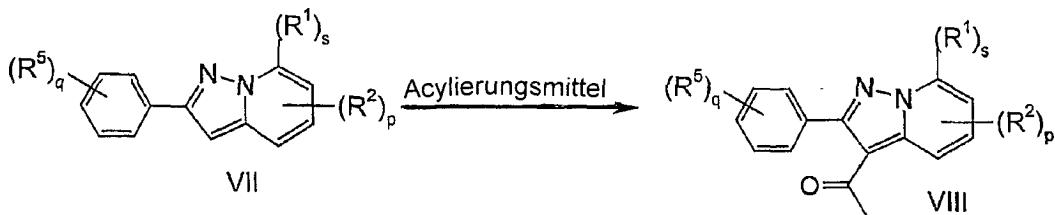
[0115] Verbindungen der Formel (IX) können zweckmäßig hergestellt werden durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (VIII) mit einem Dimethylformamid-dialkylacetal, worin Ra Alkyl oder Cycloalkyl ist.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 1 definiert sind.

[0116] Typische Dimethylformamid-dialkylacetal-Verbindungen zur Verwendung in diesem Verfahren schließen Dimethylformamid-dimethylacetal und Dimethylformamid-di-tert-butylacetal ein, aber sind nicht darauf beschränkt. Die Reaktion wird durch Vermischen einer Verbindung der Formel (VIII) mit dem Dimethylformamid-dialkylacetal durchgeführt, gegebenenfalls unter Erwärmen.

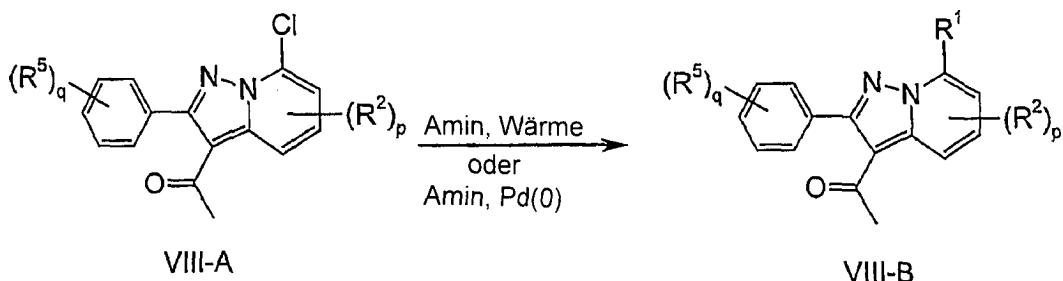
[0117] Verbindungen der Formel (VIII) können zweckmäßig aus Verbindungen der Formel (VII) unter Verwendung eines Acylierungsverfahrens hergestellt werden.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 1 definiert sind.

[0118] Typischerweise wird die Acylierung durch Behandeln der Verbindungen der Formel (VII) mit einem Acylierungsmittel durchgeführt, gegebenenfalls in Gegenwart eines Säure- oder Lewis-Säure-Katalysators in einem inerten Lösungsmittel unter optionalem Erwärmen. Typische Acylierungsmittel werden durch die Fachleute leicht bestimmt werden. Ein bevorzugtes Acylierungsmittel ist Essigsäureanhydrid. Lewis-Säure-Katalysatoren sind ebenfalls den Fachleuten bekannt. Ein bevorzugter Lewis-Säure-Katalysator zur Verwendung in dieser Reaktion ist Bortrifluorid-diethyletherat. Eine geeignetes Lösungsmittel ist Toluol.

[0119] In bestimmten Ausführungsformen der Verbindungen der Formel (I), worin R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -NR⁷R⁸, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Het und Het besteht, kann es vorteilhaft sein, eine Verbindung der Formel (VIII), worin R¹ Halogen ist (d.h. Verbindungen der Formel (VIII-A)), zu einer anderen Verbindung der Formel (VIII), worin R¹ ein Amin-gebundener Substituent ist (d.h. Verbindungen der Formel (VI-II-B)), vor dem Fortschreiten mit der Umsetzung der Verbindung der Formel (VIII) mit den Dimethylformamid-di-alkylacetal-Verbindungen umzuwandeln, um die Verbindungen der Formel (IX) herzustellen. Ein besonders nützliches Verfahren der Umwandlung einer Verbindung der Formel (VIII-A) zu einer Verbindung der Formel (VIII-B) beinhaltet das Ersetzen eines 7-Halogens gegen ein Amin.

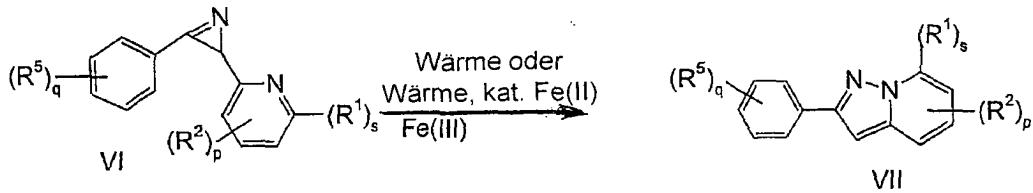


worin R^1 wie oben definiert ist und alle anderen Variablen wie im Zusammenhang mit Schema 1 definiert sind.

[0120] Typischerweise wird der Austausch durchgeführt durch Vermischen der Verbindung der Formel (VI-II-A) mit einem Amin-Nukleophil der Formel R^1 , worin R^1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-NR^7R^8$, $-NHR^{10}Ay$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$ und Het besteht, und gegebenenfalls Erwärmen der Reaktion.

[0121] Die Reaktion kann auch über eine Anpassung von Verfahren durchgeführt werden, die in der Literatur gefunden werden (J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, J. Org. Chem. 2000, 65, 1144), worin ein Verbindung der allgemeinen Formel (VIII-A) mit einem Amin, einer Palladium(0)- oder Nickel(0)-Quelle und einer Base in einem geeigneten Lösungsmittel behandelt wird. Geeignete Quellen für Palladium(0) schließen Palladium(II)-acetat und Tris-(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) ein, aber sind nicht darauf beschränkt. Typische Basen zur Verwendung in der Reaktion schließen zum Beispiel Natrium-tert-butoxid und Cäsiumcarbonat ein. Toluol ist ein Beispiel für ein geeignetes Lösungsmittel.

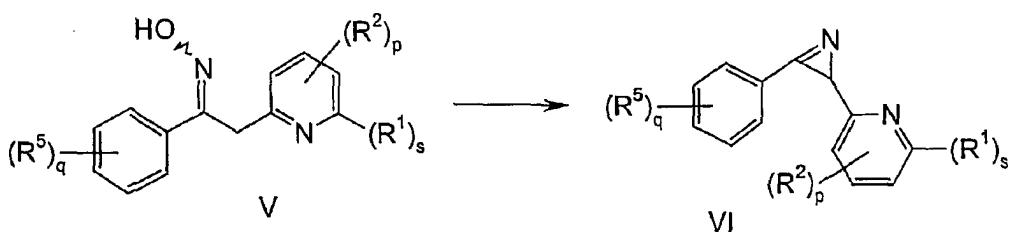
[0122] Verbindungen der Formel (VII) werden zweckmäßig hergestellt durch Umlagern einer Azirin-Verbindung der Formel (VI).



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 1 definiert sind.

[0123] Die Umlagerung der Azirine der Formel (VI) kann erreicht werden durch Erwärmen einer Lösung des Azirins der Formel (VI) in einem geeigneten Lösungsmittel auf eine Temperatur von ca. 160–200°C. Geeignete inerte Lösungsmittel schließen 1-Methyl-2-pyrrolidinon und 1,2,4-Trichlorbenzol ein, aber sind nicht darauf beschränkt. Ein besonders bevorzugtes Verfahren zur Umlagerung des Azirins der Formel (VI) zu Verbindungen der Formel (VII) beinhaltet das Umsetzen der Verbindung der Formel (VI) mit Eisen(II)-chlorid (FeCl_2) oder Eisen(III)-chlorid (FeCl_3). Diese Reaktion erfolgt typischerweise in einem inerten Lösungsmittel unter Erwärmen. Ein bevorzugtes Lösungsmittel für diese Reaktion ist 1,2-Dimethoxyethan und dgl.

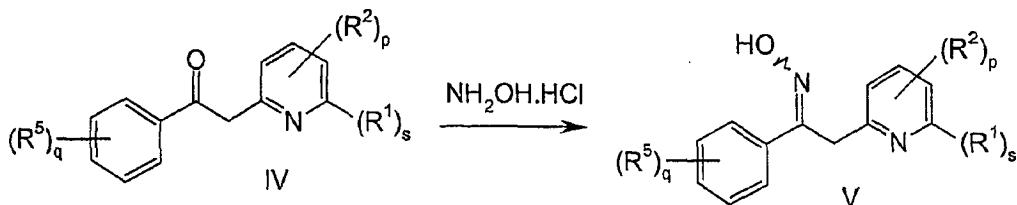
[0124] Typischerweise werden die Azirine der Formel (VI) aus Oxim-Verbindungen der Formel (V) durch Behandlung mit Acylierungs- oder Sulfonylierungsmitteln in Gegenwart einer Base hergestellt.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 1 definiert sind.

[0125] Typische Acylierungs- oder Sulfonylierungsmittel schließen Essigsäureanhydrid, Trifluoressigsäureanhydrid, Methansulfonylchlorid, Toluolsulfonylchlorid und dgl. ein, aber sind nicht darauf beschränkt. Typische Basen schließen Triethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin und dgl. ein, aber sind nicht darauf beschränkt. Die Reaktion kann in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt werden, wie zum Beispiel Chloroform, Dichlormethan, Toluol oder dgl.

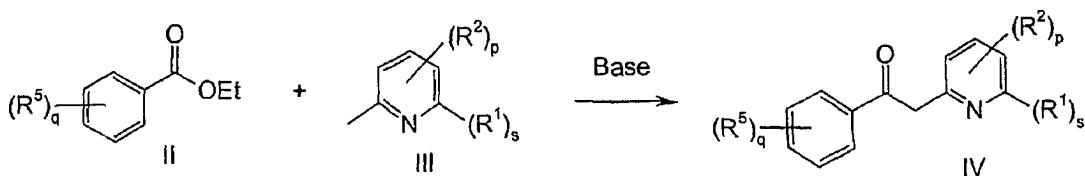
[0126] Die Oxim-Verbindungen der Formel (V) werden leicht durch Behandeln von Keton-Verbindungen der Formel (IV) mit einer Hydroxyamin-Quelle in einem geeigneten Lösungsmittel und gegebenenfalls mit einer Base hergestellt.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 1 definiert sind.

[0127] Bevorzugt ist das Hydroxylamin Hydroxylaminhydrochlorid und die Base ist eine wäßrige Lösung von Natriumhydroxid. Geeignete Lösungsmittel schließen niedere Alkohole ein, wie zum Beispiel Methanol, Ethanol oder Isopropanol.

[0128] Die Keton-Verbindungen der Formel (IV) können durch Behandlung einer Picolin-Verbindung der Formel (III) mit einem Benzoylierungsmittel der Formel (II) in Gegenwart einer Base hergestellt werden.

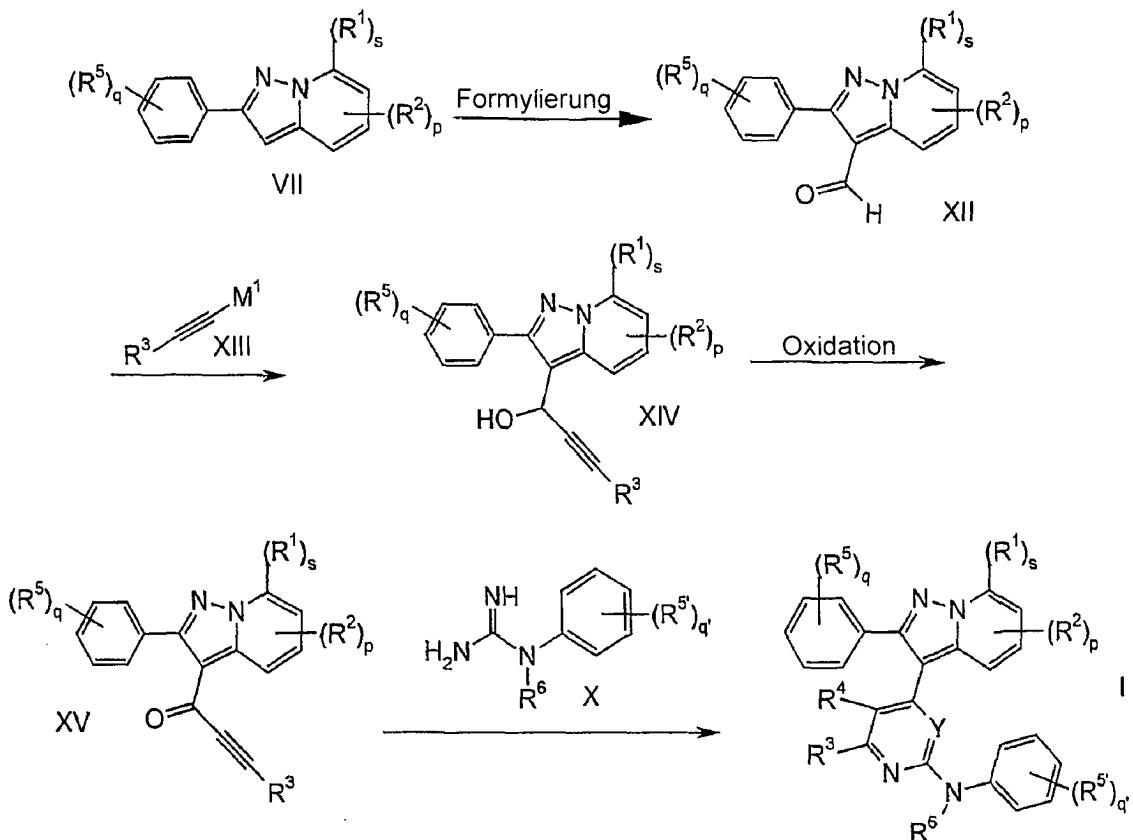


worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 1 definiert sind.

[0129] Die Benzoylierungsmittel der Formel (II) und die Picolin-Verbindungen der Formel (III) sind kommerziell erhältlich oder können unter Verwendung von herkömmlichen Verfahren hergestellt werden, die den Fachleuten bekannt sind. Bevorzugte Benzoylierungsmittel der Formel (II) schließen Benzoylester ein, aber sind nicht darauf beschränkt. Ein Beispiel für eine geeignete Base ist Lithiumbis(trimethylsilyl)amid in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran.

[0130] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können Verbindungen der Formel (I), worin Y N ist; R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, -R¹⁰OR⁷, -NR⁷R⁸ (worin R⁷ und R⁸ nicht H sind), -R¹⁰NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -SO₂NHR⁹, Ay und Het besteht; und R⁴ H ist, und pharmazeutisch akzeptable Salze und Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon zweckmäßig durch das im nachfolgenden Schema 2 umrissene Verfahren hergestellt werden.

Schema 2



worin:

s 0 oder 1 ist;

p 0, 1, 2 oder 3 ist;

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NH-Het, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰Ay, -R¹⁰Het, -OR⁷, -OAy, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -S(O)_nR⁹, Cyano, Azido und Nitro besteht; oder

zwei benachbarte R²-Gruppen zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden; oder

R² in der Position C-6 ist und R¹ und R² zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden;

R⁷ und R⁸ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -OR⁹, -R¹⁰OR⁹, -NR⁹R¹¹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁹ und -R¹⁰SO₂NHCOR⁹ besteht;

R⁹ und R¹¹ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -R¹⁰OH, -R¹⁰OR¹⁰ und -R¹⁰NR¹⁰R¹⁰ besteht;

R¹⁰ jeweils gleich oder verschieden ist und unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl und Alkinyl besteht;

Ay Aryl ist;

Het eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische oder Heteroaryl-Gruppe ist;

n 0, 1 oder 2 ist;

R⁶ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁹ und -R¹⁰SO₂NHCOR⁹ besteht;

q und q' gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus 0, 1,

2, 3, 4 und 5 besteht;

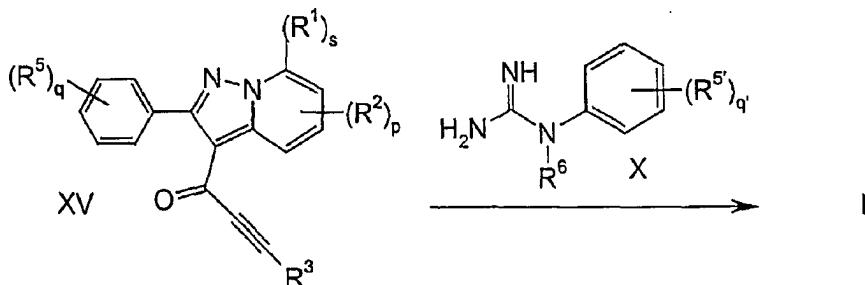
R^5 und $R^{5'}$ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, - R^{10} Cycloalkyl, - NR^7R^8 , Ay, - $NHR^{10}Ay$, - NR^7Ay , Het, - $NHHet$, - $NHR^{10}Het$, - OR^7 , - OAy , - $OHet$, - $R^{10}OR^9$, - $R^{10}NR^7R^8$, - $R^{10}NR^7Ay$, - $R^{10}C(O)R^9$, - $C(O)R^9$, - $C(O)Ay$, - $C(O)Het$, - CO_2R^9 , - $R^{10}CO_2R^9$, - $C(O)NR^7R^8$, - $C(O)NR^7Ay$, - $C(O)NHR^{10}Het$, - $R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, - $C(S)NR^9R^{11}$, - $R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, - $R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, - $C(NH)NR^7R^8$, - $C(NH)NR^7Ay$, - $R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, - $S(O)_2NR^7R^8$, - $S(O)_2NR^7Ay$, - $R^{10}SO_2NHCOR^9$, - $R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, - $R^{10}SO_2R^9$, - $S(O)_nR^9$, Cyano, Azido und Nitro besteht; oder zwei benachbarte R^5 - oder $R^{5'}$ -Gruppen zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl-, Aryl-, heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, oder Heteroaryl-Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden; und

M^1 Li, Mg-Halogenid oder Cerhalogenid ist, worin Halogenid Halogen ist.

