



Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz
der DDR vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 471/04
A 61 K 31/44
A 61 K 31/415

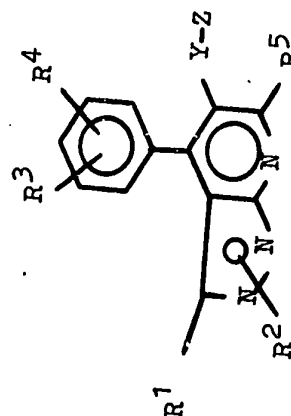
DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 327 952 8	(22)	25.04.89	(44)	24.10.90
(31)	103090/1988	(32)	26.04.88	(33)	JP
	271439/1988		27.10.88		
	16846/1989		26.01.89		
	88534/1989		07.04.89		
(71)	siehe (73)				
(72)	Fujikawa, Yoshihiro; Suzuki, Mikio; Iwasaki, Hiroshi; Sakashita, Mitsuaki; Kitahara, Masaki, JP				
(73)	NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES LTD., Tokyo, JP				
(74)	Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD				

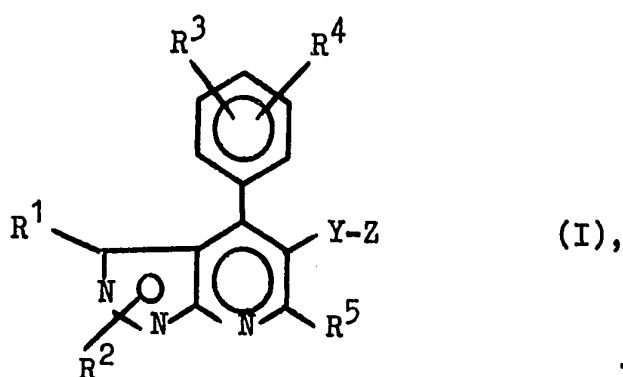
(54) Verfahren zur Herstellung von Mevalonolactonen mit einem Pyrazolopyridin-Ring

(55) Mevalonolactone-Herstellung; Pyrazolopyridin-Ring; Hemmwirkung HMG-CoA-Reduktase; Arzneimittel; Hyperlipidämie; Hyperlipoproteinämie; Atherosklerose
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Mevalonolactonen mit einem Pyrazolopyridin-Ring der Formel I, in der die Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Y und Z die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen weisen bei Cholesterin-Biosynthesen eine hohe Hemmwirkung gegenüber HMG-CoA-Reduktase auf und finden als Arzneimittel, insbesondere gegen Hyperlipidämie, Hyperlipoproteinämie und Atherosklerose Verwendung.
Formel I

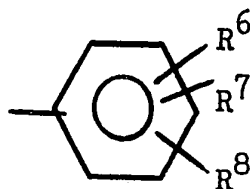


Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Mevalonolactonen mit einem Pyrazolopyridin-Ring der Formel

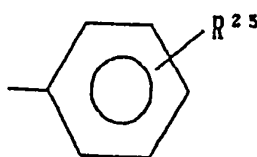


wobei R^1 für Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{2-6} -Alkenyl, α - oder β -Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, Fluor, Chlor, Brom,

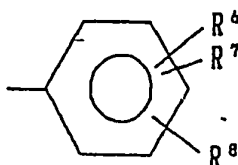


wobei R^6 , R^7 und R^8 unabhängig Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{1-8} -Alkoxy, C_{1-3} -Alkylthio, Chlor, Brom, Fluor, $-NR^9R^{10}$ (wobei R^9 und R^{10} unabhängig C_{1-3} -Alkyl sind), Chlormethyl, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trichlormethoxy, Difluormethoxy, Phenoxy,

Benzyloxy, Hydroxy, Trimethylsilyloxy, Diphenyl-*t*-butylsilyloxy, Hydroxymethyl oder $-O(CH_2)_kOR^{18}$ bedeuten (wobei R^{18} für Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl steht und k für 1, 2 oder 3 steht); und falls R^8 für Wasserstoff steht und R^6 und R^7 in ortho-Position zueinander stehen, sie gemeinsam $-OC(R^{19})(R^{20})O-$ bilden können (wobei R^{19} und R^{20} unabhängig für Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl stehen); oder falls R^7 und R^8 gleichzeitig Wasserstoff sind, R^6 für



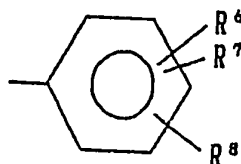
steht (wobei R^{25} Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, Trifluormethyl, Chlor, Brom oder Fluor bedeutet)], Phenyl- C_{2-3} -Alkenyl, dessen Phenylgruppe unsubstituiert ist oder substituiert mit C_{1-4} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, Fluor, Chlor oder Brom, oder C_{1-3} -Alkyl steht, substituiert durch ein Mitglied, ausgewählt aus der Gruppe C_{1-3} -Alkoxy, Naphthyl und



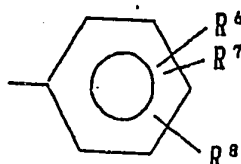
(wobei R^6 , R^7 und R^8 wie vorstehend definiert sind), und durch 0, 1 oder 2 Mitglieder, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-8} -Alkyl;

R^2 ist an das Stickstoffatom in der 1- oder 2-Position des Pyrazolopyridin-Rings gebunden und steht für Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{1-3} -Alkyl, substituiert

mit 1 bis 3 Fluor, C₃₋₇-Cycloalkyl, α- oder β-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl oder



(worin R⁶, R⁷ und R⁸ wie vorstehend definiert sind), oder für C₁₋₃-Alkyl, substituiert durch ein Mitglied aus der Gruppe, bestehend aus C₁₋₃-Alkoxy, Hydroxy, Naphthyl und

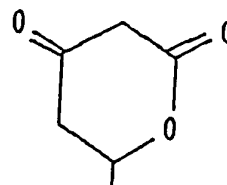
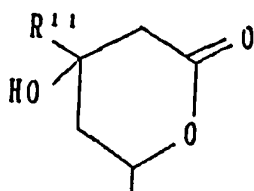


(worin R⁶, R⁷ und R⁸ wie vorstehend definiert sind), und durch 0, 1 oder 2 Mitglieder aus der Gruppe, bestehend aus C₁₋₈-Alkyl;

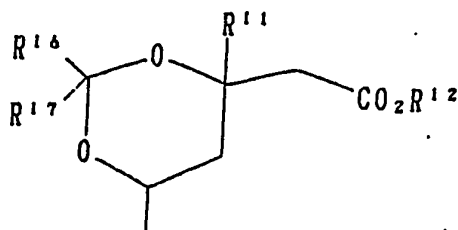
R³ und R⁴ unabhängig für Wasserstoff, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₁₋₃-Alkoxy, n-Butoxy, i-Butoxy, sek.-Butoxy, R²³R²⁴N- (wobei R²³ und R²⁴ unabhängig für Wasserstoff oder C₁₋₃-Alkyl stehen), Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Hydroxy, Trimethylsilyloxy, Diphenyl-t-butylsilyloxy, Hydroxymethyl oder -O(CH₂)₁OR¹⁵ (worin R¹⁵ Wasserstoff oder C₁₋₃-Alkyl bedeutet und 1 für 1, 2 oder 3 steht) stehen; oder, falls R³ und R⁴ in ortho-Position zueinander stehen, sie gemeinsam -CH=CH-CH=CH- oder Methylenedioxy bilden können;

Y für $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ oder $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$ steht;

Z für $-\text{Q}-\text{CH}_2\text{WCH}_2-\text{CO}_2\text{R}^{12}$,

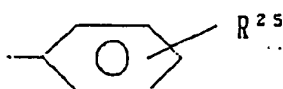


oder

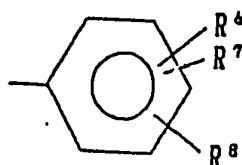


steht [wobei Q für $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{OR}^{13})_2-$ oder $-\text{CH}(\text{OH})-$ steht; W für $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{OR}^{13})_2-$ oder $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{OH})-$ steht; R^{11} Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl bedeutet; R^{12} Wasserstoff oder R^{14} wiedergibt (wobei R^{14} die Alkyleinheit von chemisch oder physiologisch hydrolysierbarem Alkylester oder M bedeutet (wobei M für NH_4 , Natrium, Kalium, $1/2$ Calcium oder ein Wasserstoffadditionsprodukt an Stickstoff von niederem Alkylamin, Di-niederalkylamin oder Tri-niederalkylamin steht)); zwei R^{13} unabhängig für primäres oder sekundäres C_{1-6} -Alkyl stehen; oder zwei R^{13} gemeinsam $-(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_3-$ bilden; R^{16} und R^{17} unabhängig Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl darstellen; oder R^{16} und R^{17} gemeinsam $-(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_3-$ bilden];

R^5 für Wasserstoff, Chlor, Brom, Hydroxy, C_{1-3} -Alkoxy, $\text{R}^{23}\text{R}^{24}\text{N}-$ (worin R^{23} und R^{24} unabhängig Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl bedeuten), C_{1-8} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{5-7} -Cycloalkenyl, Trifluormethyl oder



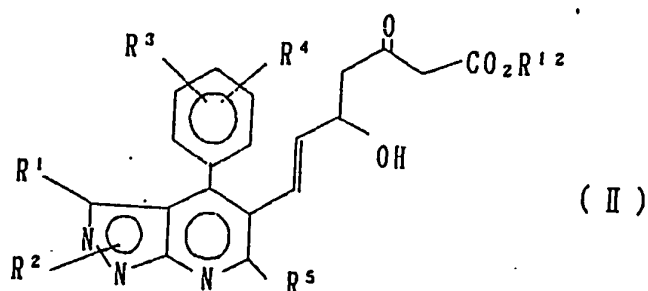
(wobei R^{25} wie oben definiert ist) oder C_{1-3} -Alkyl steht, substituiert durch ein Mitglied der Gruppe, bestehend aus



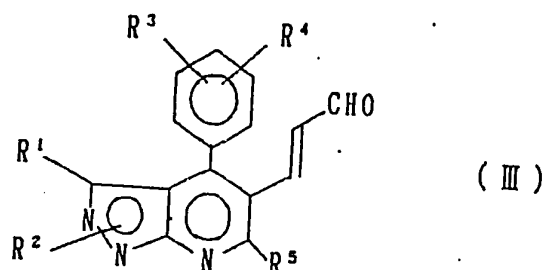
(worin R^6 , R^7 und R^8 wie oben definiert sind), und durch 0, 1 oder 2 Mitglieder, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-3} -Alkyl,

dadurch gekennzeichnet, daß man

(A) zur Herstellung einer Verbindung der Formel

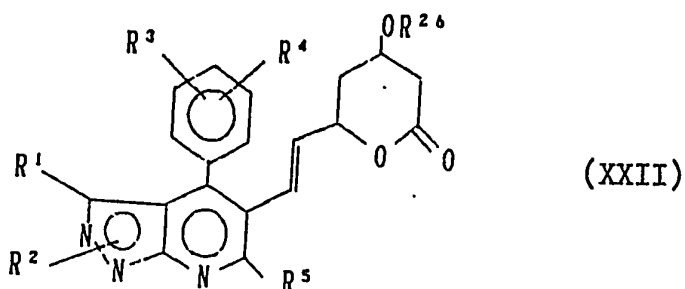


wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 wie oben bei Formel I definiert sind und R^{12} für eine Alkylleinheit eines chemisch oder physiologisch hydrolysierbaren Alkylesters, beispielsweise C_{1-4} -Alkyl, steht, eine Verbindung der folgenden Formel (III)

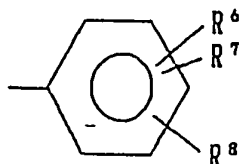


wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 wie vorstehend definiert sind, mit einem doppelten Anion des R^{12} -Esters von Acetoessigsäure (wobei R^{12} wie oben definiert ist) umgesetzt und, gegebenenfalls, die Verbindung der Formel II einer Reduktionsreaktion unterwirft; oder

(B) zur Herstellung einer Verbindung der Formel

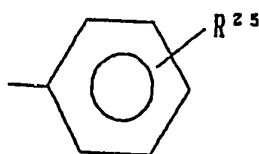


wobei R^1 für Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{2-6} -Alkenyl, α - oder β -Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, Fluor, Chlor, Brom,

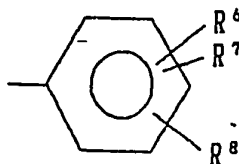


[wobei R^6 , R^7 und R^8 unabhängig Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{1-8} -Alkoxy, C_{1-3} -Alkylthio, Chlor, Brom, Fluor, $-NR^9R^{10}$ (wobei R^9 und R^{10} unabhängig C_{1-3} -Alkyl sind), Chlormethyl, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trichlormethoxy, Difluormethoxy, Phenoxy,

Benzyloxy, Trimethylsilyloxy, Diphenyl-t-butylsilyloxy oder $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{OR}^{18}$ bedeuten (wobei R^{18} für C_{1-3} -Alkyl steht und k für 1, 2 oder 3 steht); und falls R^8 für Wasserstoff steht und R^6 und R^7 in ortho-Position zueinander stehen, sie gemeinsam $-\text{OC}(\text{R}^{19})(\text{R}^{20})\text{O}-$ bilden können (wobei R^{19} und R^{20} unabhängig für Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl stehen); oder falls R^7 und R^8 gleichzeitig Wasserstoff sind, R^6 für



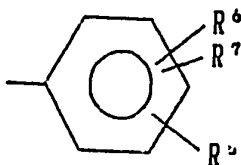
steht (wobei R^{25} Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, Trifluormethyl, Chlor, Brom oder Fluor bedeutet), Phenyl- C_{2-3} -Alkenyl, dessen Phenylgruppe unsubstituiert ist oder substituiert mit C_{1-4} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, Fluor, Chlor oder Brom, oder C_{1-3} -Alkyl steht, substituiert durch ein Mitglied, ausgewählt aus der Gruppe C_{1-3} -Alkoxy, Naphthyl und



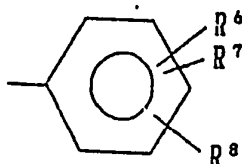
(wobei R^6 , R^7 und R^8 wie vorstehend definiert sind), und durch 0, 1 oder 2 Mitglieder, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-8} -Alkyl;

R^2 ist an das Stickstoffatom in der 1- oder 2-Position des Pyrazolopyridin-Rings gebunden und steht für Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{1-5} -Alkyl, substituiert

mit 1 bis 3 Fluor, C_{3-7} -Cycloalkyl, α - oder β -Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl oder



(worin R^6 , R^7 und R^8 wie vorstehend definiert sind), oder für C_{1-3} -Alkyl, substituiert durch ein Mitglied aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-3} -Alkoxy, Naphthyl und

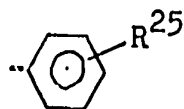


(worin R^6 , R^7 und R^8 wie vorstehend definiert sind), und durch 0, 1 oder 2 Mitglieder aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-8} -Alkyl;

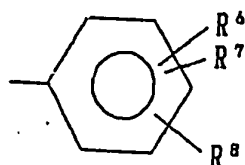
R^3 und R^4 unabhängig für Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{1-3} -Alkoxy, n-Butoxy, i-Butoxy, sek.-Butoxy, $R^{23}R^{24}N$ - (wobei R^{23} und R^{24} unabhängig für C_{1-3} -Alkyl stehen), Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Trimethylsilyloxy, Diphenyl-t-butylsilyloxy

oder $-O(CH_2)_1OR^{15}$ (worin R^{15} C_{1-3} -Alkyl bedeutet und 1 für 1, 2 oder 3 steht) stehen; oder, falls R^3 und R^4 in ortho-Position zueinander stehen, sie gemeinsam $-CH=CH-CH=CH-$ oder Methylendioxy bilden können;

R^5 für Wasserstoff, Chlor, Brom, C_{1-3} -Alkoxy, $R^{23}R^{24}N$ - (worin R^{23} und R^{24} C_{1-3} -Alkyl bedeuten), C_{1-8} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{5-7} -Cycloalkenyl,

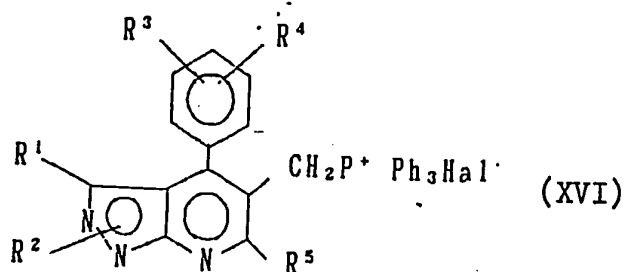


(worin R^{25} wie oben definiert ist) oder C_{1-3} -Alkyl steht, substituiert durch ein Mitglied, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus

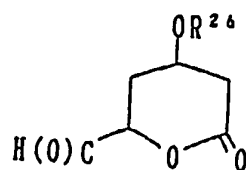


(worin R^6 , R^7 und R^8 wie oben definiert sind), und durch 0, 1 oder 2 Mitglieder, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-3} -Alkyl; und

R^{26} eine Schutzgruppe für Hydroxyl bedeutet, eine Verbindung der folgenden Formel (XVI)

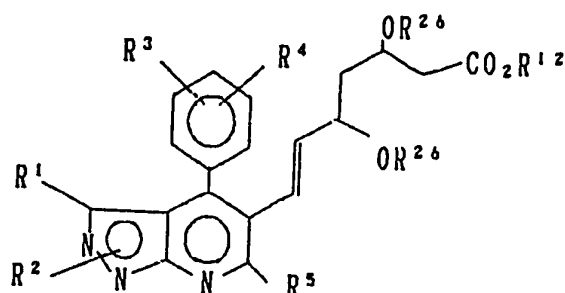


wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 wie bei Formel XXII definiert sind und Hal für Chlor, Brom oder Jod steht, mit einer starken Base umgesetzt, um eine Ylid-Verbindung zu bilden, und das Ylid mit einer Verbindung der folgenden Formel (XXI)