[0131] Allgemein umfaßt das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin Y N ist; R^3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, - $R^{10}OR^7$, - NR^7R^8 (worin R^7 und R^8 nicht H sind), - $R^{10}NR^7R^8$, - $C(O)R^7$, - CO_2R^7 , - SO_2NHR^9 , Ay und Het besteht; und R^4 H ist (wobei alle anderen Variablen oben im Zusammenhang mit Schema 2 definiert wurden), und von pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Solvaten und physiologisch funktionellen Derivaten davon die folgenden Schritte:

- (a) Formylieren der Verbindung der Formel (VII) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (XII);
- (b) Umsetzen der Verbindung der Formel (XII) mit einer Verbindung der Formel (XIII) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (XIV);
- (c) Oxidieren der Verbindung der Formel (XIV) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (XV); und
- (d) Umsetzen einer Verbindung der Formel (XV) mit einer Verbindung der Formel (X) zur Herstellung der Verbindungen der Formel (2) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, Solvats und physiologisch funktionellen Derivats davon.

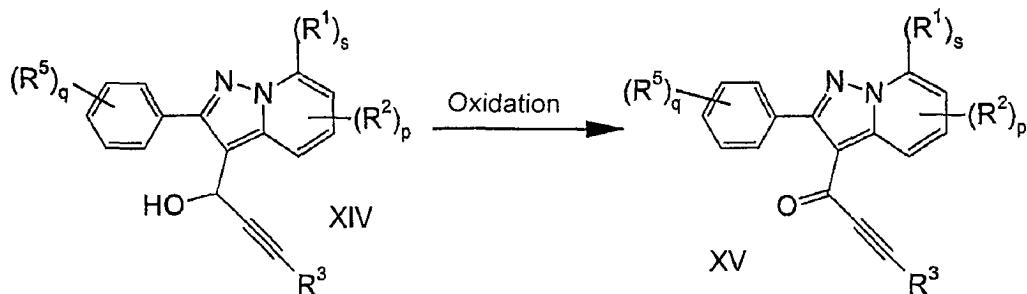
[0132] Insbesondere können Verbindungen der Formel (I), worin Y N ist; R^3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, - $R^{10}OR^7$, - NR^7R^8 (worin R^7 und R^8 nicht H sind), - $R^{10}NR^7R^8$, - $C(O)R^7$, - CO_2R^7 , - SO_2NHR^9 , Ay und Het besteht; und R^4 H ist, und pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (XV) mit einer Verbindung der Formel (X) hergestellt werden, um eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Solvat oder physiologisch funktionelles Derivat davon herzustellen.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 2 definiert sind.

[0133] Dieses Verfahren kann leicht durchgeführt werden durch Vermischen einer Verbindung der Formel (XV) mit einer Verbindung der Formel (X) in einem geeigneten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base. Die Reaktion kann auf 50–150°C erwärmt werden oder bei Umgebungstemperatur durchgeführt werden. Typische Lösungsmittel schließen niedere Alkohole ein, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol und dgl., aber sind nicht darauf beschränkt. Typische Basen schließen zum Beispiel Natriumalkoxid, Kaliumcarbonat oder eine Aminbase wie Triethylamin ein. In einer anderen Ausführungsform ist ein typisches Lösungsmittel N,N-Dimethylformamid, 1-Methyl-2-pyrrolidinon und dgl. und die Base ist Kaliumcarbonat oder eine Aminbase wie Triethylamin.

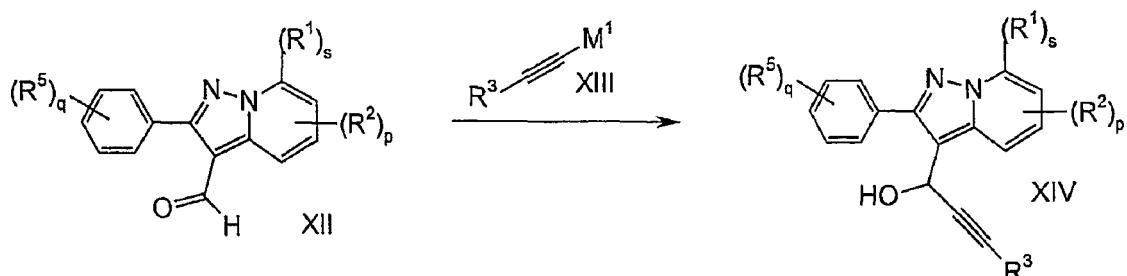
[0134] Verbindungen der Formel (XV) können zweckmäßig durch Oxidation einer Verbindung der Formel (XIV) hergestellt werden.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 2 definiert sind.

[0135] Bevorzugte Oxidationsmittel schließen Mangandioxid und dgl. in einem inerten Lösungsmittel ein, aber sind nicht darauf beschränkt. Geeignete inerte Lösungsmittel schließen Dichlormethan, Chloroform, N,N-Dimethylformamid, Ether und dgl. ein, aber sind nicht darauf beschränkt.

[0136] Verbindungen der Formel (XIV) können zweckmäßig durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (XII) mit einer Verbindung der Formel (XIII) hergestellt werden.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 2 definiert sind.

[0137] Bevorzugte Metalle (M^1) in den Verbindungen der Formel (XIII) schließen Lithium, Magnesium(II)-halogenide, Cer(II)-halogenide und dgl. ein, aber sind nicht darauf beschränkt. Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII) können von gewerblichen Quellen erworben oder durch einem Fachmann bekannte Verfahren hergestellt werden. Typischerweise wird eine Verbindung der Formel (XII) mit einem Überschuß einer Verbindung der Formel (XIII) bei Temperaturen unterhalb 0 in einem inerten Lösungsmittel behandelt. Die Reaktion wird typischerweise bei -78°C begonnen und über mehrere Stunden auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen. Ein typisches Lösungsmittel ist Tetrahydrofuran und dgl.

[0138] Verbindungen der Formel (XII) können zweckmäßig aus Verbindungen der Formel (VII) durch ein Formylierungsverfahren hergestellt werden.



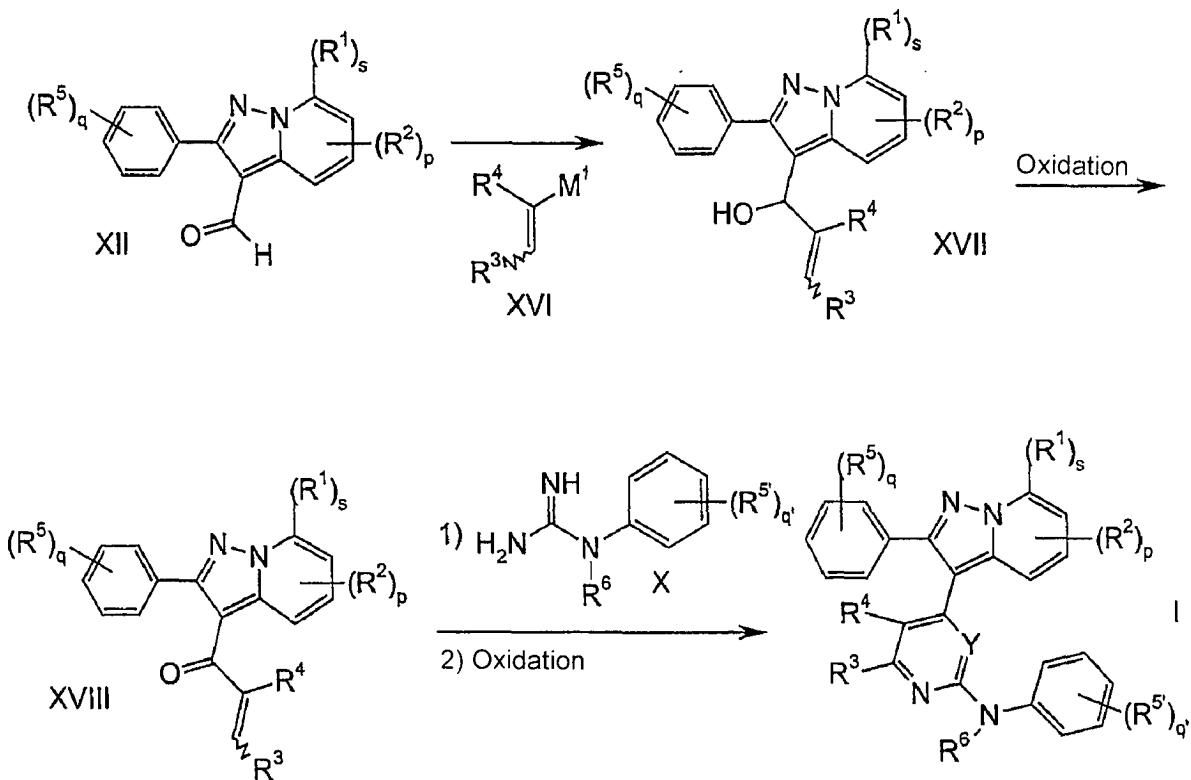
worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 2 definiert sind.

[0139] Typischerweise wird die Formylierung durch die Vilsmeier-Haack-Reaktion durchgeführt. Die Vilsmeier-Haack-Reagenzien können von kommerziellen Quellen erworben oder in situ hergestellt werden. Bevorzugte Bedingungen schließen Verbindungen der Formel (VI) mit einer vorgemischten Lösung aus Phosphoroxychlorid in N,N-Dimethylformamid ein, gegebenenfalls unter Erwärmen der Reaktion auf $50\text{--}150^\circ\text{C}$, aber sind nicht darauf beschränkt.

[0140] Die Verbindungen der Formel (VII) werden gemäß dem oben im Zusammenhang mit Schema 1 beschriebenen Verfahren hergestellt.

[0141] Weitere Verbindungen der Formel (I), worin Y N ist, und pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon können zweckmäßig durch ein allgemeines im nachfolgenden Schema 3 umrissenes Verfahren hergestellt werden.

Schema 3



worin:

s 0 oder 1 ist;

p 0, 1, 2 oder 3 ist;

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NH-Het, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰Ay, -R¹⁰Het, -OR⁷, -OAy, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -S(O)_nR⁹, Cyano, Azido und Nitro besteht; oder

zwei benachbarte R²-Gruppen zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden; oder

R² in der Position C-6 ist und R¹ und R² zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden;

R⁷ und R⁸ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -OR⁹, -R¹⁰OR⁹, -NR⁹R¹¹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁹ und -R¹⁰SO₂NHCOR⁹ besteht;

R⁹ und R¹¹ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -R¹⁰OH, -R¹⁰OR¹⁰ und -R¹⁰NR¹⁰R¹⁰ besteht;

R¹⁰ jeweils gleich oder verschieden ist und unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl und Alkinyl besteht;

Ay Aryl ist;

Het eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische oder Heteroaryl-Gruppe ist;

n 0, 1 oder 2 ist;

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, -OR⁷, -R¹⁰OR⁷, -R¹⁰OAy, -NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, C(O)Ay, -CO₂R⁷, -CO₂Ay, -SO₂NHR⁹, Ay, -OAy, -NR⁷Ay, -R¹⁰NR⁷Ay, Het, -NHHet und -NHR¹⁰Het besteht;

R^6 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, $-R^{10}\text{Cycloalkyl}$, $-R^{10}\text{OR}^9$, $-R^{10}\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-R^{10}\text{C(O)R}^9$, $-\text{C(O)R}^9$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $-R^{10}\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{C(O)NR}^9\text{R}^{11}$, $-R^{10}\text{C(O)NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{C(S)NR}^9\text{R}^{11}$, $-R^{10}\text{C(S)NR}^9\text{R}^{11}$, $-R^{10}\text{NHC(NH)NR}^9\text{R}^{11}$, $-R^{10}\text{C(NH)NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{C(NH)NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-R^{10}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-R^{10}\text{NSO}_2\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-R^{10}\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-R^{10}\text{NHCOR}^9$ und $-R^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^9$ besteht;

q und q' gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus 0, 1, 2, 3, 4 und 5 besteht;

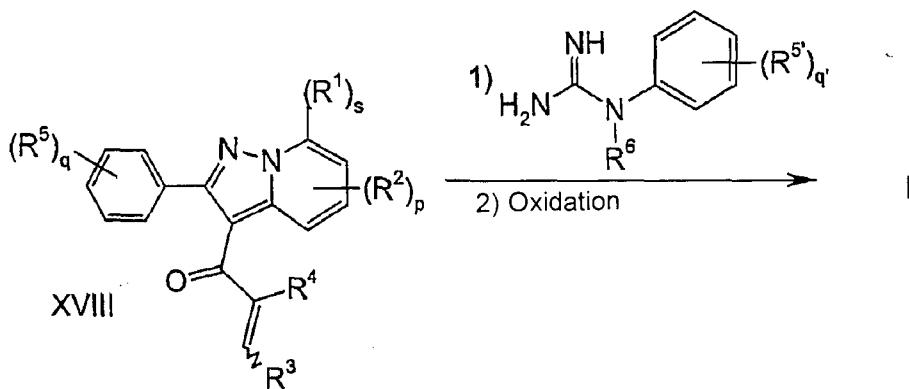
R^5 und $R^{5'}$ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, $-R^{10}\text{Cycloalkyl}$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, Ay, $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$, Het, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{OAy}$, $-\text{OHet}$, $-R^{10}\text{OR}^9$, $-R^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$, $-R^{10}\text{NR}^7\text{Ay}$, $-R^{10}\text{C(O)R}^9$, $-\text{C(O)R}^9$, $-\text{C(O)Ay}$, $-\text{C(O)Het}$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $-R^{10}\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{C(O)NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C(O)NR}^7\text{Ay}$, $-\text{C(O)NHR}^{10}\text{Het}$, $-R^{10}\text{C(O)NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{C(S)NR}^9\text{R}^{11}$, $-R^{10}\text{C(S)NR}^9\text{R}^{11}$, $-R^{10}\text{NHC(NH)NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{C(NH)NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C(NH)NR}^7\text{Ay}$, $-R^{10}\text{C(NH)NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^7\text{Ay}$, $-R^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^9$, $-R^{10}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-R^{10}\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{S(O)}_n\text{R}^9$, Cyano, Azido und Nitro besteht; oder zwei benachbarte R^5 - oder $R^{5'}$ -Gruppen zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl-, Aryl-, heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, oder Heteroaryl-Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden; und

$M^1\text{Li}$, Mg-Halogenid oder Cerhalogenid ist, worin Halogenid Halogen ist.

[0142] Allgemein umfaßt das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin Y N ist, und von pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Solvaten und physiologisch funktionellen Derivaten davon (wobei alle Formeln und alle anderen Variablen oben im Zusammenhang mit Schema 3 definiert wurden) die folgenden Schritte:

- Umsetzen einer Verbindung der Formel (XII) mit einer Verbindung der Formel (XVI) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (XVII);
- Oxidieren der Verbindung der Formel (XVII) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (XVIII); und
- Umsetzen einer Verbindung der Formel (XVIII) mit einer Verbindung der Formel (X) gefolgt von oxidativer Aromatisierung, um die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Solvat oder physiologisch funktionelles Derivat davon herzustellen.

[0143] Insbesondere können Verbindungen der Formel (I), worin Y N ist, und pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon hergestellt werden durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (XVIII) mit einer Verbindung der Formel (X), gefolgt von oxidativer Aromatisierung, um eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Solvat oder physiologisch funktionelles Derivat davon herzustellen.



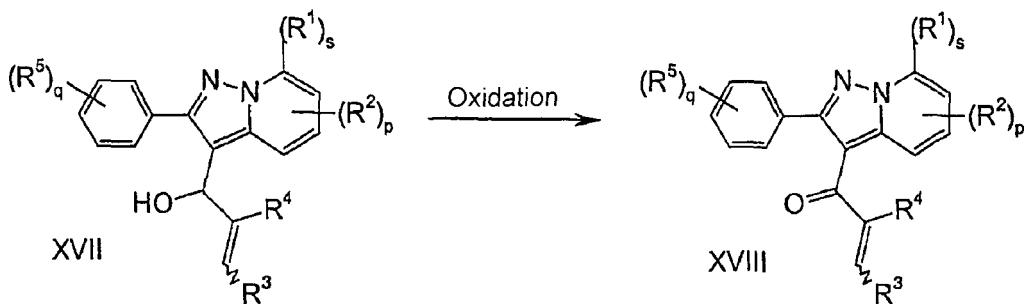
worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 3 definiert sind.

[0144] Die Kondensation wird zweckmäßig durch Behandeln der Verbindung der Formel (XVIII) mit einer Verbindung der Formel (X) in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base. Die Reaktion kann auf 50–150°C erwärmt oder bei Umgebungstemperatur durchgeführt werden. Geeignete intere Lösungsmittel schließen niedere Alkohole ein, wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Isopropanol und dgl. Die Base ist typischerweise Natriumalkoxid, Kaliumcarbonat oder eine Aminbase wie Triethylamin. In einer anderen Ausführungsform ist das Lösungsmittel N,N-Dimethylformamid, 1-Methyl-2-pyrrolidon und dgl. und die Base ist Kaliumcarbonat oder eine Aminbase wie Triethylamin. Die Reaktion erzeugt eine Dihydropyrimidin-Zwischenstufe.

[0145] Bevorzugt kann die Dihydropyrimidin-Zwischenstufe im gleichen Reaktionsgefäß zu einer Verbindung der Formel (I) durch Zugabe eines Oxidationsmittels oxidiert werden. Die Reaktion kann auf 50–150°C erwärmt oder bei Umgebungstemperatur durchgeführt werden. Bevorzugt ist das Oxidationsmittel Sauerstoff (O_2), Pal-

Iadium auf Kohlenstoff, 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon oder dgl.

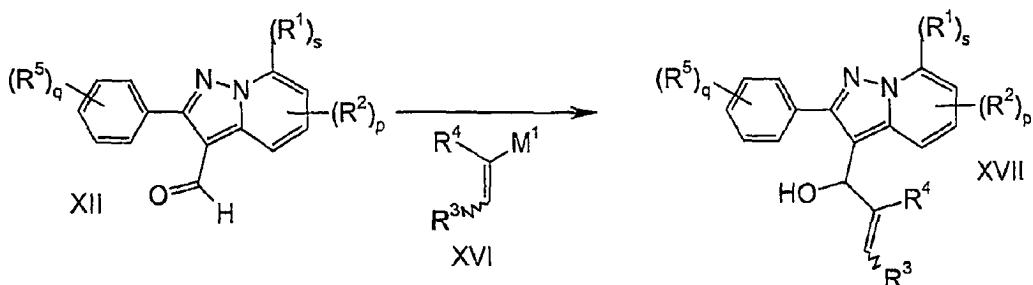
[0146] Verbindungen der Formel (XVIII) können zweckmäßig durch Oxidation von Verbindungen der Formel (XVII) hergestellt werden.



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 3 definiert sind.

[0147] Bevorzugte Oxidationsmittel zur Oxidation von Verbindungen der Formel (XVII) schließen Mangandioxid und dgl. ein, aber sind nicht darauf beschränkt. Die Oxidation wird typischerweise in einem inerten Lösungsmittel wie zum Beispiel Dichlormethan, Chloroform, N,N-Dimethylformamid, Ether und dgl. durchgeführt.

[0148] Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII) können zweckmäßig hergestellt werden durch Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel (XII) mit einer Verbindung der Formel (XVI).



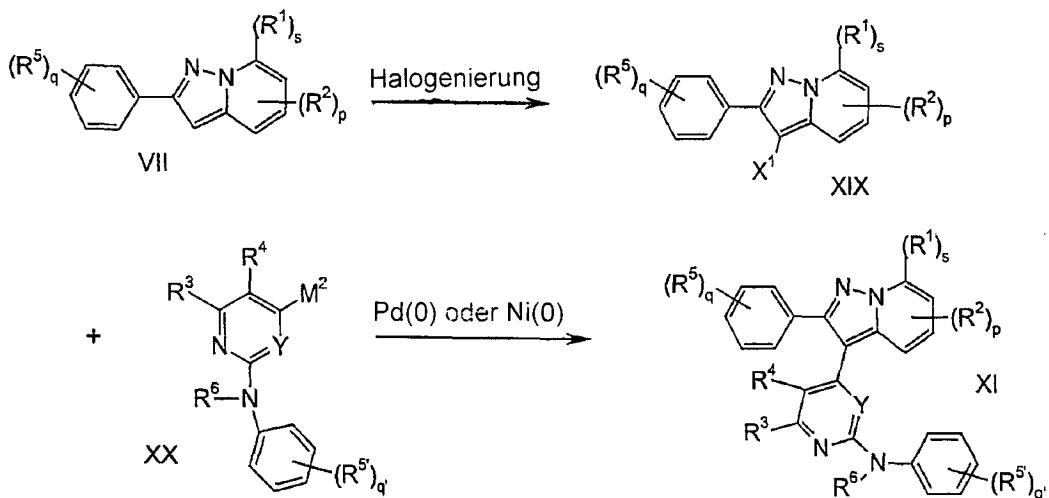
worin M^1 ein Metall wie zum Beispiel Lithium, Magnesium(II)-halogenide, Cer(III)-halogenide und dgl. ist und alle anderen Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 3 definiert sind.

[0149] Verbindungen der Formel (XVI) können von kommerziellen Quellen erworben oder durch einem Fachmann bekannte Verfahren hergestellt werden.

[0150] Die Verbindungen der Formel (XII) können unter Verwendung der oben im Zusammenhang mit Schema 2 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

[0151] Verbindungen der Formel (I), worin Y CH oder N ist, und pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon können zweckmäßig durch ein im nachfolgenden Schema 4 umrissenes allgemeines Verfahren hergestellt werden.

Schema 4



worin:

X¹ Halogen ist, bevorzugt Brom oder Iod;

s 0 oder 1 ist;

p 0, 1, 2 oder 3 ist;

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NH-Het, -NHR¹⁰HET, -R¹⁰Ay, -R¹⁰HET, -OR⁷, -OAy, -OHET, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰HET, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰HET, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -S(O)_nR⁹, Cyano, Azido und Nitro besteht; oder

zwei benachbarte R²-Gruppen zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden; oder

R² in der Position C-6 ist und R¹ und R² zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden;

R⁷ und R⁸ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -OR⁹, -R¹⁰OR⁹, -NR⁹R¹¹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -OC(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹ und -R¹⁰SO₂NHCOR⁹ besteht;

R⁹ und R¹¹ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -R¹⁰OH, -R¹⁰OR¹⁰ und -R¹⁰NR¹⁰R¹⁰ besteht;

R¹⁰ jeweils gleich oder verschieden ist und unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl und Alkinyl besteht;

Ay Aryl ist;

Het eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische oder Heteroaryl-Gruppe ist;

n 0, 1 oder 2 ist;

Y N oder CH ist;

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, -OR⁷, -R¹⁰OR⁷, -R¹⁰OAY, -NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, C(O)Ay, -CO₂R⁷, -CO₂Ay, -SO₂NHR⁹, Ay, -OAY, -NR⁷Ay, -R¹⁰NR⁷Ay, Het, -NHHet und -NHR¹⁰HET besteht;

R⁶ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁹ und -R¹⁰SO₂NHCOR⁹ besteht;

q und q' gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus 0, 1, 2, 3, 4 und 5 besteht;

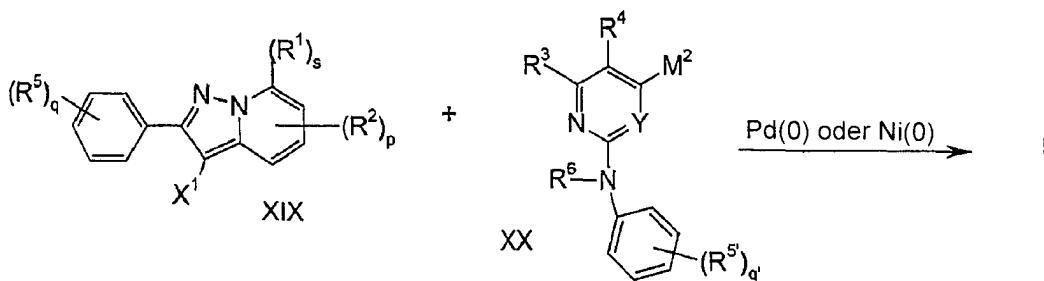
R⁵ und R^{5'} jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰HET, -OR⁷, -OAY, -OHET, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰HET, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰OC(NH)NR⁹R¹¹, -S(O)₂NR⁷R⁸,

-S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -S(O)_nR⁹, Cyano, Azido und Nitro besteht; oder zwei benachbarte R⁵- oder R^{5'}-Gruppen zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl-, Aryl-, heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, oder Heteroaryl-Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden; und M² -B(OH)₂, -B(ORa)₂, -B(Ra)₂, -Sn(Ra)₃, ZnRa oder Mg-Halogenid ist, worin Ra Alkyl oder Cycloalkyl ist und Halogenid Halogen ist.

[0152] Allgemein umfaßt das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) und von pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Solvaten und physiologisch funktionellen Derivaten davon (wobei alle Formeln und Variablen oben im Zusammenhang mit Schema 4 definiert wurden) die folgenden Schritte:

- (a) Halogenieren einer Verbindung der Formel (VII) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (XIX) und
- (b) Umsetzen einer Verbindung der Formel (XIX) mit einer Verbindung der Formel (XX) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, Solvats oder physiologisch funktionellen Derivats davon.

[0153] Insbesondere können Verbindungen der Formel (I) und pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon hergestellt werden durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (XIX) mit einer Verbindung der Formel (XX).



worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 4 definiert sind.

[0154] Die Reaktion kann in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Palladium(0)- oder Nickel(0)-Katalysators durchgeführt werden. Die Reaktion kann gegebenenfalls auf ca. 50–150°C erwärmt werden. Bevorzugt wird die Reaktion durch Umsetzen äquimolarer Mengen einer Verbindung der Formel (XIX) mit einer Het-Metall-Verbindung der Formel (XX) durchgeführt, aber die Reaktion kann auch in Gegenwart eines Überschusses von Verbindung der Formel (XX) durchgeführt werden. Der Palladium- oder Nickel-Katalysator ist bevorzugt mit 1–10 mol% im Vergleich zur Verbindung der Formel (XIX) vorhanden. Beispiele für geeignete Palladium-Katalysatoren schließen ein (aber sind nicht beschränkt auf): Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Dichlorobis(triphenylphosphin)palladium(II), Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und Bis(diphenylphosphinoferrocen)palladium(II)-dichlorid. Geeignete Lösungsmittel schließen N,N-Dimethylformamid, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan und 1-Methyl-2-pyrrolidinon ein, aber sind nicht darauf beschränkt. Wenn die Het-Metall-Verbindung der Formel (XX) eine Boronsäure oder ein Boronsäureester oder ein Borinat ist, wird die Reaktion besonders zweckmäßig durch Zugeben einer Base in einer Menge durchgeführt, die äquivalent zu derjenigen oder größer als diejenige der Verbindung der Formel (XX) ist. Het-Metall-Verbindungen der Formel (XX) können aus kommerziellen Quellen erhalten oder entweder als diskrete isolierte Verbindungen hergestellt oder in situ unter Verwendung von einem Fachmann bekannten Verfahren erzeugt werden (A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147; J. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508; V. Snieckus, J. Org. Chem. 1995, 60, 292).

[0155] Verbindungen der Formel (XIX) können aus Verbindungen der Formel (VII) durch ein Halogenierungsverfahren hergestellt werden.

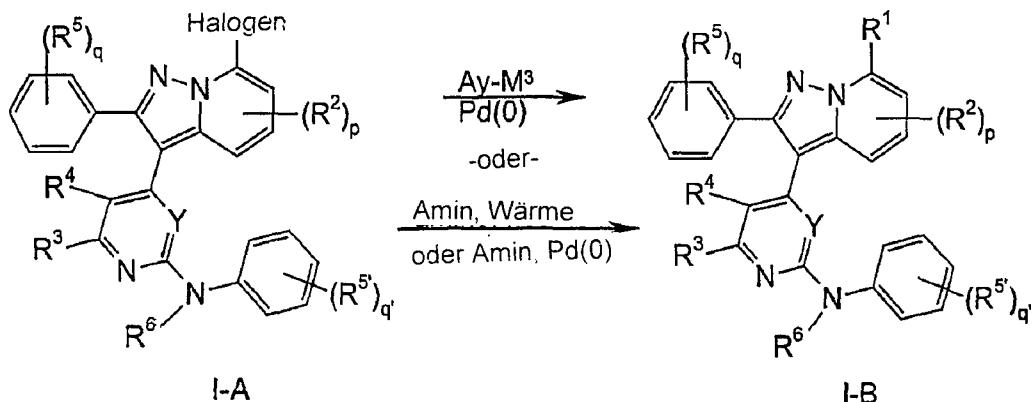


worin alle Variablen wie oben im Zusammenhang mit Schema 4 definiert sind.

[0156] Typischerweise wird die Halogenierungsreaktion durch Unterwerfen der Verbindungen der Formel (VII) einem Halogenierungsmittel in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt. Geeignete Halogenierungsmittel schließen ein (aber sind nicht beschränkt auf): N-Bromsuccinimid, Trialkylammoniumtribromide, Brom, N-Chlorsuccinimid, N-Iodsuccinimid, Iodmonochlorid und dgl. Geeignete Lösungsmittel schließen zum Beispiel N,N-Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dioxan, 1-Methyl-2-pyrrolidinon, Kohlenstofftetrachlorid, Toluol, Dichlormethan, Diethylether und dgl. ein.

[0157] Die Verbindungen der Formel (VII) können unter Verwendung der oben im Zusammenhang mit Schema 1 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

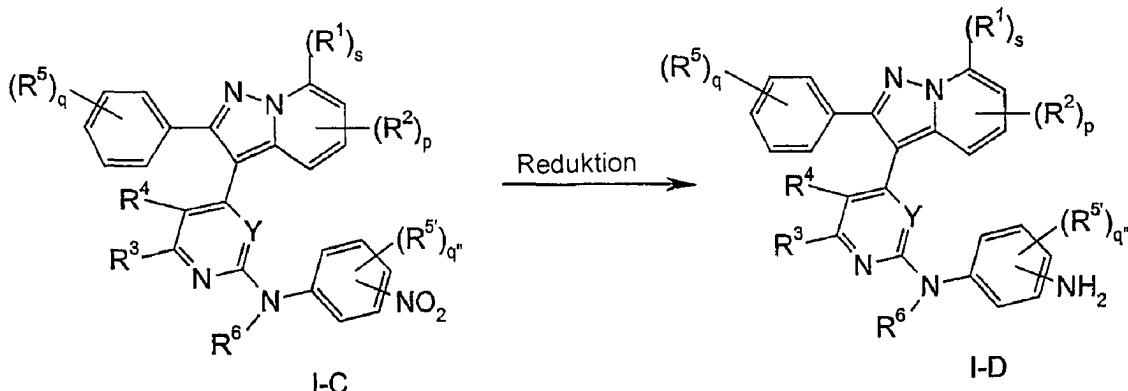
[0158] Wie den Fachleuten ersichtlich sein wird, können die Verbindungen der Formel (I) zu anderen Verbindungen der Formel (I) unter Verwendung von allgemein fachbekannten Techniken umgewandelt werden. Als ein Beispiel können Verbindungen der Formel (I-A) zu Verbindungen der Formel (I-B) unter Verwendung eines von zwei Verfahren umgewandelt werden.



worin M^3 $B(OH)_2$, $B(ORa)_2$, $B(Ra)_2$, $Sn(Ra)_3$, Zn-Halogenid, Zn-Ra oder Mg-Halogenid ist, Ra Alkyl oder Cycloalkyl ist und Halogenid Halogen ist; und alle anderen Variablen wie oben im Zusammenhang mit einem der oben beschriebenen Verfahren definiert sind.

[0159] Ein solches Verfahren kann unter Verwendung der oben im Zusammenhang mit Schema 1 und der Umwandlung von Verbindungen der Formel (VIII-A) zu Verbindungen der Formel (VIII-B) beschriebenen Reaktionen und Bedingungen durchgeführt werden. So stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Umwandlung von Verbindungen der Formel (I-A) zu Verbindungen der Formel (I-B) bereit, welches entweder: (1) Austauschen des C-7-Halogens der Verbindung der Formel (I-A) gegen ein Amin; oder (2) Kuppeln der Verbindung der Formel (I-A) mit einem Arylmetall der Formel $Ay-M^3$ umfaßt, worin M^3 $B(OH)_2$, $B(ORA)_2$, $B(Ra)_2$, $Sn(Ra)_3$, Zn-Halogenid, Zn-Ra oder Mg-Halogenid ist.

[0160] Als ein weiteres Beispiel können Verbindungen der Formel (I-C) zu Verbindungen der Formel (I-D) durch Reduktion einer Nitrogruppe unter Verwendung herkömmlicher, den Fachleuten bekannten Techniken umgewandelt werden.

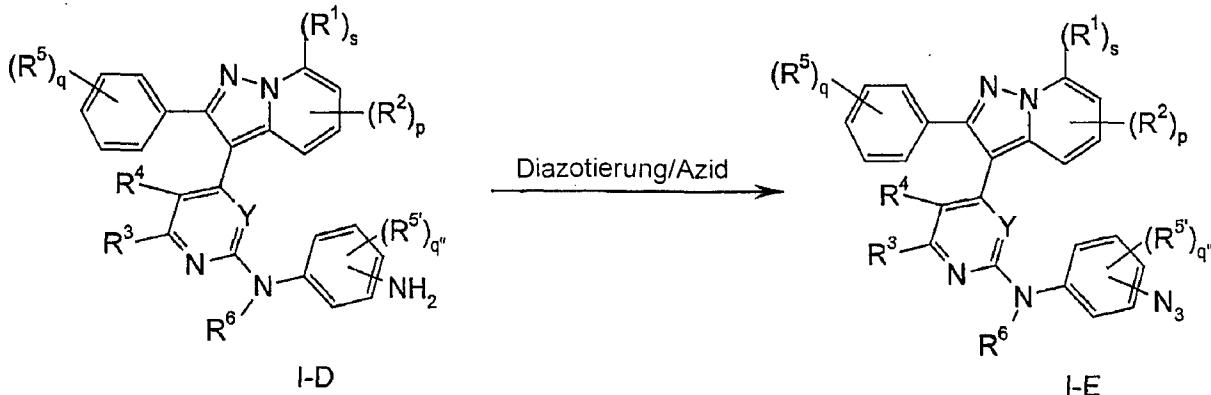


worin q 0, 1, 2, 3 oder 4 ist; und alle anderen Variablen wie oben im Zusammenhang mit einem der oben beschriebenen Verfahren definiert sind.

[0161] Die Reduktion kann zweckmäßig durch Verwendung von Zink, Zinn oder Eisen und Säure, durch Ver-

wendung von Zinn(II)-chlorid oder durch Verwendung von Palladium- oder Platin-Katalysatoren unter einer Wasserstoffatmosphäre in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt werden, wie es einem Fachmann der organischen Synthese ersichtlich ist.