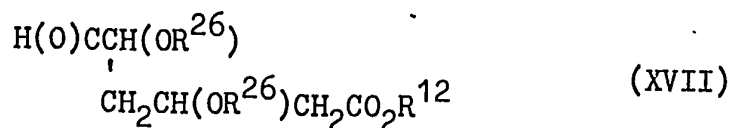
(XXI)

umsetzt, wobei R^{26} wie oben definiert ist; oder
(C) zur Herstellung einer Verbindung der Formel

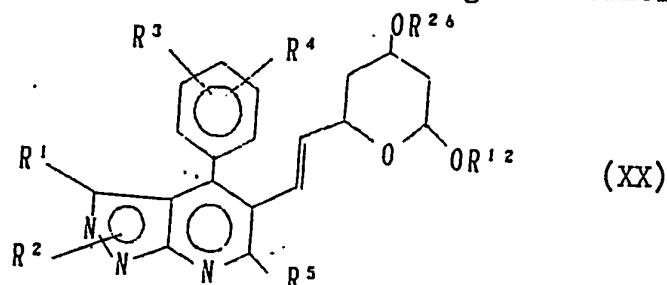


(XVIII)

wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 wie bei Formel XVI definiert sind, R^{26} für eine Hydroxyl-Schutzgruppe steht und R^{12} eine Alkyleinheit eines chemisch oder physiologisch hydrolysierbaren Alkylesters, beispielsweise C_{1-4} -Alkyl, bedeutet, die durch Umsetzung der Verbindung der Formel (XVI) mit einer starken Base gebildete Ylid-Verbindung mit einer Verbindung der folgenden Formel (XVII) umgesetzt

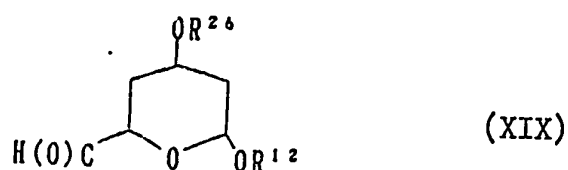


wobei R^{26} und R^{12} wie oben definiert sind; oder
(D) zur Herstellung einer Verbindung der Formel

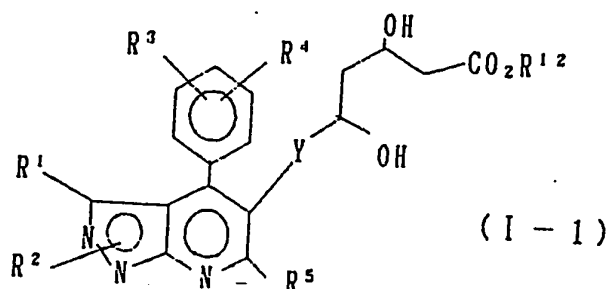


(XX)

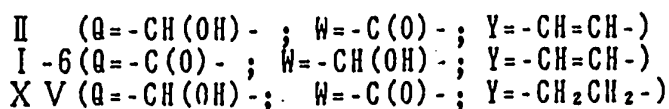
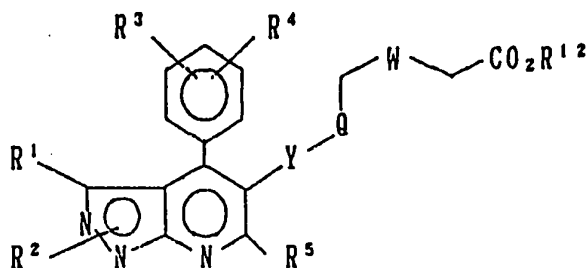
wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 wie bei der obigen Formel (XVI) definiert sind, R^{26} für eine Hydroxyl-Schutzgruppe steht und R^{12} eine Alkyleinheit von chemisch oder physiologisch hydrolysierbarem Acetal, beispielsweise C_{1-4} -Alkyl, ist, eine durch Umsetzung von einer Verbindung der Formel (XVI) mit einer starken Base gebildete Ylid-Verbindung mit einer Verbindung der folgenden Formel (XIX) umsetzt.



worin R^{26} und R^{12} wie oben definiert sind; oder
(E) zur Herstellung einer Verbindung der Formel



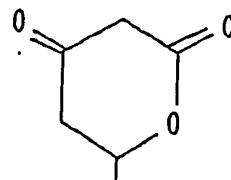
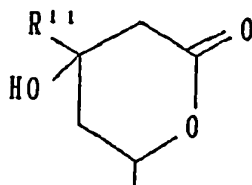
wobei Y die unten für die Formel II, I-6 oder XV angegebene Bedeutung hat und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^{12} wie bei Formel I definiert sind, eine Verbindung der Formel



wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^{12} wie oben definiert sind, reduziert;

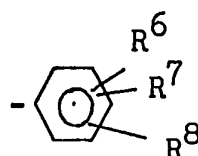
und wobei man gegebenenfalls die bei den obigen Verfahrensalternativen (A), (B), (C), (D) und (E) erhaltenen Produkte einer Reaktion zur Entfernung von Schutzgruppen und/oder zur Überführung in ein physiologisch akzeptables Salz unterwirft.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung herstellt, bei der in der Formel I, falls R^4 für Wasserstoff steht, R^3 Wasserstoff, 3-Fluor, 3-Chlor, 3-Methyl, 4-Methyl, 4-Chlor oder 4-Fluor bedeutet; oder R^3 und R^4 zusammen 3-Methyl-4-chlor, 3,5-Dichlor, 3,5-Difluor, 3,5-Dimethyl oder 3-Methyl-4-fluor darstellen; R^5 für primäres oder sekundäres C_{1-6} -Alkyl oder C_{3-6} -Cycloalkyl steht; Y für -CH₂-CH₂- oder -CH=CH- steht; und Z für

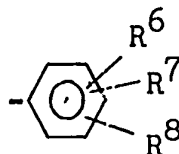


$-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{12}$ oder $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{C}(\text{OR}^{13})_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{12}$ steht (wobei R^{12} und R^{13} wie vorstehend definiert sind).

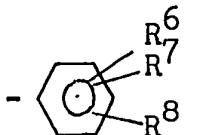
3. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Formel I R^1 für Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{2-6} -Alkenyl, α - oder β -Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl,



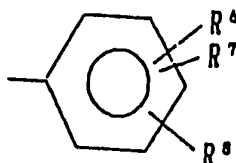
(wobei R^6 , R^7 und R^8 wie vorstehend definiert sind) oder C_{1-3} -Alkyl steht, substituiert durch ein Mitglied aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-3} -Alkoxy, Naphthyl und



(wobei R^6 , R^7 und R^8 wie oben definiert sind), und durch 0, 1 oder 2 Mitglieder aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-8} -Alkyl; R^2 an das-Stickstoffatom in 1- oder 2-Position des Pyrazolopyridin-Rings gebunden ist und für C_{1-8} -Alkyl, C_{1-3} -Alkyl, substituiert durch 1 bis 3 Fluor, C_{3-7} -Cycloalkyl, α - oder β -Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder

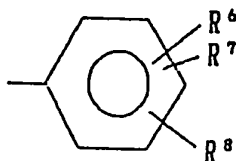


(wobei R^6 , R^7 und R^8 wie oben definiert sind) oder C_{1-3} -Alkyl steht, substituiert durch ein Mitglied aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-3} -Alkoxy, Hydroxy, Naphthyl und

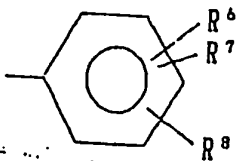


(worin R^6 , R^7 und R^8 wie oben definiert sind), und durch 0, 1 oder 2 Mitglieder aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-8} -Alkyl; falls R^4 für Wasserstoff steht, R^3 Wasserstoff, 4-Methyl, 4-Chlor oder 4-Fluor bedeutet; oder R^3 und R^4 zusammen für 3,5-Dimethyl oder 3-Methyl-4-fluor stehen; und Y für $-CH_2-CH_2-$ oder (E)-- $CH=CH-$ steht.

4. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Formel I R^1 für Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{2-6} -Alkenyl oder .

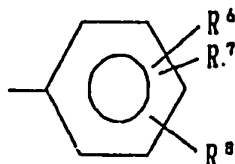


steht (wobei R^6 , R^7 und R^8 wie oben definiert sind); falls R^2 an den Stickstoff in der 1-Position des Pyrazolopyridin-Rings gebunden ist, R^2 für C_{1-8} -Alkyl, C_{1-3} -Alkyl, substituiert durch 1 bis 3 Fluor, C_{3-7} -Cycloalkyl, α - oder β -Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder

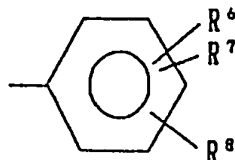


(wobei R^6 , R^7 und R^8 wie oben definiert sind oder C_{1-3} -Alkyl steht, substituiert durch ein Mitglied aus der

Gruppe, bestehend aus C_{1-3} -Alkoxy, Hydroxy, Naphthyl und



(wobei R^6 , R^7 und R^8 wie vorstehend definiert sind), und durch 0, 1 oder 2 Mitglieder aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-8} -Alkyl; oder, falls R^2 an den Stickstoff in der 2-Position des Pyrazolopyridin-Rings gebunden ist, R^2 für α - oder β -Naphthyl oder



steht (wobei R^6 , R^7 und R^8 wie oben definiert sind); falls R^4 für Wasserstoff steht, R^3 Wasserstoff, 4-Chlor oder 4-Fluor bedeutet; oder R^4 und R^3 gemeinsam für 3-Methyl-4-fluor stehen; R^5 für Ethyl, n-Propyl, Isopropyl oder Cyclopropyl steht; und X für (E)--CH=CH- steht.

5. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Formel I R^1 für

Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek.-Butyl, t-Butyl, Cyclopropyl, Cyclohexyl, Phenyl, 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 2-, 3- oder 4-Bromphenyl, 2-, 3- oder 4-Tolyl, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Trifluormethylphenyl, 2-, 3- oder 4-Chlormethylphenyl, 3- oder 4-Ethoxyphenyl, 4-(2-Methylbutyl)-phenyl, 4-n-Heptylphenyl, 4-n-Octylphenyl, 4-n-Pentylphenyl, 4-n-Hexylphenyl, 4-n-Propylphenyl, 4-n-Butylphenyl, 4-t-Butylphenyl, 4-n-Butoxyphenyl, 4-n-Pentyloxyphenyl, 4-n-Hexyloxyphenyl, 4-n-Heptyloxyphenyl, 4-n-Octyloxyphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Biphenyl, 4-Trichlormethoxyphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,3-Difluorphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 2,5-Difluorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 2,3-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethoxyphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 3,4,5-Trimethylphenyl oder 2,4,6-Triisopropylphenyl steht; R^2 an den Stickstoff in der 1-Position des Pyrazolopyridin-Rings gebunden ist und für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Hydroxyethyl, Cyclohexyl, Benzyl, 2-Chlorbenzyl, 2-Hydroxybenzyl, 3-Trifluormethylbenzyl, 2-Phenylethyl, Phenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 2-, 3- oder 4-Bromphenyl, 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, 2-, 3- oder 4-Tolyl, 2-, 3- oder 4-Trifluormethylphenyl, 3- oder 4-Methoxyphenyl, 2-Hydroxy-

phenyl, 4-Isopropylphenyl, 4-t-Butylphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,4,6-Trichlorphenyl, 2,3,4-Trichlorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenyl, 3-Chlor-4-tolyl, 3-Chlor-6-tolyl, 4-Chlor-2-tolyl, 2-Chlor-6-tolyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2-Chlor-5-trifluormethylphenyl, 3-Chlor-4-fluorphenyl, 4-Brom-3-chlorphenyl, 2-Chlor-4-trifluormethylphenyl, 3-Fluor-6-tolyl, α -Naphthyl, 2-Pyridyl, 3-Methyl-5-trifluormethyl-2-pyridyl, 4-Pyridyl oder 2,6-Dichlor-4-pyridyl steht; R^3 Wasserstoff bedeutet; R^4 für 4-Chlor- oder 4-Fluor steht; R^5 Isopropyl oder Cyclopropyl wiedergibt; und Y für (E)--CH=CH- steht.

6. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[4'-(4"-fluorphenyl)-1',3'-dimethyl-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]-pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C_{1-3} -Alkylester der Carbonsäure herstellt.

7. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[6'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-1',3'-dimethylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C_{1-3} -Alkylester der Carbonsäure herstellt.

8. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[1'-t-butyl-4'-(4"-fluorphenyl)-3'-methyl-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.
9. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[1'-t-butyl-6'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-3'-methylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.
10. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[1'-benzyl-4'-(4"-fluorphenyl)-3'-methyl-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.
11. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[1'-benzyl-6'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-3'-methylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.

12. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[4'-(4"-fluorphenyl)-1'-(4"-methoxyphenyl)-3'-methyl-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.
13. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[6'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-1'-(4"-methoxyphenyl)-3'-methyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.
14. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[3'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-1'-methyl-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.
15. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[3',6'-dicyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-1'-methylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.

16. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[4'-(4"-fluorphenyl)-1'-methyl-6'-(1"-methylethyl)-3'-phenylpyrazolo[3,4-b]-pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.
17. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[6'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-1'-methyl-3'-phenylpyrazolo[3,4-b]-pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.
18. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[3'-(4"-chlorphenyl)-4'-(4"-fluorphenyl)-1'-methyl-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.
19. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[3'-(4"-chlorphenyl)-6'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-1'-methylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.

20. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[1'-ethyl-4'-(4"-fluorphenyl)-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.
21. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[6'-cyclopropyl-1'-ethyl-4'-(4"-fluorphenyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.
22. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[4'-(4"-fluorphenyl)-6'-(1"-methylethyl)-1'-phenylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.
23. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[6'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-1'-phenylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.

24. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[4'-(4"-fluorphenyl)-3'-methyl-6'-(1"-methylethyl)-1'-phenylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.

25. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[6'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-3'-methyl-1'-phenylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.

26. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[3'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-6'-(1"-methylethyl)-1'-phenylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.

27. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[3',6'-dicyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-1'-phenylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.

28. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[1'-t-butyl-3'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.

29. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[1'-t-butyl-3',6'-dicyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.

30. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[1'-t-butyl-4'-(4"-fluorphenyl)-6'-(1'-methylethyl)-3'-phenylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.

31. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (E)-3,5-Dihydroxy-7-[1'-t-butyl-6'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-3'-phenylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure, ein Lacton, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäure mit Hydroxy an der 5-Position, oder ein Natriumsalz oder einen C₁₋₃-Alkylester der Carbonsäure herstellt.

32. Verwendung einer Verbindung der in Anspruch 1 definierten Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Herstellung entweder

A) eines Anti-Hyperlipidämie-Mittels

oder

B) eines Anti-Hyperlipoproteinämie-Mittels

oder

C) eines Anti-Atherosklerose-Mittels eingesetzt wird.

Verfahren zur Herstellung von Mevalonolactonen mit einem
Pyrazolopyridin-Ring

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer
Mevalonolactone mit einem Pyrazolopyridin-Ring, pharmazeutische
Mittel mit einem Gehalt derselben und deren pharmazeutische Ver-
wendung, insbesondere als Anti-Hyperlipidämie-Mittel, Hyperlipo-
proteinämie-Mittel

und Anti-Atherosklerosis-Mittel. Ferner betrifft die Erfindung Zwischenprodukte, die bei der Herstellung der neuen Verbindungen brauchbar sind, sowie Verfahren zur Herstellung derartiger Zwischenprodukte.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik:

Es ist bereits bekannt, daß einige Fermentations-Stoffwechselprodukte, wie Compactin, CS-513, Mevinolin oder semi-synthetische Derivate oder vollständig synthetische Derivate derselben Inhibitoren gegenüber HMG-CoA-Reduktase sind, die ein geschwindigkeitslimitierendes Enzym bei der Cholesterin-Biosynthese darstellt [A.Endo J.Med. Chem., 28(4), 401 (1986)].

CS-514 und Mevinolin haben sich bei der klinischen Prüfung als potentiell brauchbare Anti-Hyperlipoproteinämie-Mittel erwiesen, und man nimmt an, daß sie wirksam bei der Heilung oder Verhinderung von Erkrankungen, wie Koronararteriosklerose oder Atherosklerose, sind (IXth Int.Symp.Drugs Affect. Lipid Metab., 1986, Seiten 30, 31 und 66).

Hinsichtlich der vollständig synthetischen Derivate, insbesondere heteroaromatischer Derivate, von Inhibitoren gegen HMG-CoA-Reduktase findet man jedoch nur wenig Informationen in folgenden Literaturstellen:

WPI ACC Nr. 84-157675, 86-028274, 86-098816, 86-332070, 87-124519, 87-220987, 88-07781, 88-008460, 88-091798, 88-112505, 88-182950, 88-205067, 88-234828, 88-258359 und 88-300969.