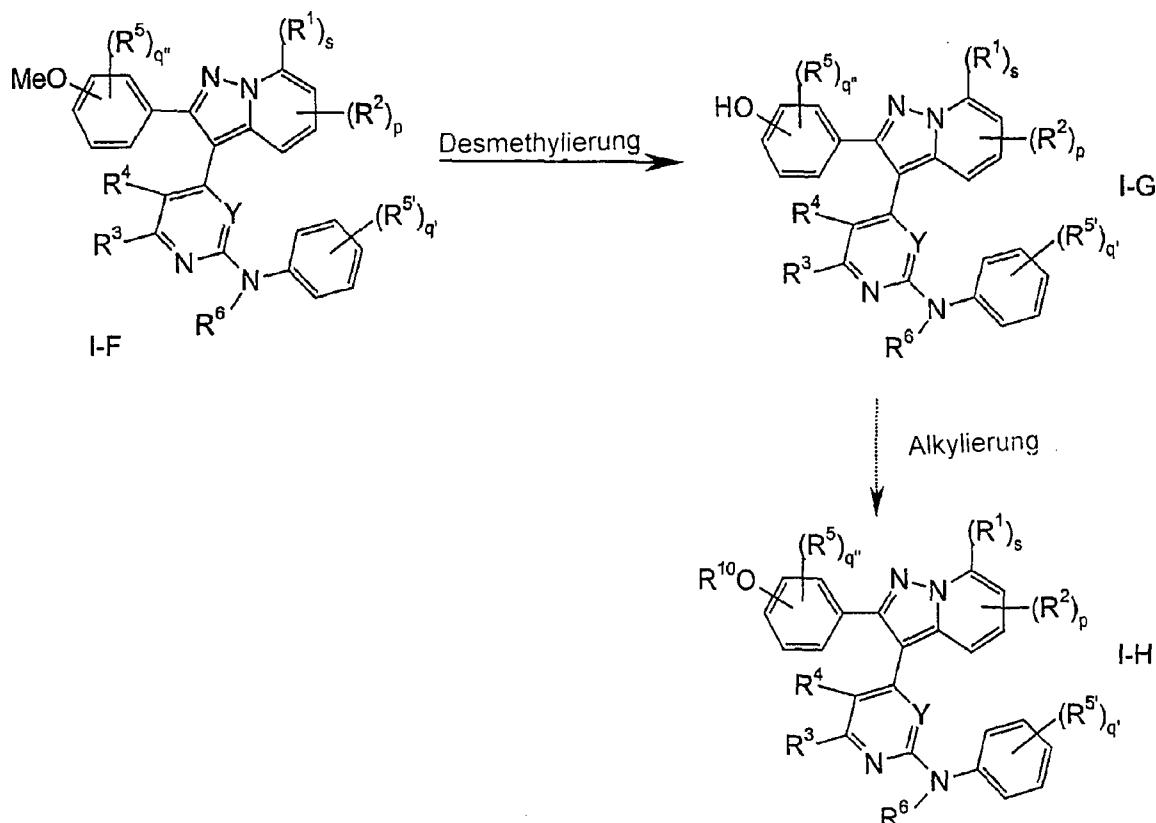
[0162] Verbindungen der Formel (I-D) können weiter zu Verbindungen der Formel (I-E) durch Diazotierung gefolgt von einer Sandmeyer-Reaktion umgewandelt werden.



worin q 0, 1, 2, 3 oder 4 ist; und alle anderen Variablen wie oben im Zusammenhang mit einem der oben beschriebenen Verfahren definiert sind.

[0163] Die Diazotierungs/Sandmeyer-Sequenz kann typischerweise durch Behandeln einer Verbindung der Formel (I-D) mit einer Nitritquelle gefolgt von Behandlung mit einem Nukleophil durchgeführt werden. Quellen für Nitrit schließen Natriumnitrit und tert-Butylnitrit ein, aber sind nicht darauf beschränkt. Ein repräsentatives Nukleophil ist Natriumazid. Ein typisches Lösungsmittel ist wäßrige Essigsäure. Andere Sandmeyer-Variationen werden für die Fachleute naheliegend sein.

[0164] Als ein weiteres Beispiel zur Umwandlung von Verbindungen der Formel (I) zu anderen Verbindungen der Formel (I) können Verbindungen der Formel (I-F) (d.h. Verbindungen der Formel (I), worin q 1 oder mehr ist und wenigstens ein R⁵-O-Methyl ist) zu Verbindungen der Formel (I-G) (d.h. Verbindungen der Formel (I), worin q 1 oder mehr ist und wenigstens ein R⁵-OH ist) unter Verwendung herkömmlicher Desmethylierungs-techniken umgewandelt werden. Zusätzlich können Verbindungen der Formel (I-G) gegebenenfalls zu Verbindungen der Formel (I-H) (d.h. Verbindungen der Formel (I), worin q 1 oder mehr ist und wenigstens ein R⁵-OR¹⁰ ist) umgewandelt werden. Zum Beispiel werden die vorhergehenden Umwandlungen schematisch wie folgt dargestellt:

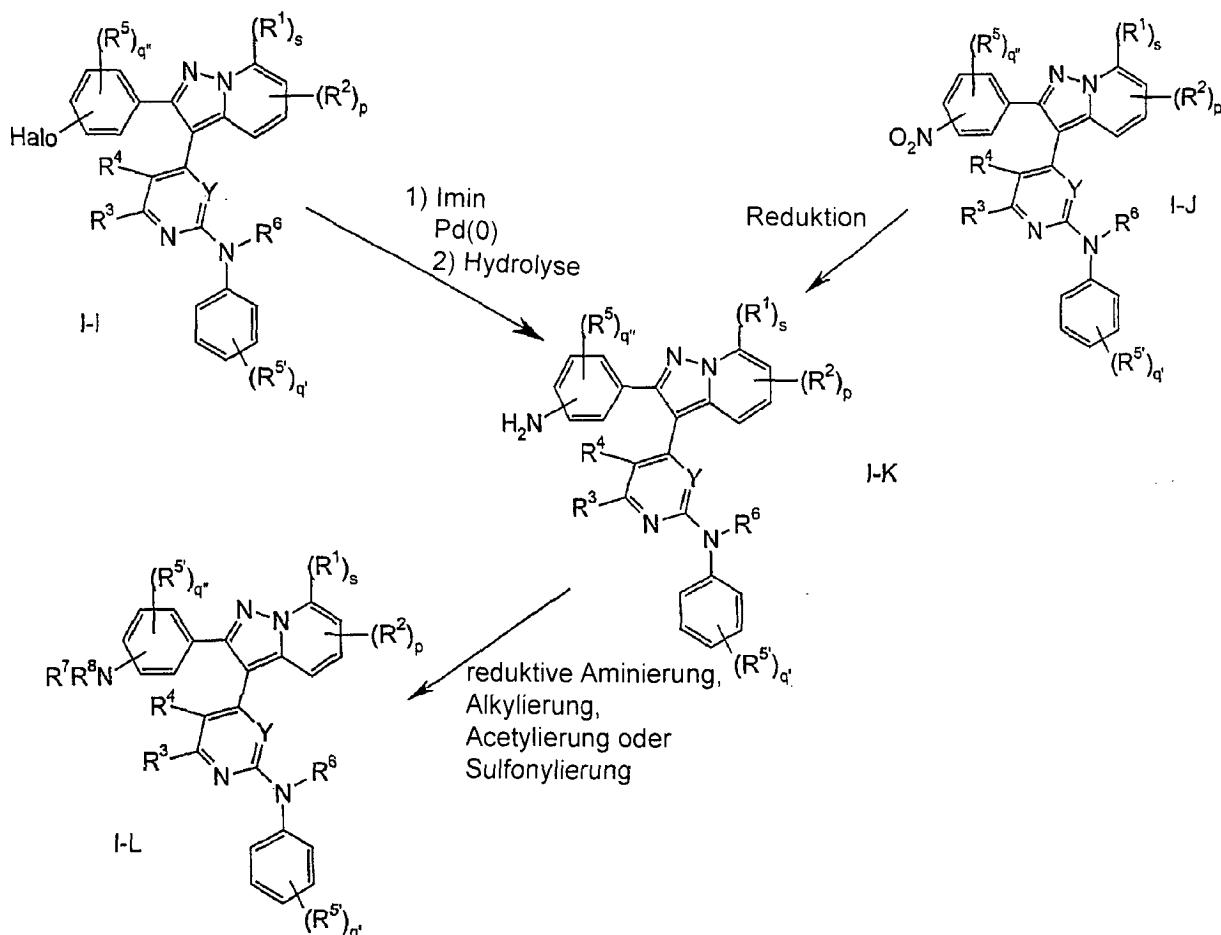


worin q" 0, 1, 2, 3 oder 4 ist; und alle anderen Variablen wie oben im Zusammenhang mit einem der oben beschriebenen Verfahren definiert sind.

[0165] Die Desmethylierungsreaktion kann durch Behandeln einer Verbindung der Formel (I-F) in einem geeigneten Lösungsmittel mit einer Lewis-Säure bei einer Temperatur von -78°C bis Raumtemperatur durchgeführt werden, um eine Verbindung der Formel (I-G) zu erzeugen. Typischerweise ist das Lösungsmittel ein inertes Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Chloroform, Acetonitril, Toluol und dgl. Die Lewis-Säure kann Bortribromid, Trimethylsilyliodid und dgl. sein.

[0166] Gegebenenfalls können die Verbindungen der Formel (I-G) weiter zu Verbindungen der Formel (I-H) durch eine Alkylierungsreaktion umgewandelt werden. Die Alkylierungsreaktion kann durch Behandeln einer Verbindung der Formel (I-G) in einem geeigneten Lösungsmittel mit einem Alkylhalogenid der Formel R¹⁰-Halogen durchgeführt werden, worin R¹⁰ wie oben definiert ist, um eine andere Verbindung der Formel (I-H) zu bilden. Die Reaktion wird bevorzugt in Gegenwart einer Base und mit optionalem Erwärmen auf 50–200°C durchgeführt. Die Reaktion kann in Lösungsmitteln wie N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und dgl. durchgeführt werden. Typischerweise ist die Base Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Natriumhydrid oder dgl. Zusätzlich kann die Alkylierungsreaktion, wie es für die Fachleute ersichtlich sein wird, unter Mitsunobu-Bedingungen durchgeführt werden.

[0167] In noch einem anderen Beispiel können Verbindungen der Formel (I-I) (d.h. Verbindungen der Formel (I), worin q 1 oder mehr ist und wenigstens ein R⁵ Halogen ist) oder Verbindungen der Formel (I-J) (d.h. Verbindungen der Formel (I), worin q 1 oder mehr ist und wenigstens ein R⁵ Nitro ist) zu Verbindungen der Formel (I-K) umgewandelt werden (d.h. Verbindungen der Formel (I), worin q 1 oder mehr ist und wenigstens ein R⁵ NH₂ ist). Gegebenenfalls können Verbindungen der Formel (I-K) dann zu Verbindungen der Formel (I-L) umgewandelt werden (d.h. Verbindungen der Formel (I), worin q 1 oder mehr ist und wenigstens ein R⁵-NR⁷R⁸ ist, worin R⁷ und R⁸ nicht beide H sind). Zum Beispiel werden die vorhergehenden Umwandlungen schematisch wie folgt dargestellt:



worin q'' 0, 1, 2, 3 oder 4 ist; und alle anderen Variablen wie oben im Zusammenhang mit einem der oben beschriebenen Verfahren definiert sind.

[0168] Das Verfahren zur Umwandlung der Verbindungen der Formel (I-I) zu Verbindungen der Formel (I-K) wird durch Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel (I-I) mit einem Imin in Gegenwart einer Palladium(O)-Quelle, einer Base und eines geeigneten Liganden gefolgt von Hydrolyse zum Erhalt einer Verbindung der Formel (I-K) durchgeführt. Siehe J. Wolfe et al., Tetrahedron Letters 38: 6367–6370 (1997). Typischerweise ist das Imin Benzophenonimin, die Palladium(O)-Quelle ist Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0), die Base ist Natrium-tert-butoxid und der Ligand ist rac-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl. Geeignete Lösungsmittel schließen N,N-Dimethylformamid und dgl. ein.

[0169] Verbindungen der Formel (I-K) können auch aus Verbindungen der Formel (I-J) durch Reduktion erhalten werden. Die Reduktion kann zweckmäßig durch Verwendung von Zink, Zinn oder Eisen und Säure, durch Verwendung von Zinn(II)-chlorid oder durch Verwendung von Palladium- oder Platin-Katalysatoren unter einer Wasserstoffatmosphäre in einem geeigneten Lösung durchgeführt werden, wie es für einen Fachmann der organischen Synthese offensichtlich ist.

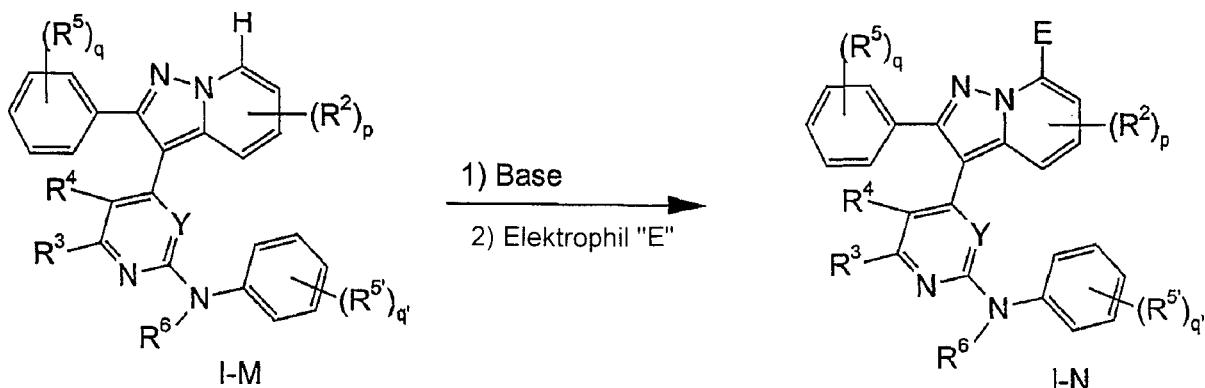
[0170] Die Reaktion einer Verbindung der Formel (I-K) mit einer Verbindung der Formel $\text{R}^7\text{-Halogen}$ in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart von Base, gegebenenfalls unter Erwärmen, kann zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I-L) verwendet werden. Typischerweise ist die Base Triethylamin oder Pyridin und das Lösungsmittel ist N,N-Dimethylformamid und dgl.

[0171] Zusätzliche Verbindungen der Formel (I-L) können durch reduktive Aminierung von Verbindungen der Formel (I-K) mit Ketonen oder Aldehyden erhalten werden. Siehe A. Abdel-Magid et al., J. Org. Chem. 61: 3849–3862 (1996). Typischerweise wird eine Verbindung der Formel (I-K) mit einem Aldehyd oder einem Keton in Gegenwart einer Säure, wie zum Beispiel Essigsäure, und eines Reduktionsmittels, wie zum Beispiel Natriumtriacetoxyborhydrid und dgl., in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlorethan und dgl. behandelt.

[0172] Andere, den Fachleuten allgemein bekannte Umwandlungen zur Verwendung mit Anilinen können verwendet werden, um Verbindungen der Formel (I-K) zu Verbindungen der Formel (I-L) umzuwandeln. Zusätzlich

wird es für die Fachleute naheliegend sein zu erwarten, daß die oben genannten Umwandlungen in bezug auf R⁵-Substituenten gleichsam anwendbar auf jede substituierte aromatische Position in der allgemeinen Formel (I) zur Verwendung in der Synthese von zusätzlichen Verbindungen der Formel (I) sein werden.

[0173] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können bestimmte Verbindungen der Formel (I-M) zu anderen Verbindungen der Formel (I) (d.h. Verbindungen der Formel (I-N)) durch ein Deprotinierungs/Elektrophile-Abschreckungsprotokoll umgewandelt werden. Es wird für einen Fachmann ersichtlich sein, daß Verbindungen der Formel (I-M), worin s 0 ist, gemäß den in den Schemata 1 bis 4 beschriebenen Verfahren hergestellt werden können. Die Verbindungen der Formel (I-M) können zu Verbindungen der Formel (I-N) durch Reaktion einer Verbindung der Formel (I-M) mit einer Base wie n-Butyllithium, gefolgt von Umsetzen mit einem elektrophilen Mittel umgewandelt werden.



worin $E R^1$ ist und alle anderen Variablen wie oben im Zusammenhang mit einem der oben beschriebenen Verfahren definiert sind.

[0174] Elektrophile, die in diesem Verfahren verwendet werden können, schließen ein (aber sind nicht beschränkt auf): Alkylhalogenide ($E = \text{Methyl, Benzyl etc.}$); N-Bromsuccinimid ($E = \text{Brom}$); N-Chlorsuccinimid ($E = \text{Chlor}$); Kohlenstofftetrachlorid ($E = \text{Chlor}$); N-Iodsuccinimid ($E = \text{Iod}$); Iod ($E = \text{Iod}$); Aldehyde ($E = \text{CH(OH)R}^{10}$); Dimethylformamid ($E = \text{CHO}$); Dimethyldisulfid ($E = \text{SMe}_2$); Diethyldisulfid ($E = \text{SET}_2$); Kohlendioxid ($E = \text{CO}_2\text{H}$); Dimethylcarbamoylchlorid ($E = \text{C(O)NMe}_2$) und dgl.

[0175] Jedes der vorhergehenden Verfahren kann ferner den Schritt der Umwandlung der Verbindungen der Formel (I) zu einem Salz, Solvat oder physiologisch funktionellen Derivat davon unter Verwendung von Techniken umfassen, die den Fachleuten allgemein bekannt sind.

[0176] Auf Basis dieser Offenbarung und der hier enthaltenen Beispiele kann ein Fachmann leicht Verbindungen der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Solvat oder physiologisch funktionelles Derivat davon zu anderen Verbindungen der Formel (I) oder Salzen, Solvaten oder physiologisch funktionellen Derivaten davon umwandeln.

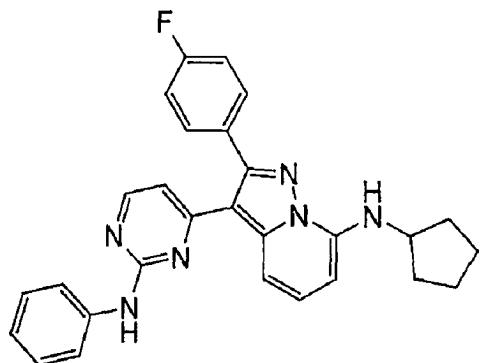
[0177] Die vorliegende Erfindung stellt ebenfalls radiomarkierte Verbindungen der Formel (I) bereit. Radiomarkierte Verbindungen der Formel (I) können unter Verwendung herkömmlicher Techniken hergestellt werden. Zum Beispiel können radiomarkierte Verbindungen der Formel (I) durch Umsetzen der Verbindung der Formel (I) mit Tritiumgas in Gegenwart eines geeigneten Katalysators hergestellt werden, um radiomarkierte Verbindungen der Formel (I) zu erzeugen.

[0178] In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel (I) tritiert. Die radiomarkierten Verbindungen der Formel (I) sind nützlich in Tests zur Identifizierung von Verbindungen zur Behandlung oder Prophylaxe von viralen Infektionen, wie zum Beispiel viralen Herpesinfektionen. Entsprechend stellt die vorliegende Erfindung ein Testverfahren zur Identifizierung von Verbindungen bereit, die Aktivität zur Behandlung oder Prophylaxe von viralen Infektionen haben, wie zum Beispiel viralen Herpesinfektionen, wobei das Verfahren den Schritt der spezifischen Bindung der radiomarkierten Verbindung der Formel (I) an das Zielprotein umfaßt. Insbesondere werden geeignete Testverfahren kompetitive Testverfahren einschließen. Die radiomarkierten Verbindungen der Formel (I) können in Tests (Assays) gemäß den auf diesem Gebiet herkömmlichen Verfahren eingesetzt werden.

[0179] Die folgenden Beispiele sind illustrative Ausführungsformen der Erfindung, die den Umfang der Erfindung in keiner Weise beschränken. Reagentien sind kommerziell erhältlich oder werden gemäß Literaturver-

fahren hergestellt. Beispielnummern beziehen sich auf die in den obigen Tabellen aufgeführten Verbindungen. ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden an Varian Unity Plus NMR-Spektrophotometern bei 300 oder 400 MHz bzw. 75 oder 100 MHz erhalten, ^{19}F -NMR-Spektren wurden bei 282 MHz aufgezeichnet. Massenspektren wurden an Micromass Platform- oder ZMD-Massenspektrometern von Micromass Ltd., Altrincham, UK, unter Verwendung von entweder Atmospheric Chemical Ionization (APCI) oder Electrospray Ionization (ESI) erhalten. Analytische Dünnschichtchromatographie wurde verwendet, um die Reinheit einiger Zwischenstufen zu verifizieren, die nicht isoliert werden konnten oder zu instabil zur vollständigen Charakterisierung waren, und um das Fortschreiten von Reaktionen zu verfolgen. Wenn nichts anderes angegeben ist, erfolgte diese unter Verwendung von Kieselgel (Merck Silica Gel 60 F254). Wenn nichts anderes angegeben ist, verwendete Säulenchromatographie zur Reinigung einiger Verbindungen Merck Kieselgel 60 (230–400 mesh) und das angegebene Lösungsmittelsystem unter Druck. Alle Verbindungen wurden als ihre freie Basenform charakterisiert, wenn nichts anderes angegeben ist. Gelegentlich wurden die entsprechenden Hydrochloridsalze gebildet, um Feststoffe zu erzeugen, wo angegeben.

Beispiel 1: 3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-N-cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



a) 2-(6-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-fluorphenyl)ethanon

[0180] Zu einer kalten (0°C) Lösung aus 6-Chlor-2-picolin (21,4 ml, 196,0 mmol) und Ethyl-4-fluorbenzoat (57,5 ml, 391,2 mmol) in Tetrahydrofuran (311 ml) wurde Lithiumbis(trimethylsilyl)amid (391 ml, 1,0 M in Tetrahydrofuran, 391,0 mmol) über einen Druckausgleichtrichter über 1 Stunde getropft. Nach Beendigung der Zugebung wurde das Kühlbad entfernt und die resultierende Lösung für 15 Stunden auf 45°C erwärmt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und durch Zugabe von Wasser abgeschreckt. Ether wurde hinzugegeben, und die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Anteile wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren ergab einen festen Rückstand, der durch Umkristallisation aus Ethylacetat-Hexan gereinigt wurde, um 2-(6-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-fluorphenyl)ethanon (32,2 g, 66%) als getönten cremefarbenen Feststoff bereitzustellen, der als tautomere Keto-Enol-Mischung existierte.

^1H -NMR (CDCl_3) für das Keto-Tautomer δ: 8,11 (m, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,30–7,25 (m, 2H), 7,17 (t, 2H), 4,48 (s, 2H);

^{19}F -NMR (CDCl_3) δ: -104,72 (Keto), -111,64 (Enol);

MS m/z 250 (M + 1).

b) 2-(6-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-fluorphenyl)ethanonoxim

[0181] Zu einer Lösung aus 2-(6-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-fluorphenyl)ethanon (74,9 g, 299,8 mmol) in Methanol (900 ml) wurde Hydroxylaminhydrochlorid (104 g, 1,49 mol) gefolgt von Natriumhydroxid (600 ml, 10%ig wäßrig, 1,5 mol) gegeben. Die resultierende Suspension wurde für 2 Stunden refluxiert und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Mischung wurde im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand in Ether und Wasser aufgenommen. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Anteile wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren ergab einen festen Rückstand, der durch Umkristallisation aus Ethylacetat-Hexan gereinigt wurde, um 2-(6-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-fluorphenyl)ethanonoxim (67,9 g, 86%) als weißen Feststoff zu liefern.

^1H -NMR (CDCl_3): δ 8,69 (s, 1H), 7,71 (dd, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,18–7,16 (m, 2H), 7,03 (t, 2H), 4,37 (s, 2H);

^{19}F -NMR (CDCl_3): δ -111,77;

MS m/z 265 (M + 1).

c) 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin

[0182] Zu einer Lösung aus 2-(6-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-fluorphenyl)ethanonoxim (109,2 g, 414 mmol) in 1,2-Dimethoxyethan (500 ml) bei 0°C wurde Trifluoressigsäureanhydrid (59 ml, 414 mmol) gegeben, wobei die Temperatur auf unter 10°C gehalten wurde. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Reaktion auf 15°C erwärmt. Die Lösung wurde dann auf 4°C abgekühlt, und eine Lösung aus Triethylamin {116 ml, 828 mmol} in 1,2-Dimethoxyethan (60 ml) wurde über 0,5 Stunden hinzugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Mischung für 1,5 Stunden gerührt. Hierzu wurde Eisen(II)-chlorid (0,52 g, 4,1 mmol) gegeben, und die Reaktion wurde für 3 Stunden refluxiert. Die Reaktion wurde aufkonzentriert, und der resultierende Feststoff wurde aus Ethylacetat-Hexan umkristallisiert, um 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (69,7 g, 68%) als cremefarbene Nadeln zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,03 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,16 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 6,91 (s, 1H);

MS m/z 247 (M + 1);

Smp. 156–157°C.

d) 1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon

[0183] Zu einer Lösung aus 7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (10,0 g, 40,5 mmol) in Toluol (225 ml) bei Raumtemperatur wurde Essigsäureanhydrid (4,6 ml, 48,6 mmol) gegeben. Bortrifluoriddiethyletherat (5,6 ml, 44,6 mmol) wurde dann hinzugepfropft, und die resultierende Lösung wurde für 3,5 Stunden refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und durch Zutropfen von wäßrigem Natriumbicarbonat abgeschreckt. Ether wurde hinzugegeben, und die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Anteile wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Umkristallisation aus Ethylacetat-Hexan gereinigt, um 1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (9,0 g, 77%) als rötlche Nadeln zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,41 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,26–7,13 (m, 3H), 2,15 (s, 3H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ –112,06;

MS m/z 289 (M + 1).

e) 1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo(1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon

[0184] Zu einer Lösung aus 1-[7-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (2,7 g, 9,5 mmol) in Toluol (50 ml) wurden nacheinander rac-BINAP (378 mg, 0,6 mmol), Cäsiumcarbonat (4,7 g, 14,3 mmol), Cyclopentylamin (4,7 ml, 47,5 mmol) und Palladium(II)-acetat (86 mg, 0,4 mmol) gegeben. Die resultierende Mischung wurde für 2,5 Stunden auf 95°C erwärmt, worauf die Reaktion durch Dünnschichtchromatographie als vollständig bewertet wurde. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und Ether wurde hinzugegeben. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Anteile über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren gefolgt von Flash-Chromatographie (4:1 Hexan-Ethylacetat) lieferte 1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (3,1 g, 95%) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,62 (d, 1H), 7,55 (dd, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,15 (t, 2H), 6,10 (d, 1H), 5,99 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,12–2,04 (m, 2H), 1,78–1,58 (m, 6H);

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 192,63, 163,28 (d, J_{CF} = 247,3 Hz), 154,89, 142,65, 142,38, 131,66 (d, J_{CF} = 8,3 Hz), 131,09, 130,03 (d, J_{CF} = 3,8 Hz), 115,33 (d, J_{CF} = 22,0 Hz), 111,32, 105,41, 91,97, 53,81, 33,21, 30,10, 23,96;

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ –112,70;

MS m/z 338 (M + 1).

f) (2E)-1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on

[0185] Eine Lösung aus 1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (3,1 g, 9,2 mmol) in N,N-Dimethylformamiddimethylacetal (25 ml) wurde für 6 Tage refluxiert. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und Ethylacetat wurde hinzugegeben, gefolgt von Wasser. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Anteile wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren gefolgt von Flash-Chromatographie (Ethylacetat) lieferte (2E)-1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (3,6 g, 99%) als getöntes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,73–7,61 (m, 4H), 7,32 (t, 1H), 7,14 (t, 2H), 6,03 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 3,99 (m, 1H), 5,15–2,42 (breit, 6H), 2,19–2,08 (m, 2H), 1,86–1,62 (m, 6H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ –113,75;

MS m/z 393 (M + 1).

g) N-Phenylguanidiniumnitrat

[0186] Zu einer Lösung aus Anilin (10,0 g, 107 mmol) in Ethanol (100 ml) auf Raumtemperatur wurde Cyanamid (9,6 ml, 50 Gew.-%ig in Wasser, 123 mmol) gegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von konzentrierter Salpetersäure (7,56 ml). Die Mischung wurde für 3,5 Stunden refluxiert und auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die Mischung wurde im Vakuum aufkonzentriert, und der Rückstand wurde aus Methanol/Ethylacetat/Dichlormethan kristallisiert, um N-Phenylguanidiniumnitrat (6,7 g, 32%) als weißen kristallinen Feststoff zu liefern.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): δ 9,63 (s, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,37 (breit s, 3H), 7,29 (t, 1H), 7,23 (d, 2H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆): δ 156,36, 135,99, 130,40, 127,19, 125,18;

MS m/z: 136 (M + 1 der freien Base).

h) 3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-N-cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

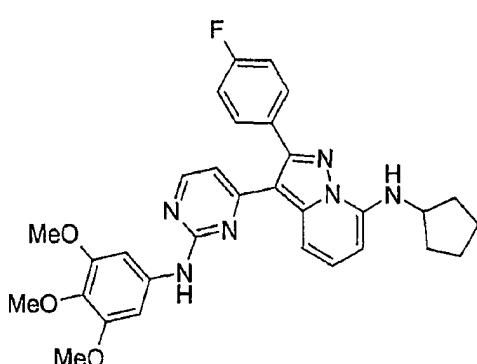
[0187] Zu einer Lösung aus (2E)-1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (100 mg, 0,25 mmol) in N,N-Dimethylformamid (5 ml) wurden N-Phenylguanidiniumnitrat (252 mg, 1,27 mmol) und Kaliumcarbonat (175 mg, 1,27 mmol) gegeben. Die Suspension wurde für 21 Stunden auf 140°C (Badtemperatur) erwärmt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und Ether wurde hinzugegeben, gefolgt von Wasser. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Anteile wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren gefolgt von Flash-Chromatographie (2:1 Hexan-Ethylacetat) lieferte 3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-N-cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin, das aus Ether/Hexan umkristallisiert wurde (90 mg, 76%), um einen weißen kristallinen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 8,15 (d, 1H), 7,69–7,59 (m, 5H), 7,32–7,27 (m, 3H), 7,18–7,13 (m, 3H), 7,02 (t, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,06–6,01 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 2,20–2,10 (m, 2H), 1,86–1,64 (m, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃): δ 163,20 (d, $J_{\text{CF}} = 246,6$ Hz), 161,55, 160,11, 156,76, 152,27, 142,72, 141,15, 139,74, 131,47 (d, $J_{\text{CF}} = 8,3$ Hz), 129,72 (d, $J_{\text{CF}} = 3,4$ Hz), 128,82, 128,66, 122,28, 119,52, 115,60 (d, $J_{\text{CF}} = 21,3$ Hz), 110,83, 106,91, 105,15, 90,34, 53,86, 33,32, 24,05;

MS m/z 465 (M + 1).

Beispiel 2: N-Cyclopentyl-2-(4-fluorphenyl)-3-[2-(3,4,5-trimethoxyanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



a) N-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)guanidiniumnitrat

[0188] Zu einer Lösung aus 3,4,5-Trimethoxyanilin (3,46 g, 18,9 mmol) in Ethanol (20 ml) bei Raumtemperatur wurde Cyanamid (1,68 ml, 50 Gew.-%ig in Wasser, 21,7 mmol) gegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von konzentrierter Salpetersäure (1,33 ml). Die Mischung wurde für 13 Stunden refluxiert und auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die Mischung wurde im Vakuum auf ca. 70% ihres ursprünglichen Volumens aufkonzentriert und mit Ether versetzt. Der resultierende Niederschlag wurde an einem Filter isoliert, um N-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)guanidiniumnitrat (2,5 g, 46%) als graues Pulver zu liefern.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): δ 9,47 (s, 1H), 7,29 (s, 3H), 6,57 (s, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,68 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆): δ 155,78, 153,33, 136,07, 130,58, 102,90, 59,99, 55,96;

MS m/z 226 (M + 1 der freien Base).

b) N-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(3,4,5-trimethoxyanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

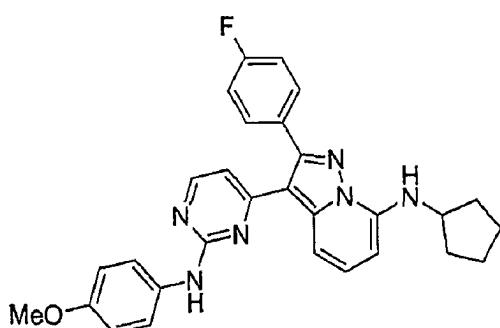
[0189] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus (2E)-1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (50 mg, 0,13 mmol) und N-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)guanidiniumnitrat (183 mg, 0,64 mmol) N-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(3,4,5-trimethoxyanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (30 mg, 43%) als gelber Feststoff gebildet.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,10 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,65 (dd, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,14 (t, 2H), 6,98 (s, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,05–6,01 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,68 (m, 4H);

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 163,24 (d, J_{CF} = 246,5 Hz), 161,65, 160,17, 156,62, 153,33, 152,24, 142,68, 141,12, 135,99, 133,41, 131,44 (d, J_{CF} = 8,4 Hz), 129,68, 128,73, 115,66 (d, J_{CF} = 21,2 Hz), 110,79, 106,91, 105,51, 97,52, 90,47, 61,02, 56,11, 53,88, 33,35, 24,05;

MS m/z 555 (M + 1).

Beispiel 3: N-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(4-methoxyanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



a) N-(4-Methoxyphenyl)guanidiniumnitrat

[0190] Zu einer Lösung aus 4-Methoxyanilin (10,0 g, 81,19 mmol) in Ethanol (100 ml) bei Raumtemperatur wurde Cyanamid (7,24 ml, 50 Gew.-%ig in Wasser, 93,37 mmol) gegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von konzentrierter Salpetersäure (5,71 ml). Die Mischung wurde für 3 Stunden refluxiert und auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die resultierenden Kristalle wurden an einem Filter isoliert, um N-(4-Methoxyphenyl)guanidiniumnitrat (7,1 g, 38%) als violette Kristalle zu liefern.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,39 (s, 1H), 7,22 (s, 3H), 7,17 (d, 2H), 6,99 (d, 2H) < 3,76 (s, 3H);

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 158,17, 156,26, 127,48, 127,27, 114,90, 55,40;

MS m/z 166 (M + 1 der freien Base).

b) N-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(4-methoxyanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

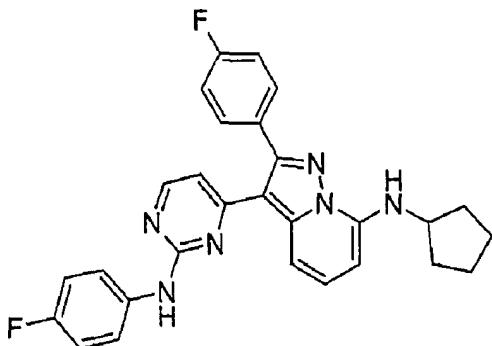
[0191] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus (2E)-1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (58 mg, 0,15 mmol) und N-(4-Methoxyphenyl)guanidiniumnitrat (168 mg, 0,74 mmol) N-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(4-methoxyanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (44 mg, 61%) als weißer Feststoff gebildet.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,15 (d, 1H), 7,70–7,66 (m, 3H), 7,52–7,49 (d, 2H), 7,33–7,30 (m, 2H), 7,19 (t, 2H), 6,92–6,89 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,09–6,04 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,90–1,65 (m, 6H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ -113,17;

MS m/z 495 (M + 1).

Beispiel 4: N-Cyclopentyl-3-[2-(4-fluoranilino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



a) N-(4-Fluorophenyl)guanidiniumnitrat

[0192] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 4-Fluoranilin (10 g, 90 mmol) N-(4-Fluorophenyl)guanidiniumnitrat (7,13 g, 37%) als Pulver erhalten.

¹H-NMR (D_2O): δ 7,23–7,08 (m, 4H);

¹⁹F-NMR (D_2O): δ –114,38;

¹³C-NMR (D_2O): δ 161,99 (d, J_{CF} = 243,5 Hz), 156,83, 130,18 (d, J_{CF} = 3,0 Hz), 128,76 (d, J_{CF} = 9,1 Hz), 116,87 (d, J_{CF} = 22,8 Hz);

MS m/z 154 (M + 1 der freien Base).

b) N-Cyclopentyl-3-[2-(4-fluoranilino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

[0193] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus (2E)-1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (250 mg, 0,64 mmol) und N-(4-Fluorophenyl)guanidiniumnitrat (685 mg, 3,15 mmol) N-Cyclopentyl-3-[2-(4-fluoranilino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (250 mg, 81%) als weißer Feststoff gebildet.