Ziel der Erfindung

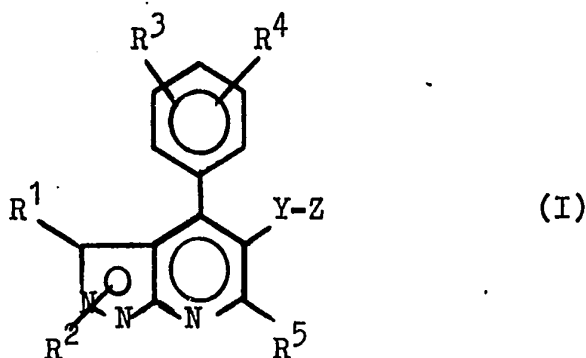
Mit der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung von Mevalonolacton-Derivaten mit einem Pyrazolopyridin-Ring, deren entsprechende Dihydroxycarbonsäuren sowie deren Salzen und Estern bereitgestellt.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen weisen bei Cholesterin-Biosynthesen, bei denen HMG-CoA-Reduktase als geschwindigkeitsbestimmendes Enzym wirkt, eine hohe Hemmwirkung auf.

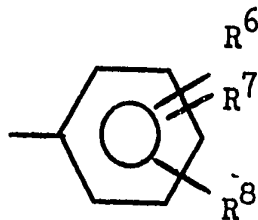
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Mevalonolactone herzustellen, die geeignete Inhibitoren gegenüber HMG-CoA-Reduktase darstellen.

Erfindungsgemäß werden neue Mevalonolacton-Derivate der Formel I hergestellt,

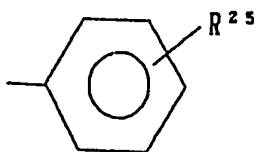


wobei R¹ für Wasserstoff, C₁₋₈-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₆-Alkenyl, α- oder β-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, Fluor, Chlor, Brom,

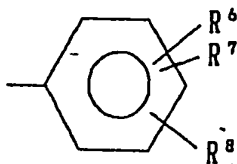


wobei R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig Wasserstoff, C₁₋₈-Alkyl, C₁₋₈-Alkoxy, C₁₋₃-Alkylthio, Chlor, Brom, Fluor, -NR⁹R¹⁰ (wobei R⁹ und R¹⁰ unabhängig C₁₋₃-Alkyl sind), Chlormethyl, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trichlormethoxy, Difluormethoxy, Phenoxy,

Benzyloxy, Hydroxy, Trimethylsilyloxy, Diphenyl-t-butylsilyloxy, Hydroxymethyl oder $-O(CH_2)_kOR^{18}$ bedeuten (wobei R^{18} für Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl steht und k für 1, 2 oder 3 steht); und falls R^8 für Wasserstoff steht und R^6 und R^7 in ortho-Position zueinander stehen, sie gemeinsam $-OC(R^{19})(R^{20})O-$ bilden können (wobei R^{19} und R^{20} unabhängig für Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl stehen); oder falls R^7 und R^8 gleichzeitig Wasserstoff sind, R^6 für



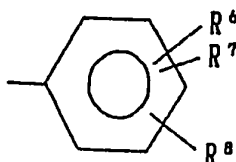
steht (wobei R^{25} Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, Trifluormethyl, Chlor, Brom oder Fluor bedeutet)], Phenyl- C_{2-3} -Alkenyl, dessen Phenylgruppe unsubstituiert ist oder substituiert mit C_{1-4} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, Fluor, Chlor oder Brom, oder C_{1-3} -Alkyl steht, substituiert durch ein Mitglied, ausgewählt aus der Gruppe C_{1-3} -Alkoxy, Naphthyl und



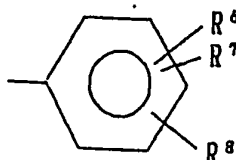
(wobei R^6 , R^7 und R^8 wie vorstehend definiert sind), und durch 0, 1 oder 2 Mitglieder, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-8} -Alkyl;

R^2 ist an das Stickstoffatom in der 1- oder 2-Position des Pyrazolopyridin-Rings gebunden und steht für Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{1-3} -Alkyl, substituiert

mit 1 bis 3 Fluor, C₃₋₇-Cycloalkyl, α - oder β -Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl oder



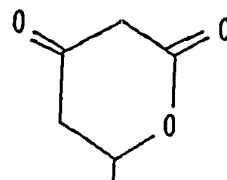
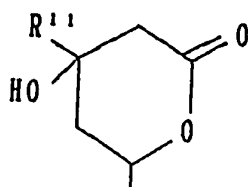
(worin R⁶, R⁷ und R⁸ wie vorstehend definiert sind), oder für C₁₋₃-Alkyl, substituiert durch ein Mitglied aus der Gruppe, bestehend aus C₁₋₃-Alkoxy, Hydroxy, Naphthyl und



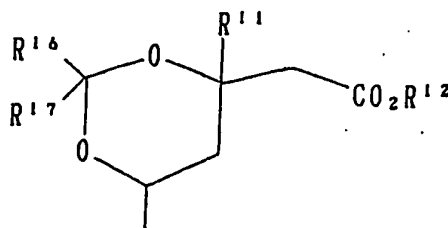
(worin R⁶, R⁷ und R⁸ wie vorstehend definiert sind), und durch 0, 1 oder 2 Mitglieder aus der Gruppe, bestehend aus C₁₋₈-Alkyl;

R³ und R⁴ unabhängig für Wasserstoff, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₁₋₃-Alkoxy, n-Butoxy, i-Butoxy, sek.-Butoxy, R²³R²⁴N- (wobei R²³ und R²⁴ unabhängig für Wasserstoff oder C₁₋₃-Alkyl stehen), Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Hydroxy, Trimethylsilyloxy, Diphenyl-t-butylsilyloxy, Hydroxymethyl oder -O(CH₂)₁OR¹⁵ (worin R¹⁵ Wasserstoff oder C₁₋₃-Alkyl bedeutet und 1 für 1, 2 oder 3 steht) stehen; oder, falls R³ und R⁴ in ortho-Position zueinander stehen, sie gemeinsam -CH=CH-CH=CH- oder Methylen-dioxy bilden können;

Y für $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ oder $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ steht;
 Z für $-\text{Q}-\text{CH}_2\text{WCH}_2-\text{CO}_2\text{R}^{12}$,

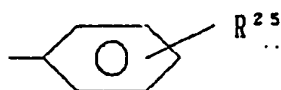


oder

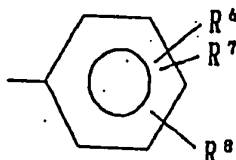


steht [wobei Q für $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{OR}^{13})_2-$ oder $-\text{CH}(\text{OH})-$ steht; W für $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{OR}^{13})_2-$ oder $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{OH})-$ steht; R^{11} Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl bedeutet; R^{12} Wasserstoff oder R^{14} wiedergibt (wobei R^{14} die Alkyl-einheit von chemisch oder physiologisch hydrolysierbarem Alkylester oder M bedeutet (wobei M für NH_4 , Natrium, Kalium, $1/2$ Calcium oder ein Wasserstoffadditionsprodukt an Stickstoff von niederem Alkylamin, Di-niederalkylamin oder Tri-niederalkylamin steht)); zwei R^{13} unabhängig für primäres oder sekundäres C_{1-6} -Alkyl stehen; oder zwei R^{13} gemeinsam $-(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_3-$ bilden; R^{16} und R^{17} unabhängig Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl darstellen; oder R^{16} und R^{17} gemeinsam $-(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_3-$ bilden];

R^5 für Wasserstoff, Chlor, Brom, Hydroxy, C_{1-3} -Alkoxy, $\text{R}^{23}\text{R}^{24}\text{N}-$ (worin R^{23} und R^{24} unabhängig Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl bedeuten), C_{1-8} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{5-7} -Cycloalkenyl, Trifluormethyl oder



(wobei R^{25} wie oben definiert ist) oder C_{1-3} -Alkyl steht, substituiert durch ein Mitglied der Gruppe, bestehend aus



(worin R^6 , R^7 und R^8 wie oben definiert sind), und durch 0, 1 oder 2 Mitglieder, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-3} -Alkyl.

Verschiedene Substituenten in der Formel I werden unter Bezugnahme auf spezifische Beispiele im Detail erläutert. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß die vorliegende Erfindung nicht auf diese spezifischen Beispiele beschränkt ist.

C_{1-8} -Alkyl für R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 umfaßt beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek.-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, n-Heptyl und n-Octyl. C_{3-7} für R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 umfaßt beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Methylcyclohexyl und Cycloheptyl.

C_{1-8} -Alkoxy für R^6 , R^7 und R^8 umfaßt beispielsweise Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexyloxy, n-Heptyloxy und n-Octyloxy.

C_{1-3} -Alkylthio für R^6 , R^7 und R^8 umfaßt beispielsweise Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio und i-Propylthio.

C_{1-3} -Alkyl für R^9 und R^{10} umfaßt beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl und i-Propyl.

C_{1-3} -Alkyl für R^{11} umfaßt beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl und i-Propyl.

C_{1-6} -Alkyl für R^{13} umfaßt beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

C_{1-3} -Alkyl für R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{23} und R^{24} umfaßt beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl und i-Propyl.

C_{1-4} -Alkyl für R^{25} umfaßt beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek.-Butyl und t-Butyl.

Ferner können diese Verbindungen mindestens ein oder zwei asymmetrische Kohlenstoffatome aufweisen und können mindestens zwei bis vier optische Isomere aufweisen. Die Verbindungen der Formel I umfassen sämtliche dieser optischen Isomeren sowie sämtliche Mischungen derselben.

Unter den Verbindungen mit Carbonsäure-Einheiten, die außerhalb der Definition von $-CO_2R^{12}$ der Carbonsäure-Einheit des Substituenten Z bei den erfindungsgemäßen Verbindungen liegen, sind solche, welche nach Einnahme einer physiologischen Hydrolyse unter Bildung der entsprechenden Carbonsäuren (Verbindungen, bei denen die $-CO_2R^{12}$ -Einheit für $-CO_2H$ steht) unterliegen, den erfindungsgemäßen Verbindungen äquivalent.

Im folgenden werden bevorzugte Substituenten der erfindungsgemäßen Verbindungen erläutert.

In den folgenden Beispielen für bevorzugte, besonders bevorzugte, noch weiter bevorzugte und am meisten bevorzugte Substituenten bezeichnen die Ziffern für die Positionen der Substituenten die Positionen am Pyrazolopyridin-Ring.

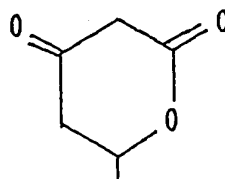
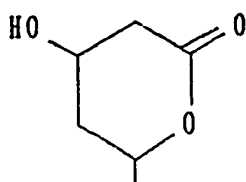
Bevorzugte Beispiele für R^1 und R^2 sind solche, wie sie im Zusammenhang mit Formel I definiert wurden.

Als bevorzugte Beispiele für R^3 und R^4 bedeutet, falls R^4 für Wasserstoff steht, R^3 Wasserstoff, 3-Fluor, 3-Chlor, 3-Methyl, 4-Methyl, 4-Chlor oder 4-Fluor; oder R^3 und R^4 zusammen bilden 3-Methyl-4-chlor, 3,5-Dichlor, 3,5-Difluor, 3,5-Dimethyl oder 3-Methyl-4-fluor.

Bevorzugte Beispiele für R^5 umfassen primäres und sekundäres C_{1-6} -Alkyl und C_{3-6} -Cycloalkyl.

Bevorzugte Beispiele für Y umfassen $-CH_2-CH_2-$ und $-CH=CH-$.

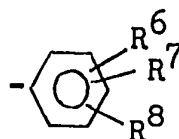
Bevorzugte Beispiele für Z umfassen



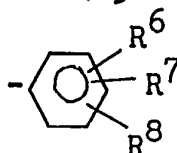
$-CH(OH)CH_2CH(OH)CH_2CO_2R^{12}$, $-CH(OH)CH_2C(O)CH_2CO_2R^{12}$ und $-CH(OH)CH_2C(OR^{13})_2CH_2CO_2R^{12}$.

Im folgenden werden besonders bevorzugte Substituenten der erfindungsgemäßen Verbindungen beschrieben.

Besonders bevorzugte Beispiele für R^1 umfassen Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{2-6} -Alkenyl, α - oder β -Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl,

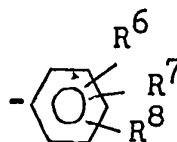


(worin R^6 , R^7 und R^8 wie vorstehend definiert sind) und C_{1-3} -Alkyl, substituiert durch ein Mitglied aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-3} -Alkoxy, Naphthyl und



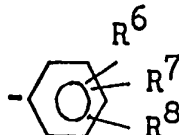
(worin R^6 , R^7 und R^8 wie oben definiert sind), und durch 0, 1 oder 2 Mitglieder aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-8} -Alkyl.

Als besonders bevorzugte Beispiele für R^2 seien erwähnt für den Fall, daß R^2 an den Stickstoff in der 1- oder 2-Position des Pyrazolopyridin-Rings gebunden ist, C_{1-8} -Alkyl, C_{1-3} -Alkyl, substituiert durch 1 bis 3 Fluor, C_{3-7} -Cycloalkyl, α - oder β -Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl,



(worin R^6 , R^7 und R^8 wie oben definiert sind), und C_{1-3} -Alkyl, substituiert durch ein Mitglied, ausgewählt

aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-3} -Alkoxy, Hydroxy, Naphthyl und



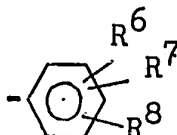
(worin R^6 , R^7 und R^8 wie oben definiert sind), und durch 0, 1 oder 2 Mitglieder, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-8} -Alkyl.

Als besonders bevorzugte Beispiele für R^3 und R^4 steht, falls R^4 Wasserstoff bedeutet, R^3 für Wasserstoff, 4-Methyl, 4-Chlor oder 4-Fluor; oder R^3 und R^4 stehen gemeinsam für 3,5-Dimethyl oder 3-Methyl-4-fluor.

Besonders bevorzugte Beispiele für Y umfassen $-CH_2-CH_2-$ und (E)- $-CH=CH-$.

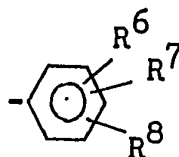
Im folgenden werden die noch mehr bevorzugten Substituenten der erfindungsgemäßen Verbindungen erläutert.

Noch weiter bevorzugte Beispiele für R^1 umfassen Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{2-6} -Alkenyl und

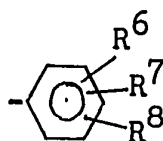


(wobei R^6 , R^7 und R^8 wie oben definiert sind).

Als noch weiter bevorzugte Beispiele für R^2 seien erwähnt, falls R^2 an den Stickstoff in der 1-Position des Pyrazolopyridin-Rings gebunden ist, C_{1-8} -Alkyl, C_{1-3} -Alkyl, substituiert durch 1 bis 3 Fluor, C_{3-7} -Cycloalkyl, α - oder β -Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl,

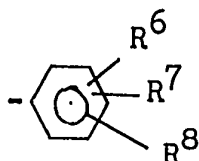


(wobei R^6 , R^7 und R^8 wie oben definiert sind) und C_{1-3} -Alkyl, substituiert durch ein Mitglied aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-3} -Alkoxy, Hydroxy, Naphthyl und



(wobei R^6 , R^7 und R^8 wie oben definiert sind), und durch 0, 1 oder 2 Mitglieder aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-8} -Alkyl.

Als noch weiter bevorzugte Beispiele für R^2 für den Fall, daß R^2 an den Stickstoff in der 2-Position des Pyrazolopyridin-Rings gebunden ist, seien erwähnt α - oder β -Naphthyl und



(wobei R^6 , R^7 und R^8 wie oben definiert sind).

Als noch weiter bevorzugte Beispiele für R^3 und R^4 seien für den Fall erwähnt, daß R^4 Wasserstoff bedeutet, als R^3 Wasserstoff, 4-Chlor oder 4-Fluor; oder R^4 und R^3 stehen gemeinsam für 3-Methyl-4-fluor.

Noch weiter bevorzugte Beispiele für R^5 umfassen Ethyl, n-Propyl, i-Propyl und Cyclopropyl.

Noch weiter bevorzugte Beispiele für Y umfassen (E)--CH=CH--.

Im folgenden werden die am meisten bevorzugten Substituenten für die erfindungsgemäßen Verbindungen beschrieben.

Die am meisten bevorzugten Beispiele für R^1 umfassen Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek.-Butyl, t-Butyl, Cyclopropyl, Cyclohexyl, Phenyl, 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 2-, 3- oder 4-Bromphenyl, 2-, 3- oder 4-Tolyl, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Trifluormethylphenyl, 2-, 3- oder 4-Chlormethylphenyl, 3- oder 4-Ethoxyphenyl, 4-(2-Methylbutyl)-phenyl, 4-n-Heptylphenyl, 4-n-Octylphenyl, 4-n-Pentylphenyl, 4-n-Hexylphenyl, 4-n-Propylphenyl, 4-n-Butylphenyl, 4-t-Butylphenyl, 4-n-Butoxyphenyl, 4-n-Pentyloxyphenyl, 4-n-Hexyloxyphenyl, 4-n-Heptyloxyphenyl, 4-n-Octyloxyphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Biphenyl, 4-Trichlormethoxyphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,3-Difluorphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 2,5-Difluorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 2,3-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethoxyphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl und 2,4,6-Triisopropylphenyl. Als die am meisten bevorzugten Beispiele für R^2 seien erwähnt für den Fall, daß R^2 an den Stickstoff in der 1-Position des Pyrazolopyridin-Rings gebunden ist, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek.-Butyl, t-

Butyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Hydroxyethyl, Cyclohexyl, Benzyl, 2-Chlorbenzyl, 2-Hydroxybenzyl, 3-Trifluormethylbenzyl, 2-Phenylethyl, Phenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 2-, 3- oder 4-Bromphenyl, 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, 2-, 3- oder 4-Tolyl, 2-, 3- oder 4-Trifluormethylphenyl, 3- oder 4-Methoxyphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 4-Isopropylphenyl, 4-t-Butylphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,4,6-Trichlorphenyl, 2,3,4-Trichlorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenyl, 3-Chlor-4-tolyl, 3-Chlor-6-tolyl, 4-Chlor-2-tolyl, 2-Chlor-6-tolyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2-Chlor-5-trifluormethylphenyl, 3-Chlor-4-fluorphenyl, 4-Brom-3-chlorphenyl, 2-Chlor-4-trifluormethylphenyl, 3-Fluor-6-tolyl, α -Naphthyl, 2-Pyridyl, 3-Methyl-5-trifluormethyl-2-pyridyl, 4-Pyridyl oder 2,6-Dichlor-4-pyridyl.