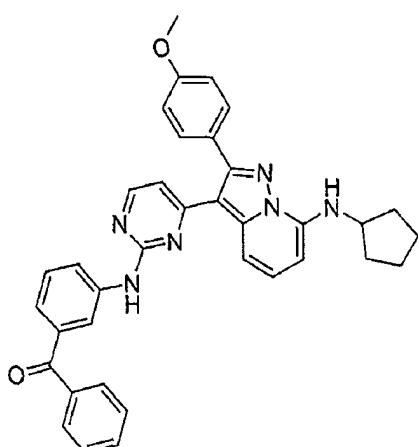
¹H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,13 (d, 1H), 7,65–7,59 (m, 3H), 7,51 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,14 (t, 2H), 6,89 (t, 2H), 6,49 (d, 1H), 6,05–6,01 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 2,18–2,10 (m, 2H), 1,86–1,67 (m, 6H);

¹³C-NMR ($CDCl_3$): δ 163,21 (d, J_{CF} = 246,6 Hz), 161,56, 160,16, 158,46 (d, J_{CF} = 239,7 Hz), 156,84, 152,29, 142,75, 141,13, 135,71 (d, J_{CF} = 3,1 Hz), 131,6 (d, J_{CF} = 8,4 Hz), 129,73 (d, J_{CF} = 3,8 Hz), 128,69, 121,50 (d, J_{CF} = 8,3 Hz), 115,60 (d, J_{CF} = 21,3 Hz), 115,33 (d, J_{CF} = 22,0 Hz), 110,79, 106,84, 104,99, 90,35, 53,88, 33,32, 24,05;

¹⁹F-NMR ($CDCl_3$): δ –113,09, –121,26;

MS m/z 483 (M + 1).

Beispiel 5: [3-{4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}amino]phenyl](phenyl)methanon



a) 2-(6-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon

[0194] Zu einer kalten (0°C) Lösung aus 6-Chlor-2-picolin (18,3 ml, 166,5 mmol) und Ethyl-4-methoxybenzoat (30,0 g, 166,5 mmol) in Tetrahydrofuran (300 ml) wurde Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (333 ml, 1,0 M in Tetra-

hydrofuran, 332,7 mmol) über einen Druckausgleichtrichter über 1 Stunde getropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Kühlbad entfernt, und die resultierende Lösung wurde für 15 Stunden auf 45°C erwärmt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und die Lösung aufkonzentriert. Methanol wurde zum Abschrecken der Reaktion hinzugegeben, was zur Bildung eines gelben Niederschlags führte. Der Niederschlag wurde durch Filtration aufgefangen und getrocknet, um 2-(6-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon (37,4 g, 86%) als gelben Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,99 (d, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,22–7,19 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,83 (s, 3H); MS m/z 262 (M + 1).

b) 2-(6-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanonoxim

[0195] Zu einer Lösung aus 2-(6-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon (37,4 g, 142,9 mmol) in Methanol (500 ml) wurde Hydroxylaminhydrochlorid (49,7 g, 714,5 mmol) gegeben, gefolgt von Zugabe einer Sodiumhydroxid-Lösung (28,6 g, 714,5 mmol in 50 ml Wasser). Die resultierende Suspension wurde für 2 Stunden refluxiert und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die Mischung wurde aufkonzentriert, und Wasser wurde zur resultierenden Aufschämmung gegeben. Es bildete sich ein weißer Niederschlag, der durch Filtration aufgefangen, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde, um 2-(6-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanonoxim (38,7 g, 97%) als weißen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,23 (b, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,83 (dd, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,7δ (s, 3H); MS m/z 277 (M + 1).

c) 7-Chlor-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin

[0196] Zu einer Lösung aus 2-(6-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-methoxyphenyl)-ethanonoxim (38,7 g, 140 mmol) in 1,2-Dimethoxyethan (150 ml) bei 0°C wurde Trifluoressigsäureanhydrid (20 ml, 140 mmol) gegeben, wobei die Temperatur auf unter 10°C während der Zugabe gehalten wurde. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Reaktion auf 15°C erwärmt. Die Lösung wurde dann auf 4°C abgekühlt, und eine Lösung aus Triethylamin (39 ml, 280 mmol) in 1,2-Dimethoxyethan (15 ml) wurde über einen Zeitraum von 0,5 Stunden hinzugegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden gerührt. Zu dieser Mischung wurde Eisen(II)-chlorid (0,18 g, 1,4 mmol) gegeben, und die Reaktion wurde für 15 Stunden auf 75°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser (300 ml) gegossen. Die resultierende Suspension wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und zu einem Feststoff aufkonzentriert. Dieser Feststoff wurde aus Methanol umkristallisiert, um 7-Chlor-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (18,7 g, 52%) als blaßgelbe Nadeln zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,91 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,83 (s, 3H); MS m/z 259 (M + 1).

d) 1-[7-(Chlor)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon

[0197] Zu einer Lösung aus 7-Chlor-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (18,7 g, 72,4 mmol) in Toluol (300 ml) bei Raumtemperatur wurde Essigsäureanhydrid (8,2 ml, 86,9 mmol) gegeben. Bortrifluoriddiethyletherat (10,1 ml, 79,6 mmol) wurde dann hinzugetropft, und die resultierende Lösung wurde für 4 Stunden refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und durch tropfenweise Zugabe von gesättigtem wäßrigem Natrium bicarbonat abgeschreckt. Die Reaktion wurde mit Ethylacetat extrahiert und die Ethylacetat-Phase mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Umkristallisation aus Ethylacetat-Hexan gereinigt, um 1-[7-(Chlor)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (14,2 g, 65%) als rötliche Nadeln zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,37 (dd, 1H), 7,49 (dd, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,98 (dd, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS m/z 301 (M + 1).

e) 1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon

[0198] Zu einer Lösung aus 1-[7-(Chlor)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (5,0 g, 16,6 mmol) in Toluol (100 ml) wurden nacheinander rac-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (620 mg, 1,0 mmol), Cäsiumcarbonat (8,12 g, 24,9 mmol), Cyclopentylamin (8,2 ml, 83,1 mmol) und Palladium(II)-acetat (150 mg, 0,66 mmol) gegeben. Die resultierende Mischung wurde für 4 Stunden bei 95°C gerührt, worauf die Reaktion durch Dünnschichtchromatographie als vollständig bewertet wurde. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und Diethylether und Wasser wurden zur Reaktionsmischung gegeben. Die Phasen wurden

getrennt und die wäßrige Phase erneut mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und aufkonzentriert. Der resultierende Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (4:1 Hexan:Ethylacetat) gereinigt, um 1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (5,66 g, 97%) als gelben Schaum zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,65 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,09 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,09–2,00 (m, 2H), 1,76–1,22 (m, 6H);
MS m/z 350 (M + 1).

f) (2E)-1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo [1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on

[0199] Eine Lösung aus 1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]ethanon (5,56 g, 15,9 mmol) in N,N-Dimethylformamid-Dimethylacetal (25 ml) wurde für 5 Tage refluxiert. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Wasser wurde hinzugegeben, und die resultierende Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und aufkonzentriert. Der resultierende Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (7:3 Ethylacetat:Aceton) gereinigt, um (2E)-1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (5,97 g, 93%) als gefärbten Sirup zu ergeben:

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,96–7,59 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,93 (d, 2H), 5,97–5,94 (m, 2H), 5,07 (d, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,0–2,3 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,76–1,60 (m, 6H);
MS m/z 405 (M + 1).

g) N-(3-Benzoylphenyl)guanidiniumnitrat

[0200] Zu einer Lösung von 3-Aminobenzophenon (4,0 g, 20,2 mmol) in Ethanol (50 ml) bei Raumtemperatur wurde Cyanamid (1,8 ml, 50 Gew.-%ig in Wasser, 23,3 mmol) gegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von konzentrierter Salpetersäure (1,42 ml). Die Mischung wurde für 2 Stunden refluxiert, und dann wurden zusätzliches Cyanamid (1,8 ml, 50 Gew.-%ig in Wasser, 23,3 mmol) und Salpetersäure (1,42 ml) hinzugegeben. Die Mischung wurde für eine weitere Stunde erwärmt und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Ether wurde hinzugegeben und der Niederschlag auf einem Filter aufgefangen. Dieses Material wurde aus Ethylacetat/Methanol/Ether umkristallisiert, um N-(3-Benzoylphenyl)guanidiniumnitrat (2,5 g, 41%) als weißen kristallinen Feststoff zu liefern.

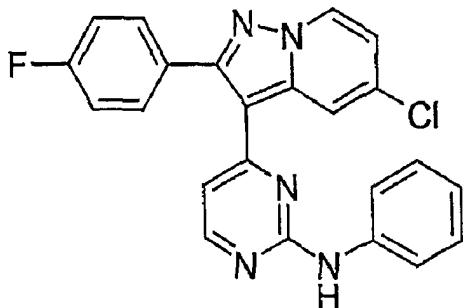
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,75 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,58–7,49 (m, 9H);
¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 195,01, 155,76, 138,31, 136,65, 135,80, 132,99, 130,05, 129,71, 128,67, 128,44, 127,39, 125,34;
MS m/z 240 (M + 1 der freien Base).

h) [3-(4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}amino)phenyl](phenyl)methanon

[0201] Zu einer Lösung aus (2E)-1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (100 mg, 0,25 mmol) in N,N-Dimethylformamid (5 ml) wurden N-(3-Benzoylphenyl)guanidiniumnitrat (223 mg, 0,74 mmol) und Kaliumcarbonat (102 mg, 0,74 mmol) gegeben. Die Suspension wurde für 18 Stunden auf 140°C (Badtemperatur) erwärmt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und Ether wurde hinzugegeben, gefolgt von Wasser. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Anteile wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren gefolgt von Flash-Chromatographie (4:1 zu 2:1 Hexan-Ethylacetat) lieferte [3-(4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}amino)phenyl](phenyl)methanon (90 mg, 76%) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,10 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,53–7,38 (m, 6H), 7,22 (t, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,04–5,99 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,81–1,67 (m, 6H);
MS m/z 581 (M + 1).

Beispiel 6: 4-[5-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-phenyl-2-pyrimidinamin



a) 2-(4-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanon

[0202] Zu einer kalten (0°C) Lösung aus 4-Chlor-2-picolin (5,0 g, 39 mmol) und Ethyl-4-fluorbenzoat (6,6 g, 39 mmol) in Tetrahydrofuran (100 ml) wurde Lithiumbis(trimethylsilyl)amid (80 ml, 1,0 M in Tetrahydrofuran, 80 mmol) über einen Druckausgleichtrichter über 30 Minuten getropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Kühlbad entfernt, und die resultierende Lösung wurde bei Raumtemperatur für 15 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter reduziertem Druck aufkonzentriert, und Methanol wurde zur Reaktion gegeben, was zur Bildung eines weißen Niederschlags führte. Der Niederschlag wurde durch Filtration aufgefangen und getrocknet, um 2-(4-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanon (9,6 g, 99%) als weißen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): δ 7,90 (m, 3H), 7,11 (t, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,14 (m, 2H);

$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO-d₆): δ -115,67;

MS m/z 250 (M + 1).

b) 2-(4-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanoxim

[0203] Zu einer Lösung aus 2-(4-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanon (9,6 g, 38 mmol) in Methanol (200 ml) wurde Hydroxylaminhydrochlorid (13,5 g, 190 mmol) gegeben, gefolgt von Zugabe einer Natriumhydroxid-Lösung (7,8 g, 190 mmol in 50 ml Wasser). Die resultierende Suspension wurde für 2 Stunden refluxiert und dann auf Raumtemperatur abgekühlt gelassen. Die Mischung wurde aufkonzentriert, und Wasser wurde zur resultierenden Aufschämmung gegeben. Es bildete sich ein weißer Niederschlag, der durch Filtration aufgefangen, mit Wasser gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat) wurde, um 2-(4-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanoxim (8,45 g, 84%) als weißen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): δ 11,56 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 4,29 (s, 2H);

$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO-d₆): δ -113,44;

MS m/z 265 (M + 1).

c) 5-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin

[0204] Zu einer Lösung aus 2-(4-Chlor-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanoxim (8,0 g, 30 mmol) in 1,2-Dimethoxyethan (50 ml) bei 0°C wurde Trifluoressigsäureanhydrid (6,3 g, 30 mmol) gegeben, wobei die Temperatur während der Zugabe auf unter 10°C gehalten wurde. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wurde dann auf 4°C abgekühlt, und eine Lösung aus Triethylamin (8,4 ml, 60 mmol) in 1,2-Dimethoxyethan (20 ml) wurde über einen Zeitraum von 0,5 Stunden hinzugegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und für 1,5 Stunden gerührt. Zu dieser Mischung wurde Eisen(II)-chlorid (40 mg) gegeben, und die Reaktion wurde für 15 Stunden auf 75°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser (300 ml) gegossen. Die resultierende Suspension wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Anteile wurden getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und zu einem festen Rückstand aufkonzentriert. Dieser Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (1:1 Ethylacetat-Hexan) gereinigt, um 5-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (4,2 g, 57%) als weißen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 8,36 (d, 1H), 7,93 (q, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,15 (t, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,69 (s, 1H);

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl₃): δ -113,30;

MS m/z 247 (M + 1).

d) 5-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyd

[0205] Phosphoroxychlorid (0,6 ml, 6,4 mmol) wurde zu N,N-Dimethylformamid (10 ml) gegeben und die resultierende Mischung bei Raumtemperatur für 10 Minuten gerührt. 5-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]py-

ridin (10,0 g, 4,1 mmol) wurde hinzugegeben, und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 12 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in EisWasser gegossen und mit wäßrigem Ammoniumhydroxid auf pH 7 neutralisiert. Die resultierende Aufschämmung wurde mit Dichlormethan (3×40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Anteile wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und aufkonzentriert, um nach Umkristallisation aus Acetonitril 5-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyd (0,95 g, 85%) als weißen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10,07 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,78 (q, 2H), 7,22 (t, 2H), 7,07 (dd, 1H);
MS m/z 275 (M + 1).

e) 1-[5-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-butan-1-on

[0206] Zu einer Lösung aus 5-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyd (0,93 g, 3,4 mmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) bei -78°C wurde Ethinylmagnesiumbromid (16 ml, 0,5 M in Tetrahydrofuran, 8,0 mmol) gegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und für 1 Stunde gerührt. Wasser wurde zur Reaktion hinzugegeben, und die resultierende Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatphase wurde getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und zu einem festen Rückstand aufkonzentriert. Dieser Rückstand wurde in Dichlormethan (50 ml) gelöst und mit Mangandioxid (5 g) versetzt. Diese Aufschämmung wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Das Mangandioxid wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat zu einem Feststoff aufkonzentriert. Dieser Feststoff wurde durch Flash-Chromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um 1-[5-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-butan-1-on (0,63 g, 62% für zwei Stufen) als weißen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,52 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,69 (q, 2H), 7,18 (t, 2H), 7,07 (dd, 1H), 3,00 (s, 1H);

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -111,69;

MS m/z 299 (M + 1).

f) 4-[5-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-phenyl-2-pyrimidinamin

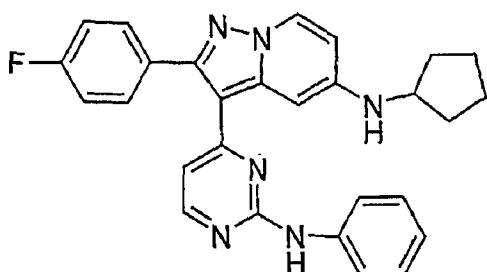
[0207] Zu einer Lösung aus 1-[5-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-butan-1-on (1,0 g, 3,36 mmol) in 1-Methyl-2-pyrrolidinon (4 ml) wurden N-Phenylguanidinnitrat (1,0 g, 5,0 mmol) und wasserfreies Kaliumcarbonat (0,7 g, 5,0 mmol) gegeben. Die resultierende Mischung wurde für 12 Stunden auf 150°C erwärmt und im Vakuum zu einem Sirup aufkonzentriert. Ethylacetat und Wasser wurden hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und zu einem Feststoff aufkonzentriert. Dieser Feststoff wurde aus Acetonitril kristallisiert, um 500 mg (36%) 4-[5-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-phenyl-2-pyrimidinamin als gelben Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,48 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,64 (m, 4H), 7,42 (t, 2H), 7,1–7,25 (m, 4H), 6,93 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H);

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -112,29;

MS m/z 416 (M + 1).

Beispiel 7: N-[3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-cyclopentylamin



[0208] Zu einer Lösung aus 4-[5-Chlor-2-(4-fluorphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-phenyl-2-pyrimidinamin (100 mg, 0,24 mmol) in Cyclopentylamin (5 ml) wurden nacheinander rac-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (72 mg), Cäsiumcarbonat (200 mg) und Palladium(II)-acetat (16 mg) gegeben. Die resultierende Mischung wurde für 24 Stunden bei 100°C gerührt, dann wurden weiteres rac-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (72 mg) und Palladium(II)-acetat (16 mg) hinzugegeben und die Reaktion für weitere 24 Stunden bei 100°C gerührt, worauf die Reaktion durch Dünnschichtchromatographie als vollständig bewertet wurde. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und Ethylacetat und Wasser wurden zur Reaktionsmischung gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase erneut mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und aufkonzentriert. Der resultierende Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (1:1 Hexan:Ethylacetat) gereinigt, um N-[3-(2-Anili-

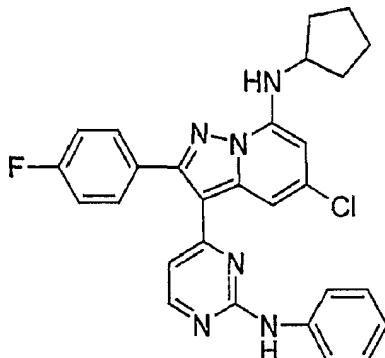
no-4-pyrimidinyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-cyclopentylamin (40 mg, 36%) als Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,21 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,65 (m, 4H), 7,4–7,24 (m, 4H), 7,18 (t, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,30 (dd, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,68 (m, 1H), 1,4–2,2 (m, 8H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ –1113,32;

MS m/z 466 (M + 1).