Als die am meisten bevorzugten Kombinationen von R^3 und R^4 seien die erwähnt, bei denen R^3 für Wasserstoff steht und R^4 für 4-Chlor oder 4-Fluor steht.

Die am meisten bevorzugten Beispiele für R^5 umfassen Isopropyl und Cyclopropyl.

Das am meisten bevorzugte Beispiel für Y umfaßt (E)--CH=CH--.

Im folgenden werden besonders bevorzugte, spezifische Verbindungen der vorliegenden Erfindung angegeben. Die folgenden Verbindungen (a) bis (z) werden in der Form

von Carbonsäuren dargestellt. Die vorliegende Erfindung umfaßt jedoch nicht nur die Verbindungen in der Form von Carbonsäuren, sondern auch die entsprechenden Lactone, gebildet durch die Kondensation der Carbonsäuren mit Hydroxy an der 5-Position, sowie die Natriumsalze und niederen Alkylester (wie Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und n-Propylester) der Carbonsäuren, welche physiologisch zu den Carbonsäuren hydrolysiert werden können.

- (a) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[4'-(4"-fluorphenyl)-1',3'-dimethyl-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (b) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[6'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-1',3'-dimethylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (c) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[1'-t-butyl-4'-(4"-fluorphenyl)-3'-methyl-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (d) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[1'-t-butyl-6'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-3'-methylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (e) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[1'-benzyl-4'-(4"-fluorphenyl)-3'-methyl-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (f) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[1'-benzyl-6'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-3'-methylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (g) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[4'-(4"-fluorphenyl)-1'-(4"-methoxyphenyl)-3'-methyl-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (h) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[6'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-1'-(4"-methoxyphenyl)-3'-methylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;

- (i) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[3'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-1'-methyl-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (j) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[3',6'-dicyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-1'-methylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (k) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[4'-(4"-fluorphenyl)-1'-methyl-6'-(1"-methylethyl)-3'-phenylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure.
- (l) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[6'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-1'-methyl-3'-phenylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (m) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[3'-(4"-chlorphenyl)-4'-(4"-fluorphenyl)-1'-methyl-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (n) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[3'-(4"-chlorphenyl)-6'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-1'-methylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (o) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[1'-ethyl-4'-(4"-fluorphenyl)-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (p) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[6'-cyclopropyl-1'-ethyl-4'-(4"-fluorphenyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (q) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[4'-(4"-fluorphenyl)-6'-(1"-methylethyl)-1'-phenylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (r) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[6'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-1'-phenylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;

- (s) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[4'-(4"-fluorphenyl)-3'-methyl-6'-(1'-methylethyl)-1'-phenylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (t) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[6'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-3'-methyl-1'-phenylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (u) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[3'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-6'-(1"-methylethyl)-1'-phenylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (v) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[3',6'-dicyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-1'-phenylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (w) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[1'-t-butyl-3'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (x) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[1'-t-butyl-3',6'-dicyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (y) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[1'-t-butyl-4'-(4"-fluorphenyl)-6'-(1"-methylethyl)-3'-phenylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure;
- (z) (E)-3,5-Dihydroxy-7-[1'-t-butyl-6'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorphenyl)-3'-phenylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-hept-6-ensäure.

Die Mevalonolactone der Formel I können gemäß den folgenden Reaktionsschemata hergestellt werden.

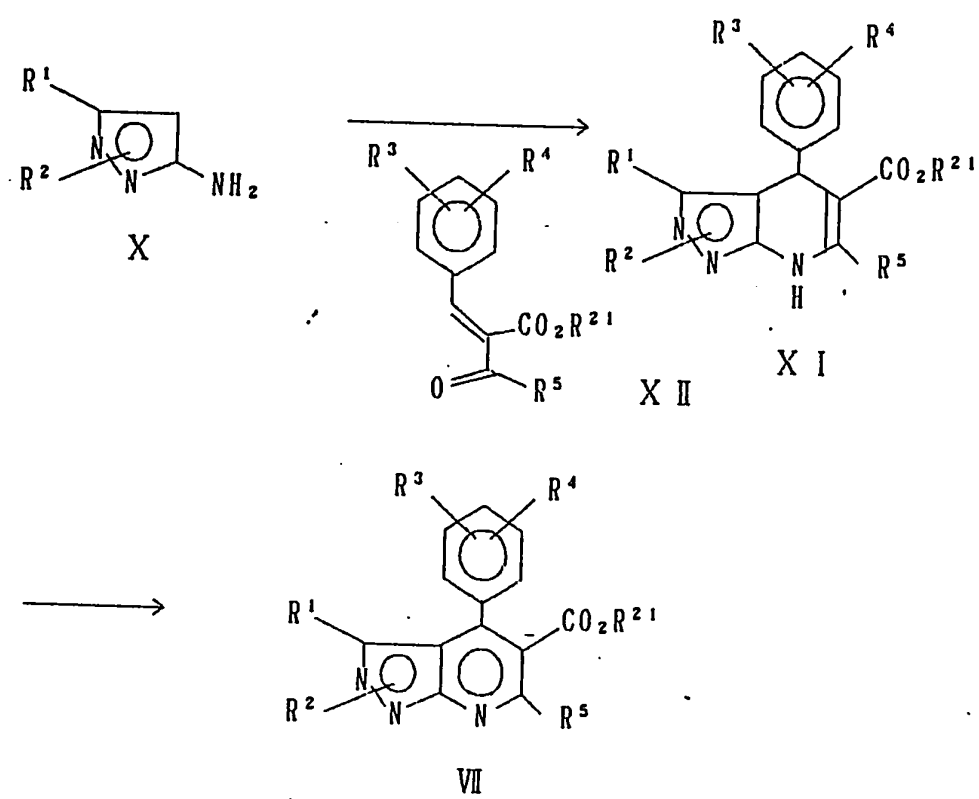
Ferner kann die Verbindung der Formel X nach einem Verfahren hergestellt werden, das in J.Prakt. Chem., 79, 1 (1909), oder in der japanischen ungeprüften

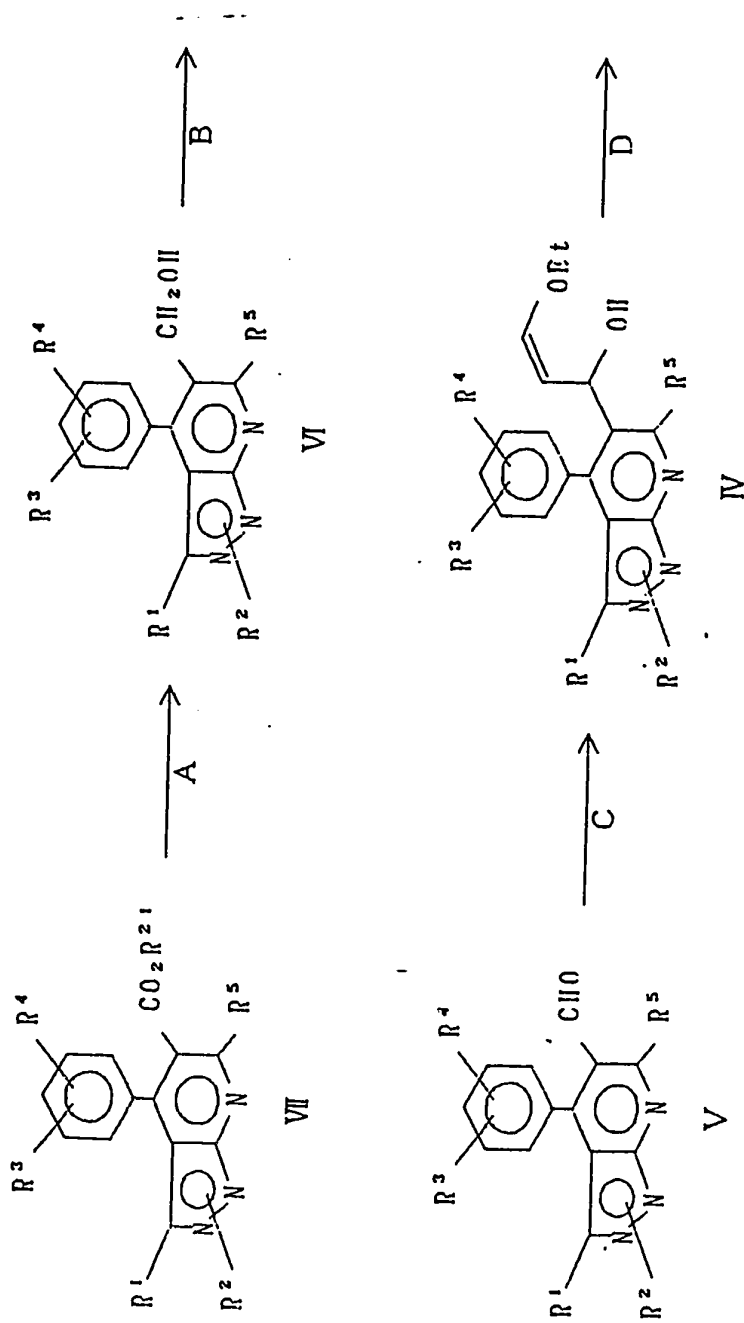
Patentpublikation Nr. 65089/1984 beschrieben ist oder sie kann hergestellt werden aus 3,3-Dichloracrylnitril [J.Org.Chem., 34, 3410 (1969), *ibid.* 36, 3386 (1971)] als Ausgangsmaterial via Cyanoketenacetal, das nach einem Verfahren erhalten wurde, welches in J.Org.Chem., 35, 828 (1970) (japanische geprüfte Patentpublikation Nr. 2541/1973) beschrieben ist.

Die Verbindung der Formel VII kann aus der Verbindung der Formel X hergestellt werden [Chem.Pharm.Bull., 35, 3235 (1987), und japanische ungeprüfte Patentpublikation Nr. 65089/1984].

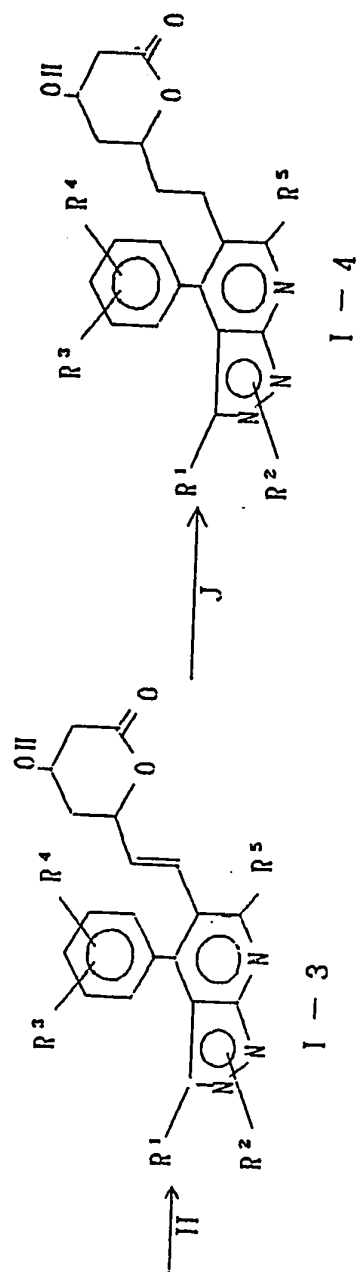
Das Enal III kann auch durch die Verfahrensstufen K, L und M hergestellt werden.

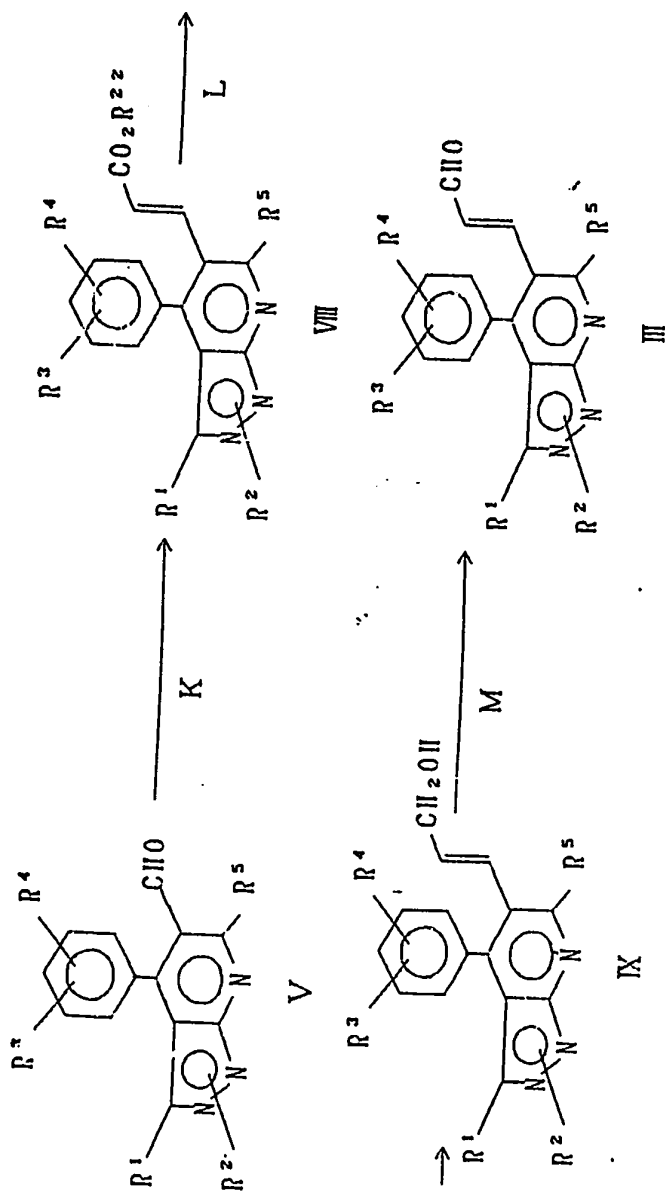
Ferner kann der primäre Alkohol VI auch durch die Verfahrensstufen P, S und T hergestellt werden.

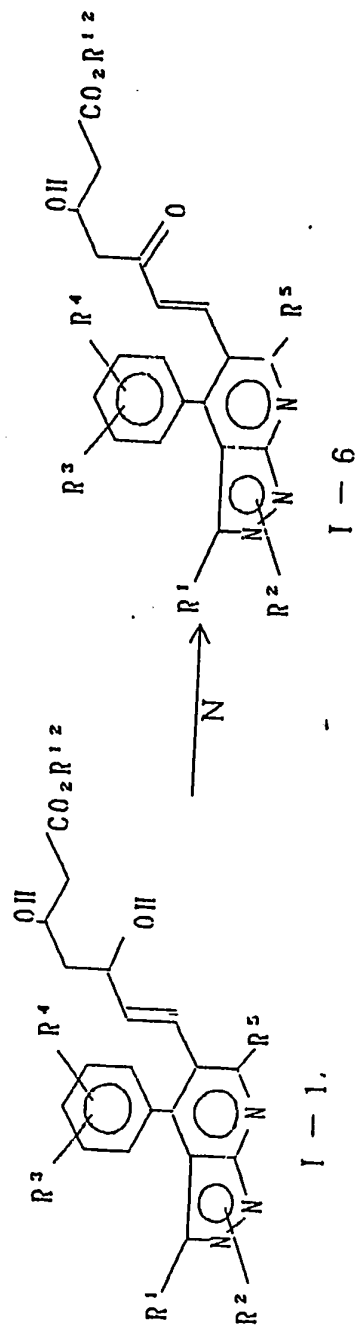


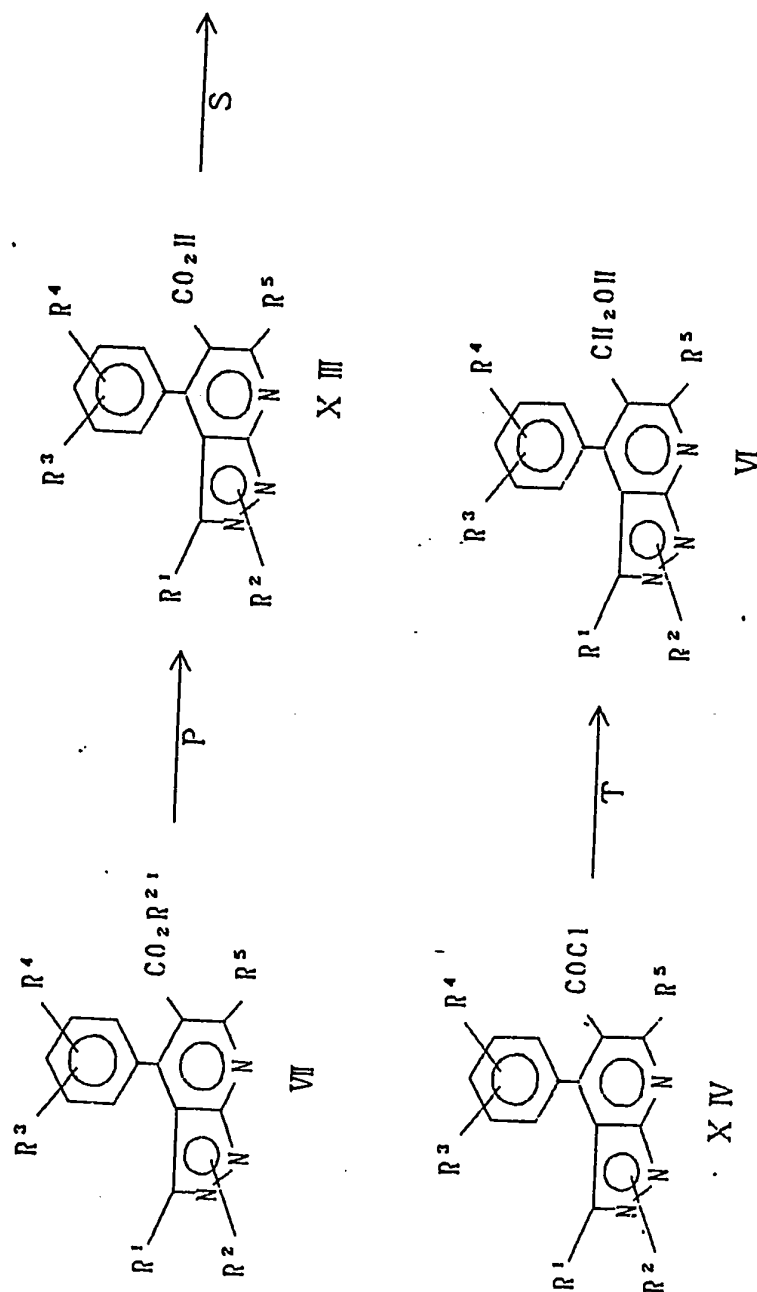


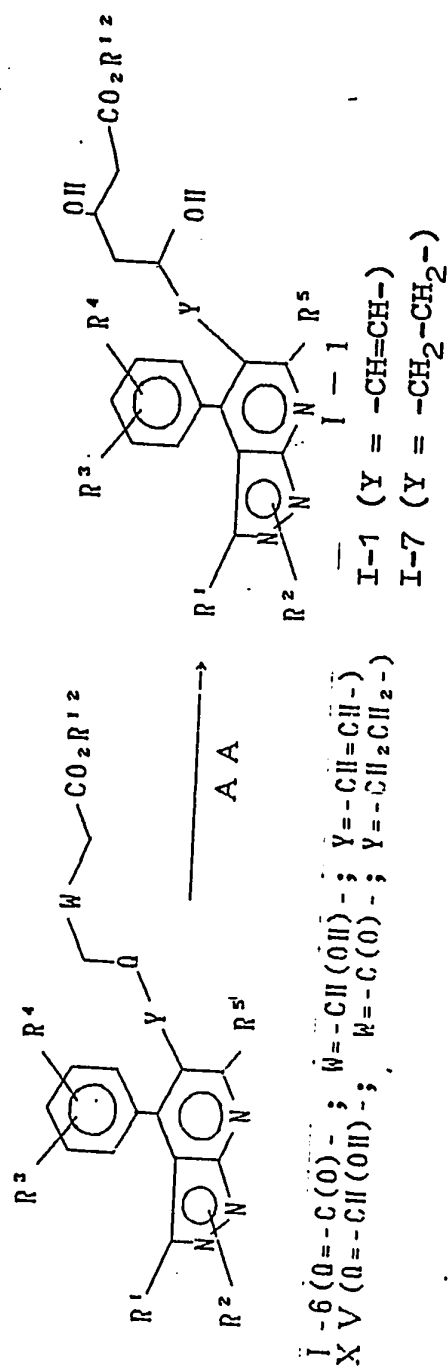


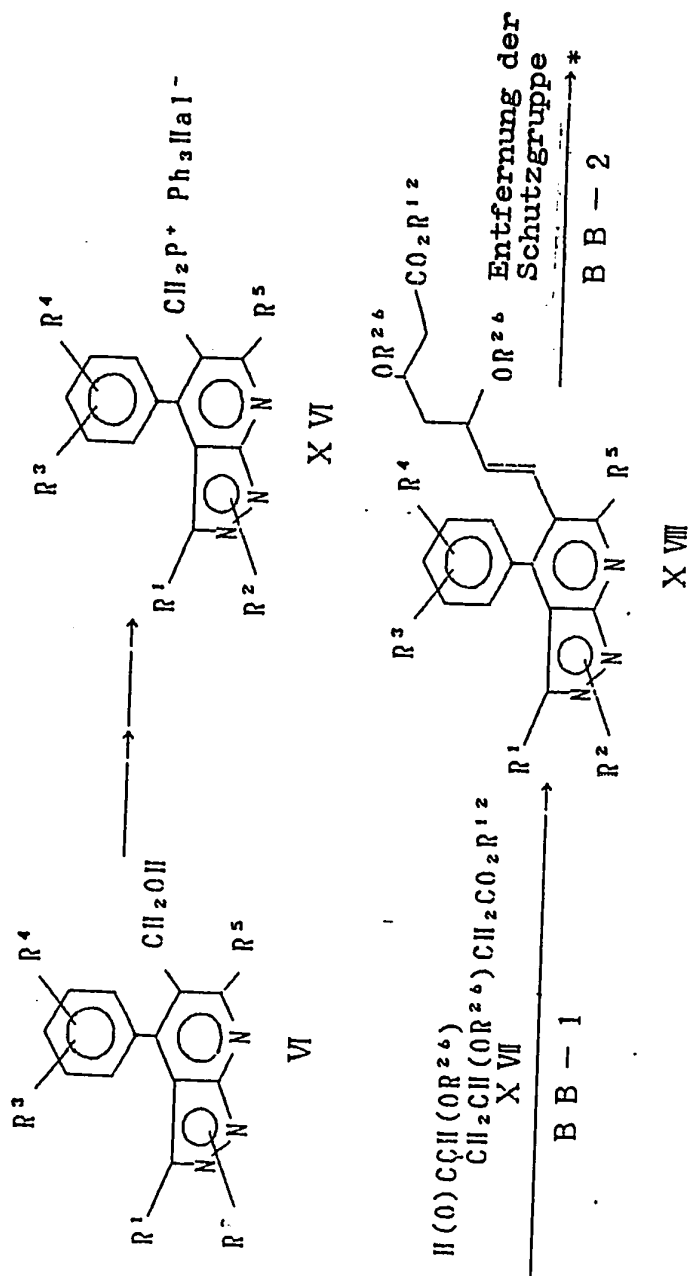


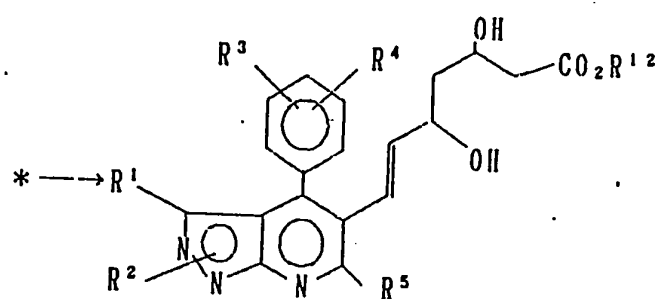




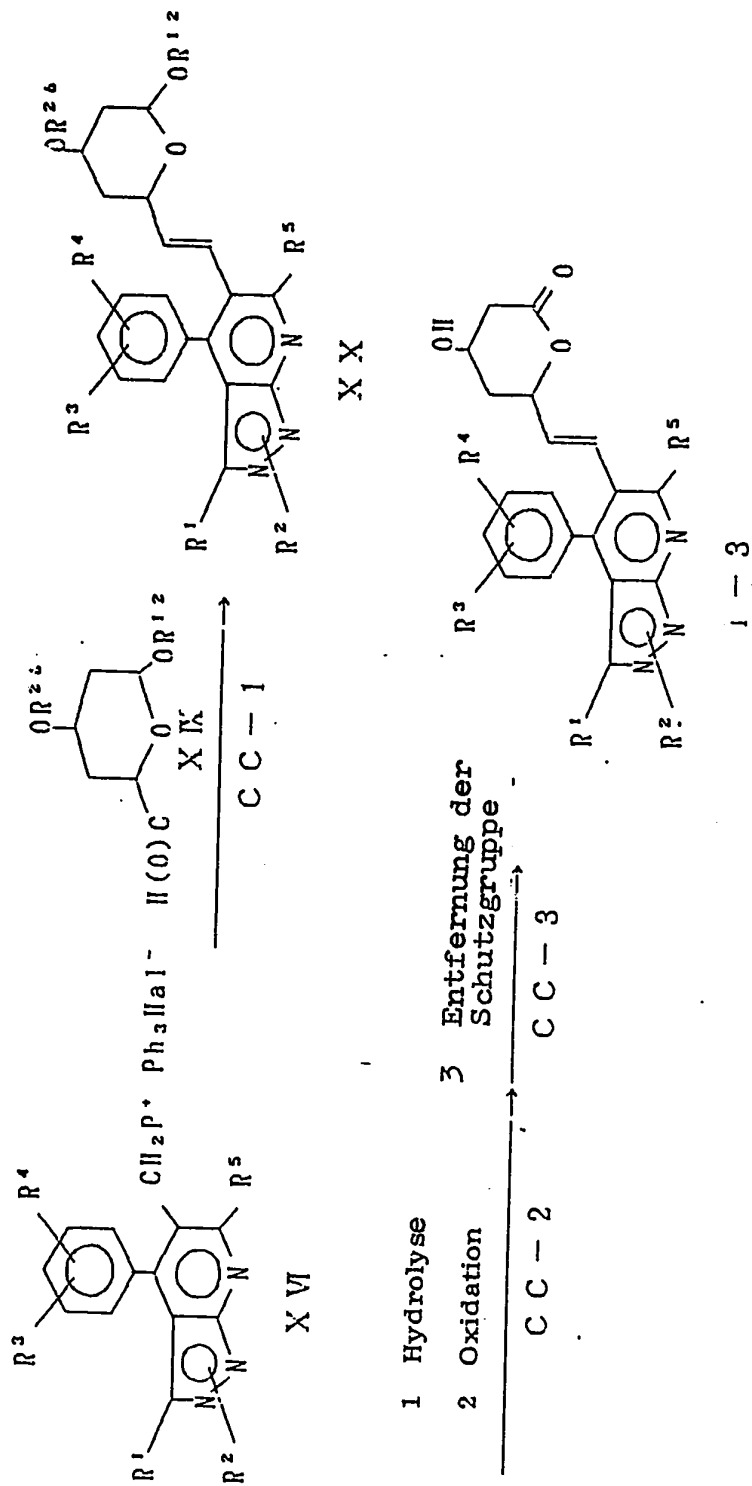


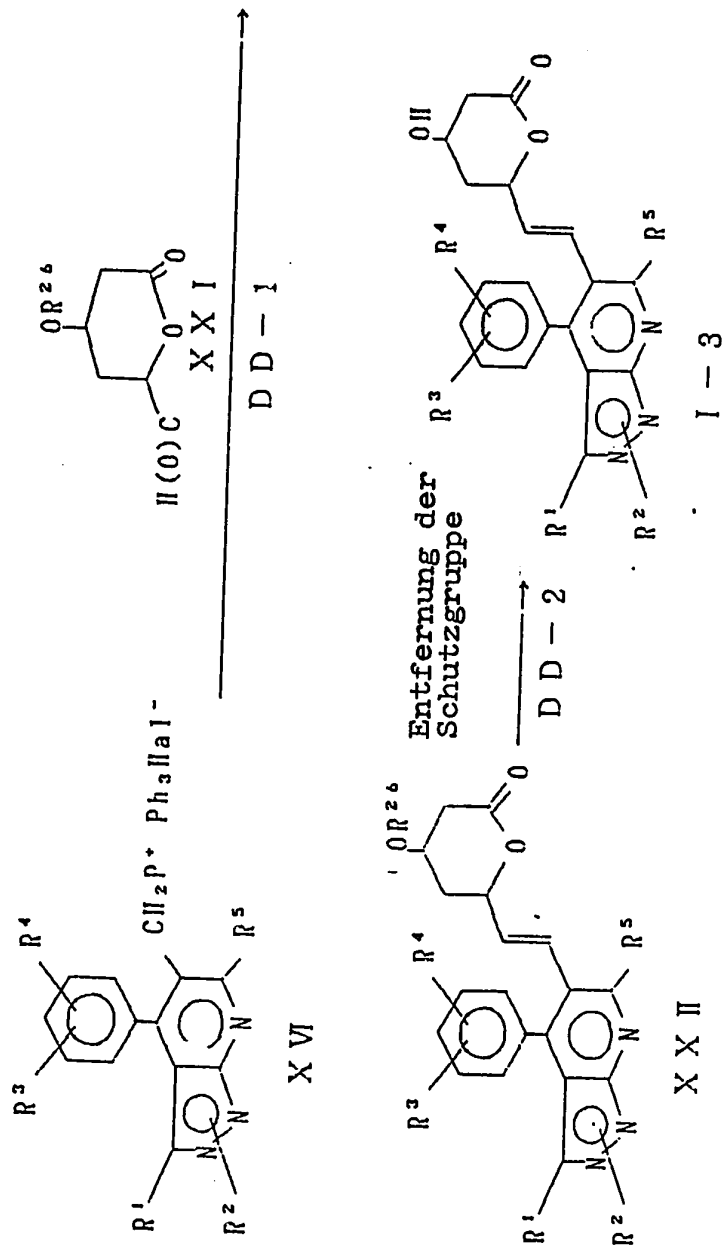






I - 1





In den obigen Reaktionsschemata sind R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^{12} wie oben im Zusammenhang mit Formel I definiert und R^{21} und R^{22} stehen unabhängig für C_{1-4} -Niederalkyl, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl oder n-Butyl.

Stufe A ist eine Reduktionsreaktion des Esters zu einem primären Alkohol. Eine derartige Reduktionsreaktion kann durchgeführt werden unter Verwendung verschiedener Metallhydride, vorzugsweise Diisobutylaluminiumhydrid, in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Toluol oder Methylenchlorid, bei einer Temperatur von -20 bis 20°C , vorzugsweise von -10 bis 10°C .

Stufe B ist eine Oxidationsreaktion des primären Alkohols zu einem Aldehyd, die unter Verwendung verschiedener Oxidationsmittel durchgeführt werden kann. Vorzugsweise kann die Reaktion durchgeführt werden unter Verwendung von Pyridiniumchlorchromat in Methylenchlorid bei einer Temperatur von 0 bis 25°C oder unter Verwendung von Oxalylchlorid, Dimethylsulfoxid und einem tertiären Amin, wie Triethylamin, (Swern-Oxidation) oder unter Verwendung eines Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplexes.

Stufe C ist eine Synthese von einem 3-Ethoxy-1-hydroxy-2-propen-Derivat, das hergestellt werden kann durch Umsetzung einer Verbindung V mit einer Lithiumverbindung, die zuvor gebildet wurde durch Behandlung von cis-1-Ethoxy-2-(tri-n-butylstannyl)-ethylen mit Butyllithium in Tetrahydrofuran. Als Reaktionstemperatur ist es bevorzugt, tiefe Temperaturen anzuwenden bei einem Niveau von -60 bis -78°C .

Stufe D ist eine Synthese eines Enals durch saure Hydrolyse. Als Säurekatalysator ist es bevorzugt, p-Toluolsulfonsäure, Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure einzusetzen, und die Reaktion kann in einem Lösungsmittelgemisch von Wasser und Tetrahydrofuran oder Ethanol bei einer Temperatur von 10 bis 25°C durchgeführt werden. Das in Stufe C erhaltene 3-Ethoxy-1-hydroxy-2-propen-Derivat kann in Stufe D ohne Reinigung eingesetzt werden, d.h. indem man einfach das gebildete Tetra-n-butylzinn simultan entfernt.

Stufe E ist eine doppelte Anion-Additionsreaktion zwischen dem Enal III und einem Acetoacetat. Eine solche Additionsreaktion wird bevorzugt durchgeführt unter Verwendung von Natriumhydrid und n-Butyllithium als die Base in Tetrahydrofuran bei einer Temperatur von -78 bis 0°C, vorzugsweise von -30 bis -10°C.

Stufe F ist eine Reduktionsreaktion des Ketocarboxylats der Formel II mittels verschiedener Reduktionsmittel. Diese Reaktion umfaßt die Reduktion von Carbonyl durch beispielsweise Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Zinkborhydrid, Disiamylboran, Diboran, t-Butylaminoboran, Pyridin-Boran-Komplex, Dicyclohexylboran, Thexylboran, 9-Bora-bicyclo[3.3.1]nonan, Diisopinocampheylboran oder Lithium-tri-sek.-butylborhydrid zu dem entsprechenden Dihydroxycarboxylat der Formel I-1.

Diese Reaktion kann in einem Lösungsmittel, ausgewählt unter Kohlenwasserstoffen, halogenierten Kohlenwasserstoffen, C₁₋₄-Alkoholen, Ethern und Lösungsmittelgemischen,

schon davon, bei einer Temperatur von -100 bis 50°C , vorzugsweise von -78 bis 30°C , durchgeführt werden.

Ferner werden gemäß J.Amer.Chem.Soc., 105, 593 (1983), ein Trialkylboran, wie Tri-n-butylboran oder Triethylboran, und Natriumborhydrid bei einer niedrigen Temperatur verwendet. Weiterhin kann, wie in Tetrahedron Letters, 28, 155 (1987), beschrieben, die Erythro-Form mit biologisch überlegenen Aktivitäten vorteilhaft durch Verwendung eines Alkoxydialkylborans, wie Methoxydiethylboran oder Ethoxydiethylboran, und Natriumborhydrid erhalten werden. Diese Reaktion kann unter Verwendung eines Lösungsmittelgemisches aus einem C_{1-4} -Alkohol und Tetrahydrofuran bei einer Temperatur von -80 bis -50°C , vorzugsweise -72 bis -68°C , durchgeführt werden.

Stufe G ist eine Stufe, um den Ester zu hydrolysieren. Die Hydrolyse kann durchgeführt werden unter Verwendung einer äquimolaren Menge einer Base, vorzugsweise Kaliumhydroxid oder Natriumhydroxid, in einem Lösungsmittelgemisch von Wasser und Methanol oder Ethanol bei einer Temperatur von 10 bis 25°C . Die freie Säure, die dabei erhalten wird, kann mit einer geeigneten Base in ein Salz umgewandelt werden.

Stufe H dient der Bildung eines Mevalonolactons durch die Dehydratisierungsreaktion der freien Hydroxysäure I-2. Die Dehydratisierungsreaktion kann in Benzol oder Toluol unter Rückfluß und Entfernung des resultierenden Wassers durchgeführt werden oder durch Zusatz eines geeigneten Dehydratisierungsmittels, wie Molekularsieb.

Ferner kann die Dehydratisierungsreaktion durchgeführt werden in trockenem Methylenchlorid unter Verwendung eines Lacton-bildenden Mittels, wie Carbodiimid, vorzugsweise eines wasserlöslichen Carbodimids, wie N-Cyclohexyl-N'-[2'-(methyilmorpholinium)-ethyl]-carbodiimid-p-toluolsulfonat, bei einer Temperatur von 10 bis 35°C, vorzugsweise 20 bis 25°C.

Stufe J ist eine Reaktion zur Hydrierung der Doppelbindung, welche die Mevalonolacton-Einheit und den Pyrazolopyridin-Ring verbindet. Diese Hydrierungsreaktion kann durchgeführt werden unter Verwendung einer katalytischen Menge von Palladium-auf-Kohlenstoff oder Rhodium-auf-Kohlenstoff in einem Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Acetonitril, bei einer Temperatur von 0 bis 50°C, vorzugsweise 10 bis 25°C.

Stufe K ist eine Reaktion zur Synthese eines α,β -ungesättigten Carbonsäureesters, wobei ein α,β -ungesättigter Carbonsäureester in der trans-Form erhalten werden kann durch eine sog. Horner-Wittig-Reaktion unter Verwendung eines Alkoxy-carbonylmethylphosphonats. Die Umsetzung erfolgt unter Verwendung von Natriumhydrid oder Kalium-t-butoxid als Base in trockenem Tetrahydrofuran bei einer Temperatur von -30 bis 0°C, vorzugsweise -20 bis -15°C.

Stufe L ist eine Reduktionsreaktion des α,β -ungesättigten Carbonsäureesters zu einem Allylalkohol. Diese Reduktionsreaktion kann unter Verwendung verschiedener Metallhydride, vorzugsweise Diisobutylaluminiumhydrid, in einem Lösungsmittel, wie trockenem Tetrahydrofuran oder Toluol, bei einer Temperatur von -10 bis 10°C, vorzugsweise -10 bis 0°C, durchgeführt werden.

Stufe M ist eine Oxidationsreaktion des Allylalkohols zu einem Enal. Diese Oxidationsreaktion kann durchgeführt werden unter Verwendung verschiedener Oxidationsmittel, insbesondere aktiviertem Mangandioxid, in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Aceton, Ethylether oder Ethylacetat, bei einer Temperatur von 0 bis 100°C, vorzugsweise 15 bis 50°C, oder gemäß der Swern-Oxidation unter Verwendung von Oxalylchlorid, Dimethylsulfoxid und einem tertiären Amin, wie Triethylamin.

Stufe N ist eine Reaktion zur Synthese eines α,β -ungesättigten Ketons durch die selektive Oxidation des Dihydroxycarbonsäureesters. Diese Reaktion kann durchgeführt werden unter Verwendung von aktiviertem Mangandioxid in einem Lösungsmittel, wie Ethylether, Tetrahydrofuran, Benzol oder Toluol, bei einer Temperatur von 20 bis 80°C, vorzugsweise 40 bis 80°C.

Stufe P ist eine Hydrolysereaktion eines Esters. Die Hydrolyse kann durchgeführt werden unter verschiedenen sauren oder basischen Bedingungen. Vorzugsweise wird ein Verfahren angewandt, bei dem das Erhitzen oder das Refluxieren unter Verwendung von Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem Lösungsmittelgemisch aus Wasser und Ethylalkohol oder Ethylenglykol erfolgt, ein Verfahren, bei dem das Refluxieren durchgeführt wird unter Verwendung von Natriumethoxid in Ethylalkohol, oder ein Verfahren, bei dem die Hydrolyse unter Verwendung von Trifluoressigsäure bei einer Temperatur von 0 bis 70°C durchgeführt wird.

Stufe S ist eine Reaktion zur Synthese eines Säurechlorids aus der freien Carbonsäure. Die Reaktion kann unter Verwendung von Thionylchlorid oder Oxalylchlorid in

einem Lösungsmittel, wie Benzol, Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid, bei einer Temperatur von 0 bis 80°C durchgeführt werden. Das dabei erhaltene Säurechlorid XIV kann bei der folgenden Stufe ohne Reinigung verwendet werden, d.h. indem man einfach das Lösungsmittel entfernt.

Stufe T ist eine Reduktionsreaktion des Säurechlorids zu einem primären Alkohol. Eine solche Reduktionsreaktion kann unter Verwendung verschiedener Metallhydride in einem Temperatur durchgeführt werden, bei dem die anderen Substituenten nicht beeinflusst werden. Beispielsweise kann die Reduktionsreaktion durchgeführt werden unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid in einem Ether-Lösungsmittel, wie Diethylether, bei einer Temperatur von 0 bis etwa 36°C, unter Verwendung von Natriumborhydrid in einem Ether-Lösungsmittel, wie Dioxan, bei einer Temperatur von 0 bis etwa 100°C, unter Verwendung von Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid in einem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol oder Xylol, bei einer Temperatur von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise von 25 bis 80°C, oder unter Verwendung von Diisobutylaluminiumhydrid in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Toluol oder Methylenchlorid, bei einer Temperatur von -20 bis 20°C, vorzugsweise -10 bis 10°C.

Ferner kann die Verbindung der Formel I-6 aus dem Aldehyd der Formel V durch die Wadsworth-Emmons-Kupplungsreaktion erhalten werden [J.Amer.Chem.Soc., 107, 3731 (1985)]. Die Verbindung kann auch aus dem Enal der Formel III hergestellt werden [Tetrahedron Letters, 26, 2951 (1985)].

Die Stufe AA ist eine Reduktionsreaktion des Ketocarboxylats der Formel I-6 oder XV unter Verwendung verschiedener Reduktionsmittel. Diese Reaktion umfaßt die Reduktion von Carbonyl durch z.B. Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Zinkborhydrid, Disiamylboran, Diboran, t-Butylaminoboran, Pyridin-Boran-Komplex, Dicyclohexylboran, Hexylboran, 9-Bora-bicyclo[3.3.1]nonan, Diisopinocampheylboran oder Lithium-tri-sec.-butylborhydrid, wobei das entsprechende Dihydroxycarboxylat der Formel I-1 oder I-7 erhalten wird.

Diese Reaktion kann in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus Kohlenwasserstoffen, halogenierten Kohlenwasserstoffen, C₁₋₄-Alkoholen, Ethern und Lösungsmittelgemischen derselben, bei einer Temperatur von -100 bis 50°C, vorzugsweise -78 bis 30°C, durchgeführt werden.

Ferner kann man gemäß J.Amer.Chem.Soc., 105, 593 (1983), ein Trialkylboran, wie Tri-n-butylboran oder Triethylboran, und Natriumborhydrid bei einer tiefen Temperatur verwenden. Ferner kann man, wie in Tetrahedron Letters, 28, 155 (1987), beschrieben, die Erythro-Form, welche biologisch überlegene Aktivitäten aufweist, mit Vorteil erhalten unter Verwendung eines Alkoxydialkylborans, wie Methoxydiethylboran oder Ethoxydiethylboran, und Natriumborhydrid. Diese Reaktion kann unter Verwendung eines Lösungsmittelgemisches von einem C₁₋₄-Alkohol und Tetrahydrofuran bei einer Temperatur von -80 bis -50°C, vorzugsweise -72 bis -68°C, durchgeführt werden.

Die Verbindung der Formel XV kann durch kontinuierliche Wittig-Reaktion des Aldehyds der Formel V (WO-84/02131) und nachfolgende doppelte Anion-Kondensationsreaktion

des resultierenden Aldehyds mit einem Acetoacetat auf gleiche Weise wie in Stufe E hergestellt werden.

Die Substituenten R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 des Zwischenproduktmaterials der Formel VI, das in der Reaktion der Stufe BB-1, CC-1 oder DD-1 verwendet wird, und die Substituenten der Verbindung XVIII, XX oder XXII sind die bei Formel I definierten Substituenten mit Ausnahme von Substituenten mit Hydroxyl, Amino oder Monoalkylamino.

Die Stufen BB-1 und BB-2 umfassen die Umsetzung der Verbindung der Formel XVII mit der Verbindung der Formel XVI (worin Hal für Chlor, Brom oder Jod steht) durch Wittig-Reaktion, um die Verbindung der Formel XVIII zu erhalten (Stufe BB-1), gefolgt von einer Hydrolyse der Hydroxyl-Schutzgruppe (R^{26}) der Verbindung XVIII in Gegenwart eines Katalysators, um die Verbindung der Formel I-1 zu erhalten.

Die Phosphoniumverbindung der Formel XVI kann durch Halogenierung der Hydroxylgruppe des Hydroxymethyls in der 5-Stellung des Pyrazolopyridin-Rings der Verbindung der Formel VI nach einem üblichen Verfahren und nachfolgende Umsetzung mit Triphenylphosphin erhalten werden.

Die Reaktionen der Stufen BB-1 und BB-2 kann man gemäß dem Verfahren durchführen, das in Tetrahedron Letters, 25, 2435 (1984), US Patent 4 650 890, EP 0 244 364A, etc. beschrieben wurde.

Die Wittig-Reaktion kann in einem trockenen, inerten Lösungsmittel durchgeführt werden. Als inertes Lösungsmittel kann man einen aliphatischen Kohlenwasserstoff,

Toluol oder ein Lösungsmittel vom Ether-Typ nennen. Bevorzugt ist das Lösungsmittel vom Ether-Typ, wie Diethylether, 1,2-Diethoxyethan, 1,2-Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran.

Die Wittig-Reaktion kann auf herkömmliche Weise durchgeführt werden. Eine starke Base wird einer Lösung der Phosphoniumverbindung der Formel XVI zugesetzt, und zwar in einem Temperaturbereich, in dem die Substituenten der Phosphoniumverbindung nicht beeinflusst werden. Auf diese Weise wird die entsprechende Ylidverbindung gebildet. Dann wird der Aldehyd der Formel XVII der Lösung zugesetzt, um die gewünschte Verbindung zu bilden. Als Beispiele der starken Base seien Natriumhydrid und n-Butyllithium erwähnt. Bevorzugt ist n-Butyllithium.

Die Temperatur nach Zugabe der starken Base beträgt -40 bis 25°C und die Temperatur nach Zugabe des Aldehyds -35 bis 30°C.

Die Hydroxyl-Schutzgruppe (R^{26}) der Verbindung der Formel XVII oder XVIII ist trisubstituiertes Silyl, vorzugsweise Diphenyl-t-butylsilyl, das gewöhnlich als Hydroxyl-Schutzgruppe verwendet wird. Bevorzugt ist eine Schutzgruppe, welche ohne Zersetzung des Esters oder Lactons zersetzt werden kann. Das bei der Entfernung der Schutzgruppe verwendete Lösungsmittel ist ein inertes Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder Methanol. Der bei der Entfernung der Schutzgruppe eingesetzte Katalysator ist ein solcher, wie er gewöhnlich für die Reaktion zur Entfernung von Silyl verwendet wird. Beispielsweise sei ein Gemisch von Essigsäure und Tetra-

butylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran oder Hydrochlorid in Methanol erwähnt.

Die Reaktionstemperatur zur Entfernung der Schutzgruppe beträgt 20 bis 60°C, vorzugsweise 20 bis 30°C.

Falls zum Zeitpunkt der Entfernung der Schutzgruppe andere Hydroxyl-Schutzgruppen als R^{26} vorliegen, können derartige Schutzgruppen unter Bildung von Hydroxylgruppen entfernt werden.

Stufen CC-1 bis CC-3 sind Wittig-Reaktionen von der Verbindung der Formel XVI mit der Verbindung der Formel XIX (Stufe CC-1), gefolgt von einer Hydrolyse des Acetals unter Bildung des Hemiacetals, gefolgt von einer Oxidation des Hemiacetals zur Bildung des Lactons (Stufe CC-2) und nachfolgender Entfernung der Hydroxyl-Schutzgruppe (R^{26}) (Stufe CC-3). Die Hydroxylschutzgruppe (R^{26}) ist wie in den Stufen BB-1 und BB-2 definiert. Die Reaktionsbedingungen für die Stufe CC-1 können die gleichen wie bei der Methode der Stufe BB-1 sein.

Stufe CC-2 umfaßt (1) die Hydrolyse und (2) die Oxidation. Die Hydrolyse kann durchgeführt werden in einem Lösungsmittelgemisch, wie 10% HCl in Tetrahydrofuran oder Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran, vorzugsweise Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran. Die Reaktionstemperatur beträgt 10 bis 100°C, vorzugsweise 20 bis 60°C.

Die Oxidation des durch die Hydrolyse gebildeten Hemiacetals kann unter milden Bedingungen durchgeführt werden. Die Reaktionsbedingungen variieren je nach dem Typ des verwendeten Oxidationsmittels.

Wenn das Oxidationsmittel Pyridiniumchlorchromat ist, beträgt die Reaktionstemperatur 20 bis 30°C und als Lösungsmittel werden halogenierte Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise Methylenchlorid, verwendet.

Die Swern-Oxidation wird durchgeführt unter Verwendung eines Mischungssystems von Oxalylchlorid/Dimethylsulf-oxid/Triethylamin als Oxidationsmittel. Die Reaktionstemperatur beträgt -60 bis bis -40°C, und das verwendete Lösungsmittel ist ein halogenerter Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Methylenchlorid.

Falls das Oxidationsmittel N-Methylmorpholinoxid und Dichlor-tris-[(phenyl)₃P]-ruthenium(II) ist, beträgt die Reaktionstemperatur 0 bis 40°C, vorzugsweise 20 bis 30°C und das Lösungsmittel ist trockenes Dimethylformamid oder Aceton.

Falls das Oxidationsmittel AgCO₃ auf Celite ist, beträgt die Reaktionstemperatur 0° C bis zum Siedepunkt der Reaktionslösung, vorzugsweise höchstens 150°C, und das Lösungsmittel ist Benzol, Toluol, Xylol, etc.

Die Reaktionsbedingung zur Entfernung der Schutzgruppe in Stufe CC-3 kann die gleiche wie bei der Methode von Stufe BB-2 sein.

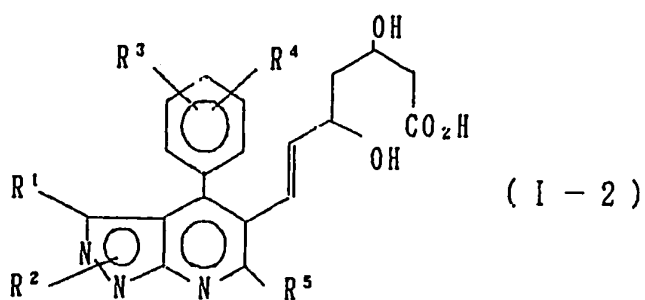
Die Stufen DD-1 und DD-2 sind Wittig-Reaktionen von der Verbindung der Formel XVI mit der Verbindung der Formel XXI (Stufe DD-1), gefolgt von einer Entfernung der Hydroxyl-Schutzgruppe (R²⁶) (Stufe DD-2). Die Hydroxyl-Schutzgruppe (R²⁶) ist wie bei den Stufen BB-1 und BB-2 definiert.

Die Reaktionsbedingungen für die Stufe DD-1 können die gleichen sein wie bei der Methode von Stufe BB-1. Die Reaktionsbedingungen zur Entfernung der Schutzgruppe in Stufe DD-2 können die gleichen wie bei der Methode von Stufe BB-2 sein.

In Tabelle 1 sowie in der folgenden Beschreibung bedeuten i - iso, sec - sekundär, t - tertiär und c - cyclo. Me steht für Methyl, Et für Ethyl, Pr für Propyl, Bu für Butyl, Pent für Pentyl, Hex für Hexyl und Ph für Phenyl.

Als spezielle Beispiele der erfindungsgemäßen Verbindung werden in Tabelle 1 die Verbindungen der Formel I-2 zusammen mit den in den nachfolgenden Beispielen definierten Verbindungen gezeigt. Zusätzlich zu den Verbindungen der Formel I-2, die in Tabelle 1 definiert sind, werden in Tabelle 1 Verbindungen der Formeln I-1, I-3 und I-4 angegeben, bei denen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die gleiche Bedeutung haben wie bei Formel I-2, sowie Verbindungen der Formel I-5, die den Salzen der Verbindung der Formel I-2 entsprechen.

Tabelle 1



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
H	2-Ph	4-F	H	i-Pr
H	1-Me	4-F	H	i-Pr
H	2-Me	4-F	H	i-Pr
H	1-i-Pr	4-F	H	i-Pr
H	1-t-Bu	4-F	H	i-Pr
H	1-(4-Cl-Ph)	4-F	H	i-Pr
H	1-(4-Me-Ph)	4-F	H	i-Pr
H	1-(4-MeO-Ph)	4-F	H	i-Pr
H	1-(4-F-Ph)	4-F	H	i-Pr
H	1-CH ₂ Ph	4-F	H	i-Pr
Me	2-Me	4-F	H	i-Pr
Me	1-Et	4-F	H	i-Pr

Tabelle 1 (Forts.)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Me	1-i-Pr	4-F	H	i-Pr
Me	1-(4-Cl-Ph)	4-F	H	i-Pr
Me	1-(4-Me-Ph)	4-F	H	i-Pr
Me	1-(4-F-Ph)	4-F	H	i-Pr
Me	1-(2'-Pyridyl)	4-F	H	i-Pr
Et	1-Me	4-F	H	i-Pr
Et	1-Et	4-F	H	i-Pr
Et	1-i-Pr	4-F	H	i-Pr
Et	1-Ph	4-F	H	i-Pr
Cyclo-Pr	1-Et	4-F	H	i-Pr
Cyclo-Pr	1-i-Pr	4-F	H	i-Pr
Cyclo-Pr	1-t-Bu	4-F	H	i-Pr
i-Pr	1-Me	4-F	H	i-Pr
i-Pr	2-Me	4-F	H	i-Pr
i-Pr	1-Et	4-F	H	i-Pr
i-Pr	1-i-Pr	4-F	H	i-Pr
i-Pr	1-t-Bu	4-F	H	i-Pr
i-Pr	2-Ph	4-F	H	i-Pr
i-Pr	1-Ph	4-F	H	i-Pr
t-Bu	1-Me	4-F	H	i-Pr

Tabelle 1 (Forts.)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
t-Bu	2-Me	4-F	H	i-Pr
t-Bu	1-Et	4-F	H	i-Pr
t-Bu	1-i-Pr	4-F	H	i-Pr
t-Bu	1-t-Bu	4-F	H	i-Pr
t-Bu	1-Ph	4-F	H	i-Pr
Ph	1-Et	4-F	H	i-Pr
Ph	1-i-Pr	4-F	H	i-Pr
Ph	1-t-Bu	4-F	H	i-Pr
Ph	1-Ph	4-F	H	i-Pr
4-Cℓ-Ph	1-Et	4-F	H	i-Pr
4-Cℓ-Ph	1-Ph	4-F	H	i-Pr
4-Me-Ph	1-Me	4-F	H	i-Pr
4-MeO-Ph	1-Me	4-F	H	i-Pr
H	1-Ph	4-Cℓ	H	i-Pr
H	1-Me	4-Cℓ	H	i-Pr
H	1-Et	4-Cℓ	H	i-Pr
H	1-i-Pr	4-Cℓ	H	i-Pr
H	1-t-Bu	4-Cℓ	H	i-Pr
H	1-Ph	4-Cℓ	H	i-Pr
H	1-(4-Cℓ-Ph)	4-Cℓ	H	i-Pr

Tabelle 1 (Forts.)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
H	1-(4-Me-Ph)	4-Cℓ	H	i-Pr
H	1-(4-MeO-Ph)	4-Cℓ	H	i-Pr
H	1-(4-F-Ph)	4-Cℓ	H	i-Pr
H	1-CH ₂ Ph	4-Cℓ	H	i-Pr
Me	1-Me	4-Cℓ	H	i-Pr
Me	1-Et	4-Cℓ	H	i-Pr
Me	1-i-Pr	4-Cℓ	H	i-Pr
Me	1-(4-Cℓ-Ph)	4-Cℓ	H	i-Pr
Me	1-(4-Me-Ph)	4-Cℓ	H	i-Pr
Me	1-(4-MeO-Ph)	4-Cℓ	H	i-Pr
Me	1-(4-F-Ph)	4-Cℓ	H	i-Pr
Me	1-t-Bu	4-Cℓ	H	i-Pr
Me	1-Ph	4-Cℓ	H	i-Pr
Me	1-CH ₂ Ph	4-Cℓ	H	i-Pr
Me	1-(2'-Pyridyl)	4-Cℓ	H	i-Pr
Et	1-Me	4-Cℓ	H	i-Pr
Et	1-Et	4-Cℓ	H	i-Pr
Et	1-i-Pr	4-Cℓ	H	i-Pr
Et	1-Ph	4-Cℓ	H	i-Pr
Cyclo-Pr	1-Me	4-Cℓ	H	i-Pr

Tabelle 1 (Forts.)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Cyclo-Pr	1-Et	4-Cℓ	H	i-Pr
Cyclo-Pr	1-i-Pr	4-Cℓ	H	i-Pr
Cyclo-Pr	1-t-Bu	4-Cℓ	H	i-Pr
i-Pr	1-Me	4-Cℓ	H	i-Pr
i-Pr	1-Et	4-Cℓ	H	i-Pr
i-Pr	1-i-Pr	4-Cℓ	H	i-Pr
i-Pr	1-t-Bu	4-Cℓ	H	i-Pr
i-Pr	1-Ph	4-Cℓ	H	i-Pr
t-Bu	1-Me	4-Cℓ	H	i-Pr
t-Bu	1-Et	4-Cℓ	H	i-Pr
t-Bu	1-i-Pr	4-Cℓ	H	i-Pr
t-Bu	1-t-Bu	4-Cℓ	H	i-Pr
t-Bu	1-Ph	4-Cℓ	H	i-Pr
Ph	1-Et	4-Cℓ	H	i-Pr
Ph	1-i-Pr	4-Cℓ	H	i-Pr
Ph	1-t-Bu	4-Cℓ	H	i-Pr
Ph	1-Ph	4-Cℓ	H	i-Pr
4-Cℓ-Ph	1-Me	4-Cℓ	H	i-Pr
4-Cℓ-Ph	1-Et	4-Cℓ	H	i-Pr
4-Cℓ-Ph	1-Ph	4-Cℓ	H	i-Pr

Tabelle 1 (Forts.)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
4-Me-Ph	1-Me	4-Cl	H	i-Pr
4-MeO-Ph	1-Me	4-Cl	H	i-Pr
H	1-Ph	H	H	i-Pr
H	1-Me	H	H	i-Pr
H	1-Et	H	H	i-Pr
H	1-i-Pr	H	H	i-Pr
H	1-t-Bu	H	H	i-Pr
H	1-(4-Cl-Ph)	H	H	i-Pr
H	1-(4-Me-Ph)	H	H	i-Pr
H	1-(4-MeO-Ph)	H	H	i-Pr
H	1-(4-F-Ph)	H	H	i-Pr
H	1-CH ₂ Ph	H	H	i-Pr
Me	1-Me	H	H	i-Pr
Me	1-Et	H	H	i-Pr
Me	1-i-Pr	H	H	i-Pr
Me	1-(4-Cl-Ph)	H	H	i-Pr
Me	1-(4-Me-Ph)	H	H	i-Pr
Me	1-(4-MeO-Ph)	H	H	i-Pr
Me	1-(4-F-Ph)	H	H	i-Pr
Me	1-t-Bu	H	H	i-Pr

Tabelle 1. (Forts.)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Me	1-Ph	H	H	i-Pr
Me	1-CH ₂ Ph	H	H	i-Pr
Me	1-(2'-Pyridyl)	H	H	i-Pr
Et	1-Me	H	H	i-Pr
Et	1-Et	H	H	i-Pr
Et	1-i-Pr	H	H	i-Pr
Et	1-Ph	H	H	i-Pr
Cyclo-Pr	1-Me	H	H	i-Pr
Cyclo-Pr	1-Et	H	H	i-Pr
Cyclo-Pr	1-i-Pr	H	H	i-Pr
Cyclo-Pr	1-t-Bu	H	H	i-Pr
i-Pr	1-Me	H	H	i-Pr
i-Pr	1-Et	H	H	i-Pr
i-Pr	1-i-Pr	H	H	i-Pr
i-Pr	1-t-Bu	H	H	i-Pr
i-Pr	1-Ph	H	H	i-Pr
t-Bu	1-Me	H	H	i-Pr
t-Bu	1-Et	H	H	i-Pr
t-Bu	1-i-Pr	H	H	i-Pr
t-Bu	1-t-Bu	H	H	i-Pr

Tabelle 1 (Forts.)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
t-Bu	1-Ph	H	H	i-Pr
Ph	1-Et	H	H	i-Pr
Ph	1-i-Pr	H	H ^c	i-Pr
Ph	1-t-Bu	H	H	i-Pr
Ph	1-Ph	H	H	i-Pr
4-Cℓ-Ph	1-Me	H	H	i-Pr
4-Cℓ-Ph	1-Et	H	H	i-Pr
4-Cℓ-Ph	1-Ph	H	H	i-Pr
4-Me-Ph	1-Me	H	H	i-Pr
4-MeO-Ph	1-Me	H	H	i-Pr
H	1-Ph	4-F	H	c-Pr
H	2-Ph	4-F	H	c-Pr
H	1-Me	4-F	H	c-Pr
H	2-Me	4-F	H	c-Pr
H	1-Et	4-F	H	c-Pr
H	1-i-Pr	4-F	H	c-Pr
H	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr
H	1-(4-Cℓ-Ph)	4-F	H	c-Pr
H	1-(4-Me-Ph)	4-F	H	c-Pr
H	1-(4-MeO-Ph)	4-F	H	c-Pr

Tabelle 1 (Forts.)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
H	1-(4-F-Ph)	4-F	H	c-Pr
H	1-CH ₂ Ph	4-F	H	c-Pr
Me	2-Me	4-F	H	c-Pr
Me	1-Et	4-F	H	c-Pr
Me	1-i-Pr	4-F	H	c-Pr
Me	1-(4-Cl-Ph)	4-F	H	c-Pr
Me	1-(4-Me-Ph)	4-F	H	c-Pr
Me	1-(4-MeO-Ph)	4-F	H	c-Pr
Me	1-(4-F-Ph)	4-F	H	c-Pr
Me	1-Ph	4-F	H	c-Pr
Me	2-Ph	4-F	H	c-Pr
Me	1-CH ₂ Ph	4-F	H	c-Pr
Me	1-(2'-Pyridyl)	4-F	H	c-Pr
Et	1-Me	4-F	H	c-Pr
Et	1-Et	4-F	H	c-Pr
Et	1-i-Pr	4-F	H	c-Pr
Et	1-Ph	4-F	H	c-Pr
Cyclo-Pr	1-Me	4-F	H	c-Pr
Cyclo-Pr	1-Et	4-F	H	c-Pr
Cyclo-Pr	1-i-Pr	4-F	H	c-Pr

Tabelle 1 (Forts.)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Cyclo-Pr	1-Ph	4-F	H	c-Pr
i-Pr	1-Me	4-F	H	c-Pr
i-Pr	2-Me	4-F	H	c-Pr
i-Pr	1-Et	4-F	H	c-Pr
i-Pr	1-i-Pr	4-F	H	c-Pr
i-Pr	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr
i-Pr	2-Ph	4-F	H	c-Pr
i-Pr	1-Ph	4-F	H	c-Pr
t-Bu	1-Me	4-F	H	c-Pr
t-Bu	2-Me	4-F	H	c-Pr
t-Bu	1-Et	4-F	H	c-Pr
t-Bu	1-i-Pr	4-F	H	c-Pr
t-Bu	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr
t-Bu	1-Ph	4-F	H	c-Pr
Ph	1-Et	4-F	H	c-Pr
Ph	1-i-Pr	4-F	H	c-Pr
Ph	1-Ph	4-F	H	c-Pr
4-C ℓ -Ph	1-Me	4-F	H	c-Pr
4-C ℓ -Ph	1-Et	4-F	H	c-Pr
4-C ℓ -Ph	1-Ph	4-F	H	c-Pr

Tabelle 1 (Forts.)

P ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
4-Me-Ph	1-Me	4-F	H	c-Pr
4-MeO-Ph	1-Me	4-F	H	c-Pr
H	1-Ph	4-Cℓ	H	c-Pr
H	1-Me	4-Cℓ	H	c-Pr
H	1-Et	4-Cℓ	H	c-Pr
H	1-i-Pr	4-Cℓ	H	c-Pr
H	1-t-Bu	4-Cℓ	H	c-Pr
H	1-Ph	4-Cℓ	H	c-Pr
H	1-(4-Cℓ-Ph)	4-Cℓ	H	c-Pr
H	1-(4-Me-Ph)	4-Cℓ	H	c-Pr
H	1-(4-MeO-Ph)	4-Cℓ	H	c-Pr
H	1-(4-F-Ph)	4-Cℓ	H	c-Pr
H	1-CH ₂ Ph	4-Cℓ	H	c-Pr
Me	1-Me	4-Cℓ	H	c-Pr
Me	1-Et	4-Cℓ	H	c-Pr
Me	1-i-Pr	4-Cℓ	H	c-Pr
Me	1-(4-Cℓ-Ph)	4-Cℓ	H	c-Pr
Me	1-(4-Me-Ph)	4-Cℓ	H	c-Pr
Me	1-(4-MeO-Ph)	4-Cℓ	H	c-Pr
Me	1-(4-F-Ph)	4-Cℓ	H	c-Pr

Tabelle 1 (Forts.)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Me	1-t-Bu	4-Cℓ	H	c-Pr
Me	1-Ph	4-Cℓ	H	c-Pr
Me	1-CH ₂ Ph	4-Cℓ	H	c-Pr
Me	1-(2'-Pyridyl)	4-Cℓ	H	c-Pr
Et	1-Me	4-Cℓ	H	c-Pr
Et	1-Et	4-Cℓ	H	c-Pr
Et	1-i-Pr	4-Cℓ	H	c-Pr
Et	1-Ph	4-Cℓ	H	c-Pr
Cyclo-Pr	1-Me	4-Cℓ	H	c-Pr
Cyclo-Pr	1-Et	4-Cℓ	H	c-Pr
Cyclo-Pr	1-i-Pr	4-Cℓ	H	c-Pr
Cyclo-Pr	1-t-Bu	4-Cℓ	H	c-Pr
i-Pr	1-Me	4-Cℓ	H	c-Pr
i-Pr	1-Et	4-Cℓ	H	c-Pr
i-Pr	1-i-Pr	4-Cℓ	H	c-Pr
i-Pr	1-t-Bu	4-Cℓ	H	c-Pr
i-Pr	1-Ph	4-Cℓ	H	c-Pr
t-Bu	1-Me	4-Cℓ	H	c-Pr
t-Bu	1-Et	4-Cℓ	H	c-Pr
t-Bu	1-i-Pr	4-Cℓ	H	c-Pr

Tabelle 1 (Forts.)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
t-Bu	1-t-Bu	4-Cℓ	H	c-Pr
t-Bu	1-Ph	4-Cℓ	H	c-Pr
Ph	1-Et	4-Cℓ	H	c-Pr
Ph	1-i-Pr	4-Cℓ	H	c-Pr
Ph	1-t-Bu	4-Cℓ	H	c-Pr
Ph	1-Ph	4-Cℓ	H	c-Pr
4-Cℓ-Ph	1-Me	4-Cℓ	H	c-Pr
4-Cℓ-Ph	1-Et	4-Cℓ	H	c-Pr
4-Cℓ-Ph	1-Ph	4-Cℓ	H	c-Pr
4-Me-Ph	1-Me	4-Cℓ	H	c-Pr
4-MeO-Ph	1-Me	4-Cℓ	H	c-Pr
H	1-Ph	H	H	c-Pr
H	1-Me	H	H	c-Pr
H	1-Et	H	H	c-Pr
H	1-i-Pr	H	H	c-Pr
H	1-t-Bu	H	H	c-Pr
H	1-(4-Cℓ-Ph)	H	H	c-Pr
H	1-(4-Me-Ph)	H	H	c-Pr
H	1-(4-MeO-Ph)	H	H	c-Pr
H	1-(4-F-Ph)	H	H	c-Pr

Tabelle 1 (Forts.)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
H	1-CH ₂ Ph	H	H	c-Pr
Me	1-Me	H	H	c-Pr
Me	1-Et	H	H	c-Pr
Me	1-i-Pr	H	H	c-Pr
Me	1-(4-Cl-Ph)	H	H	c-Pr
Me	1-(4-Me-Ph)	H	H	c-Pr
Me	1-(4-MeO-Ph)	H	H	c-Pr
Me	1-(4-F-Ph)	H	H	c-Pr
Me	1-t-Bu	H	H	c-Pr
Me	1-Ph	H	H	c-Pr
Me	1-CH ₂ Ph	H	H	c-Pr
Me	1-(2'-Pyridyl)	H	H	c-Pr
Et	1-Me	H	H	c-Pr
Et	1-Et	H	H	c-Pr
Et	1-i-Pr	H	H	c-Pr
Et	1-Ph	H	H	c-Pr
Cyclo-Pr	1-Me	H	H	c-Pr
Cyclo-Pr	1-Et	H	H	c-Pr
Cyclo-Pr	1-i-Pr	H	H	c-Pr
Cyclo-Pr	1-t-Bu	H	H	c-Pr

Tabelle 1 (Forts.)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
i-Pr	1-Me	H	H	c-Pr
i-Pr	1-Et	H	H	c-Pr
i-Pr	1-i-Pr	H	H	c-Pr
i-Pr	1-t-Bu	H	H	c-Pr
i-Pr	1-Ph	H	H	c-Pr
t-Bu	1-Me	H	H	c-Pr
t-Bu	1-Et	H	H	c-Pr
t-Bu	1-i-Pr	H	H	c-Pr
t-Bu	1-t-Bu	H	H	c-Pr
t-Bu	1-Ph	H	H	c-Pr
Ph	1-Et	H	H	c-Pr
Ph	1-i-Pr	H	H	c-Pr
Ph	1-t-Bu	H	H	c-Pr
Ph	1-Ph	H	H	c-Pr
4-Cℓ-Ph	1-Me	H	H	c-Pr
4-Cℓ-Ph	1-Et	H	H	c-Pr
4-Cℓ-Ph	1-Ph	H	H	c-Pr
4-Me-Ph	1-Me	H	H	c-Pr
4-MeO-Ph	1-Me	H	H	c-Pr

Ferner können pharmazeutisch akzeptable Salze, wie Natriumsalze oder Kaliumsalze, oder Ester, wie Ethylester oder Methylester, dieser Verbindungen auf die gleiche Weise hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen hohe Hemmwirkung gegen die Cholesterin-Biosynthese, bei der HMG-CoA-Reduktase als geschwindigkeitsbestimmendes Enzym wirkt. Das geht aus den Testergebnissen hervor, die nachfolgend angegeben werden. Die Verbindungen sind somit in der Lage, die Menge des im Blut als Lipoprotein vorliegenden Cholesterins niedrig zu halten oder zu reduzieren. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind somit brauchbar als Heilmittel gegen Hyperlipidämie, Hyperlipoproteinämie und Atherosklerose.

Sie können zu verschiedenen, geeigneten Formulierungen formuliert werden, je nach der Art der Verabreichung. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können verabreicht werden in Form der freien Säuren oder in Form von physiologisch hydrolysierbaren und akzeptablen Estern oder Lactonen oder in Form von pharmazeutisch akzeptablen Salzen.

Die pharmazeutischen Mittel der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise oral verabreicht, und zwar in Form der erfindungsgemäßen Verbindung selbst oder in Form von Pulvern, Granulaten, Tabletten oder Kapseln, die formuliert wurden durch Vermischen der erfindungsgemäßen Verbindung mit einem geeigneten, pharmazeutisch akzeptablen Träger einschließlich einem Bindemittel, wie Hydroxypropylcellulose, Sirup, Gummiarabikum, Gelatine, Sorbit,

Tragantgummi, Polyvinylpyrrolidon oder CMC-Ca, einem Streckmittel, wie Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit, Glycin oder kristallinem Cellulosepulver, einem Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Talkum, Polyethylerglykol oder Silica, und einem Sprengmittel, wie Kartoffelstärke.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind jedoch nicht auf solche für orale Verabreichung beschränkt und können auch für parenterale Verabreichung anwendbar sein. Beispielsweise kann die Zusammensetzung in Form von z.B. einem Suppositorium verabreicht werden, formuliert unter Verwendung von öligem Basismaterial, wie Kakaobutter, Polyethylenglykol, Lanolin oder Fettsäuretriglycerid, einer transdermalen, therapeutischen Basis, formuliert unter Verwendung von flüssigem Paraffin, weißer Vaseline, einem höheren Alkohol, Macrogol-Salbe, hydrophiler Salbe oder Hydrogel-Basismaterial, einer Injektionsformulierung, formuliert unter Verwendung von einem oder mehreren Materialien, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Polyethylenglykol, Hydrogel-Basismaterial, destilliertem Wasser, destilliertem Wasser für Injektionszwecke und einem Streckmittel, wie Lactose oder Maisstärke, oder einer Formulierung für die Verabreichung durch muköse Membranen, wie eine okulare, muköse Membran, eine nasale, muköse Membran und eine orale, muköse Membran.

Ferner kann man die Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit basischen Ionenaustauschharzen kombinieren, die in der Lage sind, Gallensäuren zu bilden, und dennoch nicht durch den gastrointestinalen Trakt absorbiert werden.

Die tägliche Dosis der Verbindung der Formel I beträgt 0,05 bis 500 mg, vorzugsweise 0,5 bis 50 mg, für einen Erwachsenen. Die Verbindung wird 1 bis 3 Mal pro Tag verabreicht. Die Dosis kann selbstverständlich variieren in Abhängigkeit von dem Alter, dem Gewicht oder dem Krankheitszustand des Patienten.

Die Verbindungen der Formeln II bis VII sind neu und stellen wichtige Zwischenprodukte für die Herstellung der Verbindungen der Formel I dar. Folglich bezieht sich die vorliegende Erfindung auch auf die Verbindungen der Formeln II bis VII sowie auf die Verfahren zu ihrer Herstellung.

Ausführungsbeispiel:

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Testbeispielen für die pharmakologischen Aktivitäten der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, anhand von Präparationsbeispielen und Formulierungsbeispielen näher erläutert. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß die vorliegende Erfindung durch diese speziellen Beispiele nicht beschränkt wird.

Pharmakologische Testbeispiele

Test A: Inhibierung von Cholesterin-Biosynthese aus Acetat in vitro

Eine Enzymlösung wird hergestellt aus der Leber von männlichen Wistar-Ratten, die zur Sammlung von Galle mit einer Kanüle versehen sind und Galle über einen Zeitraum von 24 Stunden abgeben. Die Leber wird im Halbdunkel herausgeschnitten und Mikrosom und Überstandfraktion, die mit 40- bis 80%iger Ammoniumsulfatlösung gefällt werden

kann (sup-Fraktion), werden aus Leberhomogenat hergestellt gemäß der modifizierten Methode von Knauss et al.; M.Kuroda et al., Biochim. Biophys.Acta, 489, 119 (1977). Für den Assay der Cholesterin-Biosynthese wird Mikrosom (0,1 mg Protein) und sup-Fraktion (1,0 mg Protein) 2 h bei 37°C in 200 µl der Reaktionsmischung, enthaltend ATP; 1 mM, Glutathion; 6 mM, Glucose-1-phosphat; 10 mM, NAD; 0,25 mM, NADP; 0,25 mM, CoA; 0,04 mM und 0,2 mM [2-¹⁴C]-Natriumacetat (0,2 µCi) mit 4 µl der Testverbindungslösung, aufgelöst in Wasser oder Dimethylsulfoxid, inkubiert. Um die Reaktion zu stoppen und eine Verseifung herbeizuführen, wird 1 ml 15%ige EtOH-KOH dem Reaktionssystem zugesetzt und 1 h bei 75°C erhitzt. Nicht-verseifbare Lipide werden mit Petrolether extrahiert und die einverleibte ¹⁴C-Radioaktivität wird gezählt. Die Hemmaktivität der Verbindungen wird als IC50 angegeben.

Test B: Hemmung der Cholesterin-Biosynthese in Kulturzellen

Hep G2-Zellen aus der über 5. Passage werden auf 12 Brunnenplatten (well plates) ausgesät und mit Dulbecco's modifiziertem Eagle(DME)-Medium, enthaltend 10% fetales Rinderserum (FBS) bei 37°C, 5% CO₂, inkubiert, bis die Zellen während etwa 7 Tagen konfluieren. Die Zellen werden dem DME-Medium, enthaltend 5% Lipoprotein-Defizientserum (LpDS), hergestellt durch die Ultrazentrifugiermethode, während mehr als 24 h ausgesetzt. Vor dem Assay wird das Medium geändert auf 0,5 ml frisches 5%iges LpDS, enthaltend DME, und 10 µl der Testverbindungslösung, aufgelöst in Wasser oder DMSO, werden zugesetzt. 0,2 µCi von [2-¹⁴C]-Natriumacetat (20 µl) werden zum

Zeitpunkt 0 Stunden (B-1) oder 4 Stunden (B-2) nach Zugabe der Verbindungen zugesetzt. Nach weiteren 4 h Inkubation mit [2- ^{14}C]-Natriumacetat wird das Medium entfernt und die Zellen werden mit phosphatgepufferter Salzlösung (PBS), gekühlt auf 4°C , gewaschen. Die Zellen werden mit einem Gummischaber zusammengekratzt und in Rohren mit PBS gesammelt und mit 0,2 ml 0,5N KOH bei 37°C verdaut. Aliquote des Verdauungsprodukts werden für die Proteinanalyse verwendet und der Rest wird mit 1 ml 15% EtOH-KOH 1 h bei 75°C verseift. Nicht-verseifbare Lipide werden mit Petrolether extrahiert und die ^{14}C -Radioaktivität wird gezählt. Die Zählungen wurden durch Zellprotein überprüft und mit DPM/mg Protein angezeigt. Die Hemmwirkung der Verbindungen wird als IC50 angegeben.

Test C: Hemmung der Cholesterin-Biosynthese in vivo

Männliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht von etwa 150 g werden mit normalem Purina-Futter und Wasser ad libitum gefüttert und einem 12 h Licht/12 h Dunkelheit-Beleuchtungsmuster (14 Uhr bis 2 Uhr dunkel) ausgesetzt, bevor sie für den in vivo-Test zur Bestimmung der Cholesterin-Biosynthesehemmung verwendet werden. Die Tiere werden in Gruppen aufgeteilt, bestehend aus 5 Tatten, und zwar so, daß ein durchschnittliches, mittleres Körpergewicht in jeder Gruppe vorliegt. Testverbindungen mit Dosismengen von 0,02 bis 0,2 mg/kg Körpergewicht (0,4 ml/100 g Körpergewicht) werden in Wasser aufgelöst oder in 0,5% Methylcellulose suspendiert und 2 bis 3 h vor der Mitte der Dunkelperiode (20 Uhr) oral verabreicht, d.h. während die Cholesterin-Biosynthese bei Ratten ein Maximum erreicht. Zur Kontrolle wird Rat-

ten lediglich Wasser oder Vehikel oral verabreicht. Zum Zeitpunkt 90 min nach der Probenverabreichung wird den Ratten intraperitoneal 10 μ Ci [2- 14 C]-Natriumacetat in einem Volumen von 0,2 ml/Ratte injiziert. 2 h später werden Blutproben entnommen und das Serum wird sofort abgetrennt. Die Gesamtlipide werden gemäß der Methode von Folch et al. extrahiert und mit EtOH-KOH verseift. Nicht-verseifbare Lipide werden mit Petrolether extrahiert und die Radioaktivität, die den nicht-verseifbaren Lipiden einverleibt wurde, wird gezählt.

Die Hemmaktivität wird angegeben als Prozent Abnahme der Zählungen in den Testgruppen (DPM/2 ml Serum/2 h) gegenüber derjenigen in der Kontrollgruppe.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen wird die Hemmwirkung auf die Cholesterin-Biosynthese, bei der HMG-CoA-Reduktase als geschwindigkeitsbestimmendes Enzym dient, mit den obigen Tests A und B gemessen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 2, 2-2, 3, 3-2 und 3-3 angegeben. Ferner werden die Ergebnisse der Bestimmungen, die bei Test C erhalten wurden, gezeigt.

Tabelle 2 Hemmwirkung der Bezugsverbindung im Test A

<u>Bezugsverbindung</u>	<u>IC₅₀ (molare Konzentration)</u>
CS-514	$1,1 \times 10^{-8}$

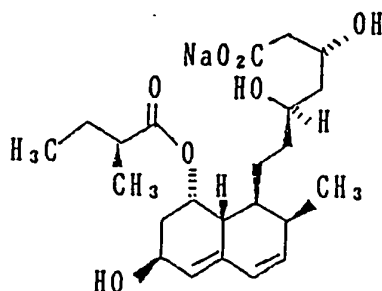
In Tabelle 2-2 sind die relativen Aktivitäten angegeben, bezogen auf die Aktivitäten von CS-514 im Test A, die als 1 bewertet werden.

Tabelle 2-2: Relative Aktivitäten im Test A

<u>Erfindungsgemäße Verbindung</u>	<u>Relative Aktivitäten</u>
I-5-1	9,6
I-5-2	3,1
I-5-4	3,0
I-5-5	11,8
I-5-6	7,5
I-5-9	5,8
I-5-13	5,1
I-5-14	7,9

Strukturen der Referenzverbindungen:

(1) CS-514

Tabelle 3: Hemmwirkung im Test B-1

<u>Referenzverbindung</u>	<u>IC50 (molare Konzentration)</u>
CS-514	$1,1 \times 10^{-6}$

In Tabelle 3-2 sind die relativen Aktivitäten gezeigt, bezogen auf die Aktivitäten von CS-514 im Test B-1, die als 1 bewertet werden.

Tabelle 3-2 Relative Aktivitäten im Test B-1

<u>Erfindungsgem. Verbind.</u>	<u>Relative Aktivitäten</u>
I-1-5	204
I-1-6	59
I-1-9	103
I-1-12	29

Tabelle 3-2 (Forts.)

I-5-13	149
I-5-1	15
I-5-2	0,8
I-5-4	5,5
I-5-7	31
I-5-8	39
I-5-10	17
I-5-14	14,1
I-5-15	10,6
II-11	187

Ferner werden die bei Test B-1 ermittelten Hemmaktivitäten der erfindungsgemäßen Verbindungen bei einer Konzentration von $1,0 \times 10^{-7}$ Mol/l in Tabelle 3-3 gezeigt.

Tabelle 3-3: Hemmaktivitäten der erfindungsgemäßen Verbindung bei einer Konzentration von $1,0 \times 10^{-7}$ Mol/l in Test B-1

<u>Erfindungsgem. Verbind.</u>	<u>Relative Aktivitäten</u>
I-5-3	36,3
I-5-5	78,2
I-5-6	53,3
I-5-9	55,3
I-5-11	58,8
I-5-12	47,3
I-5-13	55,5
I-5-16	49,0
I-5-17	36,0

Ergebnisse der Bestimmung der Hemmaktivitäten im Test C

Die prozentuale Abnahme der Zählungen nach der oralen Verabreichung von 0,2 mg/kg der Verbindung I-5-4, I-5-5 und I-5-7 beträgt 53%, 49% bzw. 52%, bezogen auf den

gemessenen Wert der Kontrölgruppe. Die prozentuale Abnahme der Zählungen nach der oralen Verabreichung von 0,2 mg/kg CS-514 beträgt unter den gleichen Bedingungen 39%.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen gegenüber der Bezugsverbindung CS-514 bei den Tests A, B und C überlegene Aktivitäten auf.

Test D: Akute Toxizität

Eine 0,5% CMC-Suspension einer Testverbindung wird männlichen ICR-Mäusen (Gruppe von 3 Mäusen) oral verabreicht. Die akute Toxizität wird bestimmt auf der Grundlage der Mortalität nach 7 Tagen. Mit den Verbindungen I-5-1, I-5-2, I-5-4, I-5-7, I-5-10, I-5-11, I-5-12, I-5-14 und I-5-15 der vorliegenden Erfindung ist die Mortalität 0%, selbst wenn die Verbindungen jeweils in einer Menge von 1000 mg/kg oral verabreicht werden.

Beispiel 1

Ethyl-(e)-7-[4'-(4"-fluorphenyl)-1',3'-dimethyl-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoat (Verbindung I-1-1)

Diese Verbindung wird durch eine Synthese hergestellt, umfassend die folgenden Reaktionsstufen Beispiel 1-a bis Beispiel 1-g.

Beispiel 1-a

Ethyl-4-(4'-fluorphenyl)-1,3-dimethyl-6-(1'-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl-carboxylat (Verbindung VII-1)

Synthese der Dihydro-Verbindung

2,22 g (0,02 Mol) 5-Amino-1,3-dimethylpyrazol und 5,3 g (0,02 Mol) Ethyl-2-(4'-fluorbenzyliden)-4-methyl-3-oxopentanoat werden miteinander vermischt und 1 h bei etwa 130°C erhitzt. Substanzen mit einem niedrigen Siedepunkt werden unter vermindertem Druck mittels eines Rotationsverdampfers abdestilliert. Dann wird das Reaktionsgemisch in Chloroform aufgelöst, mit einer Natriumcarbonat-wäßriger Lösung und mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Chloroform wird abgedampft und das verbleibende Öl wird durch Silicagel-Säulenchromatographie gereinigt; man erhält Dihydropyrazolo[3,4-b]pyridin (XI-1).

PNMR (CDCl₃)δppm:

0.81(d, J=7Jz, 3H), 1.0-1.3(m, 6H), 1.97(s, 3H),
2.64(m, 1H), 3.44(d, J=3Hz, 1H), 3.81(s, 3H),
4.06(q, J=7Hz, 2H), 4.48(d, J=3Hz, 1H), 6.84(m, 4H)

Oxidationsmethode 1

7,54 g der in der obigen-Stufe erhaltenen Dihydroverbindung werden in 15 ml Eisessigsäure aufgelöst und mit 2,2 g Chromsäureanhydrid versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur (15 bis 20°C) gerührt. Nachdem das Verschwinden der Ausgangsmaterialien durch Dünnschichtchromatographie festgestellt wurde, werden 100 ml Wasser zugesetzt. Das