Beispiel 8: 3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-5-chlor-N-cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



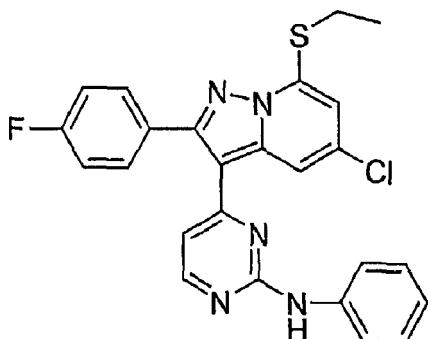
[0209] Zu einer Lösung aus 4-[5-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-phenyl-2-pyrimidinamin (100 mg, 0,24 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (5 ml) wurde n-Butyllithium (0,53 ml einer 1,6 M Lösung in Hexan, 0,84 mmol) bei –78°C gegeben. Die resultierende dunkle Lösung wurde für 10 Minuten gerührt und dann durch Zugabe von Kohlenstofftetrachlorid (1 ml) abgeschreckt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, und Wasser und Ethylacetat wurden zur Mischung gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die Ethylacetatphase getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und aufkonzentriert, um 4-[5,7-Dichlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-phenyl-2-pyrimidinamin als dunklen Schaum zu ergeben. Dieser Schaum wurde in Cyclopentylamin (5 ml) gelöst, und die resultierende Lösung wurde für 8 Stunden auf 100°C erwärmt. Das überschüssige Cyclopentylamin wurde unter reduziertem Druck entfernt, und der resultierende Sirup wurde in Ethylacetat gelöst. Die Ethylacetatphase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und aufkonzentriert. Der resultierende Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (1:1 Hexan:Ethylacetat) gereinigt, um 3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-5-chlor-N-cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (15 mg, 13% für 3 Stufen) als Schaum zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,19 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (4H), 7,39 (t, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,10 (t, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,06 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 2,1–2,0 (m, 2H), 2,0–1,6 (m, 6H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ –112,65;

MS m/z 499 (M + 1).

Beispiel 9: N-{4-[5-Chlor-7-(ethylsulfanyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-N-phenylamin



[0210] Zu einer Lösung aus 4-[5-Chlor-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-phenyl-2-pyrimidinamin (80 mg, 0,19 mmol) in Tetrahydrofuran (5 ml) wurde n-Butyllithium (0,43 ml einer 1,6 M Lösung in Hexan, 0,67 mmol) bei –78°C gegeben. Die resultierende dunkle Lösung wurde für 10 Minuten gerührt und dann durch Zugabe von Ethyldisulfid (0,08 ml, 6,5 mmol) abgeschreckt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und dann mit Wasser und Ethylacetat versetzt. Die Phasen wurden getrennt, und die Ethylacetatphase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und aufkonzentriert.

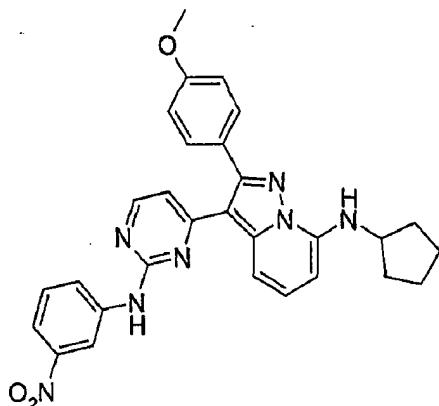
Der resultierende Rückstand wurde aus Acetonitril kristallisiert, um N-[4-[5-Chlor-7-(ethylsulfanyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl]-N-phenylamin (20 mg, 22%) als Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,30 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,40 (t, 2H), 7,1–7,24 (m, 4H), 6,75 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 3,20 (q, 2H), 1,54 (t, 3H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ -112,55;

MS m/z 476 (M + 1).

Beispiel 10: N-Cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)-3-[2-(3-nitroanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



a) N-(3-Nitrophenyl)guanidiniumnitrat

[0211] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 3-Nitroanilin (10 g, 72,4 mmol) N-(3-Nitrophenyl)guanidiniumnitrat (5,36 g, 31%) als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,94 (s, 1H), 8,13–8,08 (m, 2H), 7,74–7,66 (m, 5H);

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 155,66, 148,34, 137,05, 131,05, 130,62, 120,72, 118,99;

MS m/z 181 (M + 1 der freien Base).

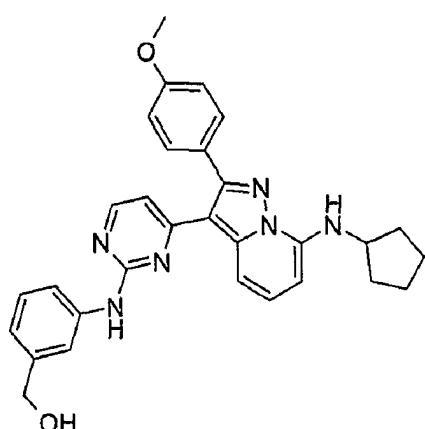
b) N-Cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)-3-[2-(3-nitroanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin

[0212] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus (2E)-1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (200 mg, 0,50 mmol) und N-(3-Nitrophenyl)guanidiniumnitrat (360 mg, 1,48 mmol) N-Cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)-3-[2-(3-nitroanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (50 mg, 19%) als gelber Feststoff gebildet.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,68 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81–7,78 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,04–6,02 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,83–1,64 (m, 6H);

MS m/z 522 (M + 1).

Beispiel 11: [3-{4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}amino]phenyl]methanol



a) N-[3-(Hydroxymethyl)phenyl]guanidiniumnitrat

[0213] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus 3-(Hydroxymethyl)anilin (10 g, 81,3 mmol) N-[3-(Hydroxymethyl)phenyl]guanidiniumnitrat (6,0 g, 32%) als weißer Feststoff erhalten.

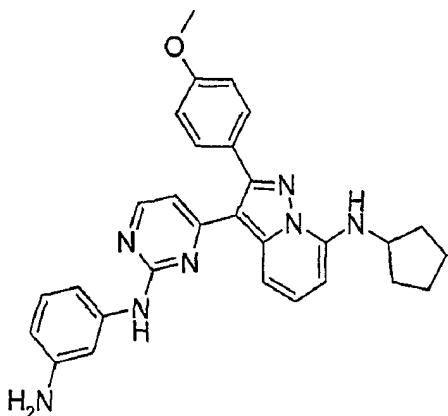
¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,62 (s, 1H), 7,41–7,32 (m, 4H), 7,22 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,52 (s, 1H); MS m/z 166 (M + 1 der freien Base).

b) [3-(4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl]amino)phenyl]methanol

[0214] In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde aus (2E)-1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-on (111 mg, 0,27 mmol) und N-[3-(Hydroxymethyl)phenyl]guanidiniumnitrat (313 mg, 1,37 mmol) [3-(4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl]amino)phenyl]methanol (101 mg, 71%) als gelber Feststoff gebildet.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,10 (d, 1H), 7,71–7,69 (m, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,47–7,45 (m, 2H), 7,28–7,22 (m, 3H), 6,50 (d, 1H), 6,04–5,99 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,40 (breit, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,85–1,65 (m, 6H);

MS m/z 507 (M + 1).

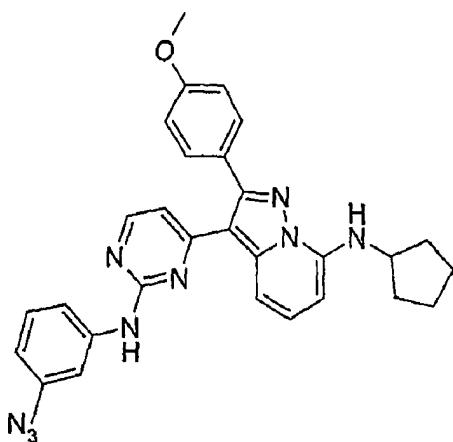
Beispiel 12: N¹-{4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-1,3-benzoldiamin

[0215] Zu einer Lösung aus N-Cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)-3-[2-(3-nitroanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (167 mg, 0,32 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde Zinn(II)-chloriddihydrat (304 mg, 1,60 mmol) gegeben. Die Mischung wurde für 8 Stunden auf 75°C erwärmt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Gesättigtes wäßriges Natriumbicarbonat wurde hinzugegeben, gefolgt von Ether. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Anteile wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren ergab einen festen Rückstand, der durch Flash-Chromatographie (1:1 Hexan-Ethylacetat zu 100% Ethylacetat) gereinigt wurde, um N¹-{4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-1,3-benzoldiamin (40 mg, 25%) als gelben Feststoff zu liefern.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,15 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,15–7,10 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,11–6,06 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), < 3,69 (breit, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,90–1,66 (m, 6H);

MS m/z 492 (M + 1).

Beispiel 13: 3-[2-(3-Azidoanilino)-4-pyrimidinyl]-N-cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin



[0216] Die folgende Umwandlung wurde in der Dunkelheit durchgeführt. Zu einer kalten (0°C) Lösung aus N¹-{4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-1,3-benzoldiamin (16,5 mg, 0,03 mmol) in Essigsäure/Wasser (80/20, 1 ml) wurde wäßriges Natriumnitrit gegeben (0,32 ml einer Vorratslösung, die durch Auflösen von 200 mg Natriumnitrit in 25 ml Wasser hergestellt wurde, 0,04 mmol). Die resultierende dunkle Lösung wurde für 15 Minuten bei 0°C gerührt. Wäßriges Natriumazid (0,11 ml einer Vorratslösung, die durch Auflösen von 200 mg Natriumazid in 10 ml Wasser hergestellt wurde, 0,04 mmol) wurde hinzugegeben, und die resultierende Lösung wurde für 1,5 Stunden gerührt, worauf sie auf Raumtemperatur erwärmen gelassen wurde. Ether wurde hinzugegeben und die Lösung durch Zutropfen von gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat basisch gemacht. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Anteile wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration und Aufkonzentrieren ergab einen festen Rückstand, der durch Flash-Chromatographie (4:1 zu 2:1 Hexan-Ethylacetat) gereinigt wurde, um 3-[2-(3-Azidoanilino)-4-pyrimidinyl]-N-cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin (4 mg, 23%) als getönten Feststoff zu liefern.
¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,12 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60–7,56 (m, 3H), 7,33–7,25 (m, 3H), 6,98 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,05–6,04 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,85–1,58 (m, 6H);
MS m/z 518 (M + 1).

Beispiel 14: Biologische Aktivität

[0217] Im folgenden Beispiel bedeutet "MEM" minimales essentielles Medium ("Minimal Essential Media"); "FBS" bedeutet fötales Rinderserum ("Fetal Bovine Serum"); "NP40" und "Igepal" sind Tenside; "MOI" bedeutet Multiplizität der Infektion ("Multiplicity of Infection"); "MgCl₂" bedeutet Magnesiumchlorid; "dATP" bedeutet Desoxyadenosin-5'-triphosphat; "dTUTP" bedeutet Desoxyuridin-5'-triphosphat; "dCTP" bedeutet Desoxycytidin-5'-triphosphat; "dGTP" bedeutet Desoxyguanosin-5'-triphosphat; "GuSCN" bedeutet Guanidiniumthiocyanat; "EDTA" bedeutet Ethyldiamintetraessigsäure; "TE" bedeutet Tris-EDTA; "SCC" bedeutet Natriumchlorid/Natriumcitrat; "APE" bedeutet eine Lösung aus Ammoniumacetat, Ammoniumphosphat und EDTA; "PBS" bedeutet phosphatgepufferte Kochsalzlösung; und "HRP" bedeutet Meerrettichperoxidase.

(a) Gewebekultur und HSV-Infektion

[0218] Vero 76-Zellen wurden in MEM mit Earle-Salz, L-Glutamin, 8% FBS (Hyclone, A-1111-L) und 100 Einheiten/ml Penicillin – 100 µg/ml Streptomycin gehalten. Für die Testbedingungen wurde FBS auf 2% reduziert. Zellen werden in Gewebekulturplatten mit 96 Vertiefungen mit einer Dichte von 5×10^4 Zellen/Vertiefung nach Inkubation für 45 min bei 37°C in Gegenwart von HSV-1 oder HSV-2 übergeimpft (MOI = 0,001). Testverbindungen werden zu den Vertiefungen gegeben, und die Platten werden bei 37°C für 40–48 Stunden inkubiert. Zelllysate werden wie folgt hergestellt: Das Medium wurde entfernt und gegen 150 µl/Vertiefung 0,2 N NaOH mit 1% Igepal CA 630 oder NP-40 ausgetauscht. Die Platten wurden für bis zu 14 Tage bei Raumtemperatur in einer befeuchteten Kammer zur Verhinderung von Verdampfung inkubiert.

(b) Vorbereitung der Detektion von DNA

[0219] Für die Detektionssonde wurde ein Gel-gereinigtes, Digoxigenin-markiertes 710-bp PCR-Fragment der HSV UL-15-Sequenz verwendet. PCR-Bedingungen schlossen 0,5 µM Primer, 180 µM dTTP, 20 µM

dUTP-Digoxigenin (Boehringer Mannheim 1558706), jeweils 200 µM von dATP, dCTP und dGTP, 1 ×-PCR-Puffer II (Perkin Elmer), 2,5 mM MgCl₂, 0,025 Einheiten/µl AmpliTaq Gold-Polymerase (Perkin Elmer) und 5 ng Gel-gereinigte HSV-DNA auf 100 µl ein. Die Verlängerungsbedingungen waren 10 min bei 95°C, gefolgt von 30 Zyklen von 95°C für 1 min, 55°C für 30 s und 72°C für 2 min. Die Amplifikation wurde mit einer 10-minütigen Inkubation bei 72°C vervollständigt. Primer wurden ausgewählt, um eine 728 bp-Sonde zu amplifizieren, die einen Abschnitt des HSV1 UL15 offenen Leserasters umfaßt (Nukleotide 249–977). Einsträngige Transkripte wurden mit Promega M13 Wizard Kits gereinigt. Das Endprodukt wurde 1:1 mit einer Mischung aus 6 M GuSCN, 100 mM EDTA und 200 µg/ml Heringssperma-DNA vermischt und bei 4°C gelagert.

(c) Zubereitung von Einfangplatten

[0220] Das Einfang-DNA-Plasmid (HSV UL13-Region in pUC) wurde durch Schneiden mit XbaI linearisiert, für 15 min bei 95°C denaturiert und unmittelbar in Reacti-Bind-DNA Coating Solution (Pierce, 17250, verdünnt 1:1 mit TE-Puffer, pH 8) auf 1 ng/µl verdünnt. 75 µl/Vertiefung wurden zu weißen Platten mit 96 Vertiefungen von Corning (#3922 oder 9690) gegeben und bei Raumtemperatur für wenigstens 4 h inkubiert, bevor zweimal mit 300 µl/Vertiefung 0,2 × SSC/0,05% Tween-20 (SSC/T-Puffer) gewaschen wurde. Die Platten wurden dann über Nacht bei Raumtemperatur mit 150 µl/Vertiefung 0,2 N NaOH, 1% IGEPAL und 10 µg/ml Heringssperma-DNA inkubiert.

(d) Hybridisierung

[0221] Siebenundzwanzig (27) µl Zelllysat wurden mit 45 µl Hybridisierungslösung kombiniert (Endkonzentration: 3 M GuSCN, 50 mM EDTA, 100 µg/ml Lachssperma DNA, 5 × Denhardt-Lösung, 0,25 × APE und 5 ng der Digoxigenin-markierten Detektionssonde). APE ist 1,5 M NH₄-Acetat, 0,15 M einbasiges Ammoniumphosphat und 5 mM EDTA, eingestellt auf pH 6,0, Mineralöl (50 µl) wurde zur Verhinderung von Verdampfung hinzugegeben. Die Hybridisierungsplatten wurden bei 95°C für 10 Minuten inkubiert, um die DNA zu denaturieren, und dann bei 42°C über Nacht inkubiert. Die Vertiefungen wurden 6-mal mit 300 µl/Vertiefung SSC/T-Puffer gewaschen und dann mit 75 µl/Vertiefung Anti-Digoxigenin-HRP-konjugiertem Antikörper (Boehringer Mannheim 1207733, 1:5000 in TE) für 30 min bei Raumtemperatur inkubiert. Die Vertiefungen wurden 6-mal mit 300 µl/Vertiefung mit PBS/0,05% Tween-20 gewaschen, bevor 75 µl/Vertiefung SuperSignal LBA-Substrat (Pierce) hinzugegeben wurden. Die Platten wurden bei Raumtemperatur für 30 Minuten inkubiert, und die Chemilumineszenz wurde in einem Wallac Victor-Lesegerät gemessen.

(e) Ergebnisse

[0222] Die folgenden Ergebnisse wurden für HSV-1 erhalten.

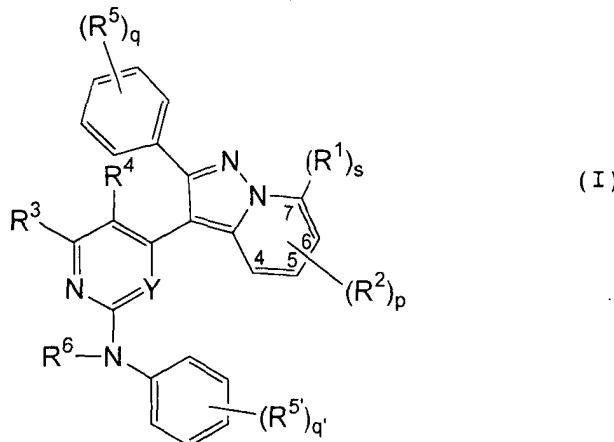
Beispiel Nr.	IC ₅₀ (µM)
1	0,5
2	0,4
3	1,25
4	0,6
5	2,8
6	14
7	3,3
8	0,16
9	2
10	1
11	0,7
12	0,7
13	0,8

[0223] Die Ergebnisse zeigen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich zur Behandlung und Pro-

phylaxe von viralen Herpes-Infektionen sind.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



worin

s 0 oder 1 ist;

p 0, 1, 2 oder 3 ist;

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NH-Het, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰Ay, -R¹⁰Het, -OR⁷, -OAy, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷AY, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -S(O)_nR⁹, Cyano, Azido und Nitro besteht; oder

zwei benachbarte R²-Gruppen zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden; oder

R² in der Position C-6 ist und R¹ und R² zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden;

worin, wenn s 0 ist, p 1, 2 oder 3 ist und wenigstens ein R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -NR⁷R⁸, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, -NH-Het und -NHR¹⁰Het besteht;

R⁷ und R⁸ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -OR⁹, -R¹⁰OR⁹, -NR⁹R¹¹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁹ und -R¹⁰SO₂NHCOR⁹ besteht;

R⁹ und R¹¹ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -R¹⁰OH, -R¹⁰OR¹⁰ und -R¹⁰NR¹⁰R¹⁰ besteht;

R¹⁰ jeweils gleich oder verschieden ist und unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl und Alkinyl besteht;

Ay Aryl ist;

Het eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische oder Heteroarylgruppe ist;

n 0, 1 oder 2 ist;

Y N oder CH ist;

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, -OR⁷, -R¹⁰OR⁷, -R¹⁰OAY, -NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, C(O)Ay, -CO₂R⁷, -CO₂Ay, -SO₂NHR⁹, Ay, -OAY, -NR⁷Ay, -R¹⁰NR⁷Ay, Het, -NH-Het und -NHR¹⁰Het besteht;

R⁶ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁹ und -R¹⁰SO₂NHCOR⁹ besteht;

q und q' gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus 0, 1, 2, 3, 4 und 5 besteht;

R⁵ und R^{5'} jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay,

Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -OR⁷, -OAy, -OHet, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -S(O)_nR⁹, Cyano, Azido und Nitro besteht; oder zwei benachbarte R⁵- oder R⁵-Gruppen zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl-, Aryl-, heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, oder Heteroarylgruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden; und pharmazeutisch akzeptable Salze und Solvate davon.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin s 1 ist.

3. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, worin p 0 oder 1 ist.

4. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -OR⁷, -OAy, -OHet, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)_nR⁹, Cyano, Azido und Nitro besteht.

5. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, Alkyl, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -OR⁷, -C(O)NR⁷R⁸ und -S(O)_nR⁹ besteht.

6. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, worin R² jeweils gleich oder verschieden ist und unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, Alkyl, -OR⁷, -R¹⁰OR⁹, -NR⁷R⁸, C(O)Het, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, Ay, -OAy, -NR⁷Ay, -NHR¹⁰Ay, -C(O)NR⁷Ay, Het, -C(O)NHR¹⁰Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -S(O)_nR⁹, Cyano, Azido und Nitro besteht.

7. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, worin R² jeweils gleich oder verschieden ist und unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, Alkyl, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHet und -C(O)NR⁷R⁸ besteht.

8. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, worin Y N ist.

9. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, worin Y CH ist.

10. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, worin R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Halogen, Alkyl, -OR⁷, -R¹⁰OR⁷, -NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -CO₂R⁷ und Ay besteht.

11. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, worin R³ und R⁴ jeweils H sind.

12. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, worin q aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 0, 1 und 2 besteht.

13. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, worin q' aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 0, 1, 2 und 3 besteht.

14. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, worin q 1 ist.

15. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, worin R⁵ und R^{5'} jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, -OR⁷, -CO₂R⁹, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, Ay, -OAy, -NR⁷Ay, -NHR¹⁰Ay, -C(O)NR⁷Ay, Het, -S(O)₂NR⁷R⁸, Cyano, Nitro und Azido besteht.

16. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, worin R⁵ und R^{5'} jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, -OR⁷, -NR⁷R⁸, Cyano, Nitro und Azido besteht.

17. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, worin R⁶ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -SO₂R¹⁰ und -R¹⁰SO₂NHCOR⁹ besteht.

18. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, worin R⁶ H ist.

19. Verbindung, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgenden besteht:

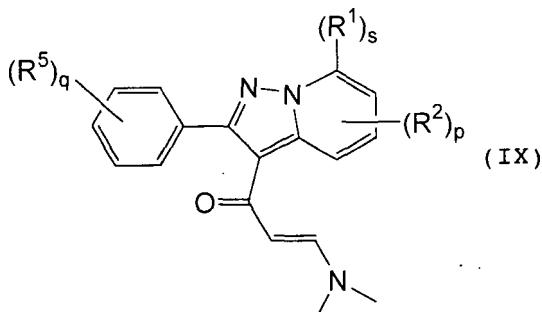
N-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(3,4,5-trimethoxyanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(4-methoxyanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-Cyclopentyl-3-[2-(4-fluoranilino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 [3-({4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}amino)phenyl](phenyl)methanon;
 N-[3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-cyclopentylamin;
 3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-5-chlor-N-cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 N-{4-[5-Chlor-7-(ethylsulfanyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-N-phenylamin;
 N-Cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)-3-[2-(3-nitroanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin;
 [3-({4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}amino)phenyl]methanol;
 N¹-{4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-1,3-benzoldiamin und
 3-[2-(3-Azidoanilino)-4-pyrimidinyl]-N-cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amin; und pharmazeutisch akzeptable Salze und Solvate davon.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 19 umfaßt.

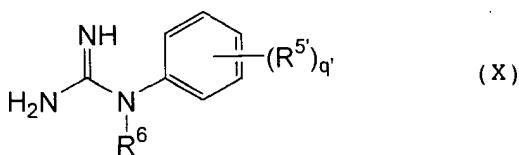
21. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 20, die ferner einen pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Verdünnungsstoff umfaßt.

22. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 20, die ferner ein antivirales Mittel umfaßt, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Aciclovir und Valaciclovir besteht.

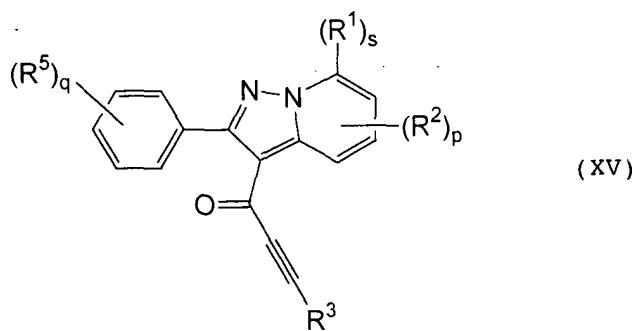
23. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß Anspruch 1, worin Y N ist, R³ H ist und R⁴ H ist, wobei das Verfahren das Umsetzen der Verbindung der Formel (IX):



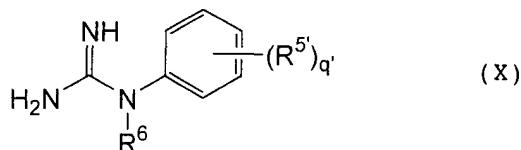
mit einer Verbindung der Formel (X) umfaßt:



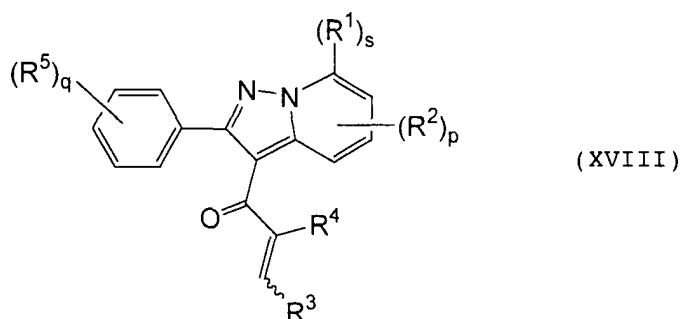
24. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß Anspruch 1, worin Y N ist; R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, -R¹⁰OR⁷, -NR⁷R⁸, worin R⁷ und R⁸ nicht H sind, -R¹⁰NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -SO₂NHR⁹, Ay und Het besteht, und R⁴ H ist, wobei das Verfahren das Umsetzen einer Verbindung der Formel (XV):



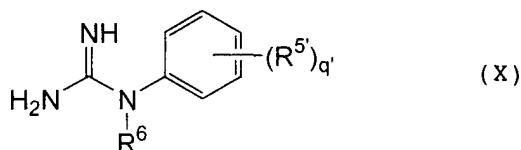
mit einer Verbindung der Formel (X) umfaßt:



25. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß Anspruch 1, worin Y N ist, wobei das Verfahren das Umsetzen einer Verbindung der Formel (XVIII):



mit einer Verbindung der Formel (X):



gefolgt von oxidativer Aromatisierung umfaßt.

26. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 23 bis 25, das ferner den Schritt der Umwandlung einer Verbindung der Formel (I) zu einem pharmazeutisch akzeptablen Salz oder Solvat davon umfaßt.

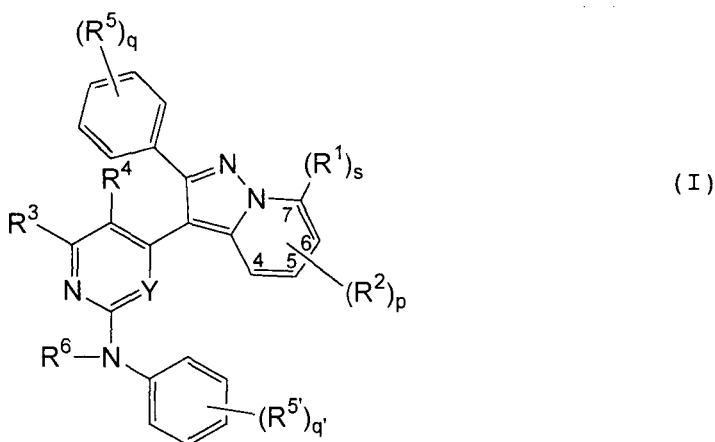
27. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 23 bis 25, das ferner den Schritt der Umwandlung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder Solvats davon zu einer anderen Verbindung der Formel (I) oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz oder Solvat davon umfaßt.

28. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 19 zur Verwendung in der Therapie.

29. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 19 zur Verwendung in der Prophylaxe oder Behandlung von viralen Herpesinfektionen in einem Tier.

30. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 19 zur Verwendung in der Prophylaxe oder Behandlung von Zuständen oder Krankheiten, die mit viralen Herpesinfektionen in einem Tier verbunden sind.

31. Verwendung einer Verbindung der Formel (I):



worin:

s 0 oder 1 ist;

p 0, 1, 2 oder 3 ist;

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, - R^{10} Cycloalkyl, - NR^7R^8 , Ay, - $NHR^{10}Ay$, - NR^7Ay , Het, - NH -Het, - $NHR^{10}Het$, - $R^{10}Ay$, - $R^{10}Het$, - OR^7 , - OAy , - $OHet$, - $OR^{10}Ay$, - $OR^{10}Het$, - $R^{10}OR^9$, - $R^{10}NR^7R^8$, - $R^{10}NR^7Ay$, - $R^{10}C(O)R^9$, - $C(O)R^9$, - $C(O)Ay$, - $C(O)Het$, - CO_2R^9 , - $R^{10}CO_2R^9$, - $C(O)NR^7R^8$, - $C(O)NR^7Ay$, - $C(O)NHR^{10}Het$, - $R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, - $C(S)NR^9R^{11}$, - $R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, - $R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, - $C(NH)NR^7R^8$, - $C(NH)NR^7Ay$, - $R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, - $S(O)_2NR^7R^8$, - $S(O)_2NR^7Ay$, - $R^{10}SO_2NHCOR^9$, - $R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, - $R^{10}SO_2R^9$, - $S(O)_nR^9$, Cyano, Azido und Nitro besteht; oder

zwei benachbarte R^2 -Gruppen zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden; oder

R^2 in der Position C-6 ist und R^1 und R^2 zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden;

R^7 und R^8 jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, - R^{10} Cycloalkyl, - OR^9 , - $R^{10}OR^9$, - NR^9R^{11} , - $R^{10}NR^9R^{11}$, - $R^{10}C(O)R^9$, - $C(O)R^9$, - CO_2R^9 , - $R^{10}CO_2R^9$, - $C(O)NR^9R^{11}$, - $R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, - $C(S)NR^9R^{11}$, - $R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, - $R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, - $R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, - $C(NH)NR^9R^{11}$, - $SO_2NR^9R^{11}$, - $R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, - $R^{10}NHSO_2R^9$, - SO_2R^{10} , - $R^{10}SO_2R^{10}$, - $R^{10}NHCOR^9$ und - $R^{10}SO_2NHCOR^9$ besteht;

R^9 und R^{11} jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, - R^{10} Cycloalkyl, - $R^{10}OH$, - $R^{10}OR^{10}$ und - $R^{10}NR^{10}R^{10}$ besteht;

R^{10} jeweils gleich oder verschieden ist und unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl und Alkinyl besteht;

Ay Aryl ist;

Het eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische oder Heteroarylgruppe ist;

n 0, 1 oder 2 ist;

Y N oder CH ist;

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, - OR^7 , - $R^{10}OR^7$, - $R^{10}OAY$, - NR^7R^8 , - $R^{10}NR^7R^8$, - $C(O)R^7$, $C(O)Ay$, - CO_2R^7 , - CO_2Ay , - SO_2NHR^9 , Ay, - OAy , - NR^7Ay , - $R^{10}NR^7Ay$, Het, - $NHHet$ und - $NHR^{10}Het$ besteht;

R^6 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, - R^{10} Cycloalkyl, - $R^{10}OR^9$, - $R^{10}NR^9R^{11}$, - $R^{10}C(O)R^9$, - $C(O)R^9$, - CO_2R^9 , - $R^{10}CO_2R^9$, - $C(O)NR^9R^{11}$, - $R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, - $C(S)NR^9R^{11}$, - $R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, - $R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, - $R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, - $C(NH)NR^9R^{11}$, - $SO_2NR^9R^{11}$, - $R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, - $R^{10}NHSO_2R^9$, - SO_2R^{10} , - $R^{10}SO_2R^{10}$, - $R^{10}NHCOR^9$ und - $R^{10}SO_2NHCOR^9$ besteht;

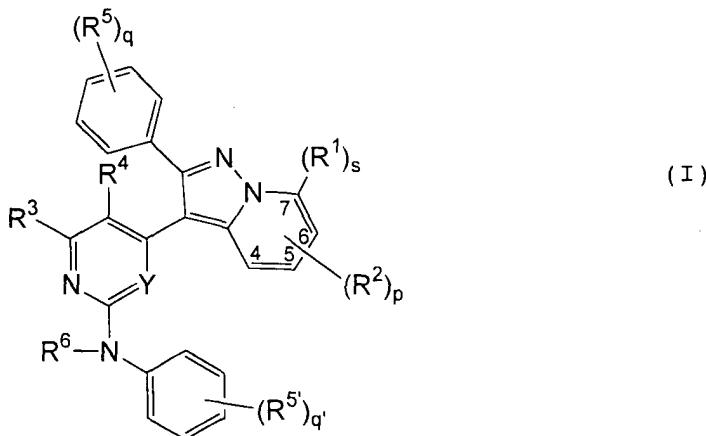
q und q' gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus 0, 1, 2, 3, 4 und 5 besteht;

R^5 und $R^{5'}$ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, - R^{10} Cycloalkyl, - NR^7R^8 , Ay, - $NHR^{10}Ay$, - NR^7Ay , Het, - $NHHet$, - $NHR^{10}Het$, - OR^7 , - OAY , - $OHet$, - $R^{10}OR^9$, - $R^{10}NR^7R^8$, - $R^{10}NR^7Ay$, - $R^{10}C(O)R^9$, - $C(O)R^9$, - $C(O)Ay$, - $C(O)Het$, - CO_2R^9 , - $R^{10}CO_2R^9$, - $C(O)NR^7R^8$, - $C(O)NR^7Ay$, - $C(O)NHR^{10}Het$, - $R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, - $C(S)NR^9R^{11}$, - $R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, - $R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, - $C(NH)NR^7R^8$, - $C(NH)NR^7Ay$, - $R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, - $S(O)_2NR^7R^8$, - $S(O)_2NR^7Ay$, - $R^{10}SO_2NHCOR^9$, - $R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, - $R^{10}SO_2R^9$, - $S(O)_nR^9$, Cyano, Azido und Nitro besteht; oder zwei benachbarte R^5 - oder $R^{5'}$ -Gruppen zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl-, Aryl-, heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, oder Heteroarylgruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden;

oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder Solvats davon zur Herstellung eines Medikaments zur

Prophylaxe oder Behandlung von viralen Herpesinfektionen.

32. Verwendung einer Verbindung der Formel (I):



worin:

s 0 oder 1 ist;

p 0, 1, 2 oder 3 ist;

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NH-Het, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰Ay, -R¹⁰Het, -OR⁷, -OAy, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -S(O)_nR⁹, Cyano, Azido und Nitro besteht; oder

zwei benachbarte R²-Gruppen zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden; oder

R² in der Position C-6 ist und R¹ und R² zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden;

R⁷ und R⁸ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -OR⁹, -R¹⁰OR⁹, -NR⁹R¹¹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰ und -R¹⁰SO₂NHCOR⁹ besteht;

R⁹ und R¹¹ jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -R¹⁰OH, -R¹⁰OR¹⁰ und -R¹⁰NR¹⁰R¹⁰ besteht;

R¹⁰ jeweils gleich oder verschieden ist und unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl und Alkinyl besteht;

Ay Aryl ist;

Het eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische oder Heteroarylgruppe ist;

n 0, 1 oder 2 ist;

Y N oder CH ist;

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, -OR⁷, -R¹⁰OR⁷, -R¹⁰OAY, -NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, C(O)Ay, -CO₂R⁷, -CO₂Ay, -SO₂NHR⁹, Ay, -OAY, -NR⁷Ay, -R¹⁰NR⁷Ay, Het, -NHHet und -NHR¹⁰Het besteht;

R⁶ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁹ und -R¹⁰SO₂NHCOR⁹ besteht;

q und q' gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus 0, 1, 2, 3, 4 und 5 besteht;

R⁵ und R^{5'} jeweils gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, -R¹⁰Cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -S(O)_nR⁹, Cyano, Azido und Nitro besteht; oder

zwei benachbarte R⁵- oder R^{5'}-Gruppen zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyl-, Aryl-, heterocyclische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, oder Heteroarylgruppe, die 1 oder 2 Heteroatome enthält, bilden;
oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder Solvats davon zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Zuständen oder Krankheiten, die mit viralen Herpesinfektionen in einem Tier verbunden sind.

33. Pharmazeutische Formulierung, die eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 19 umfaßt, zur Verwendung in der Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von viralen Herpesinfektionen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen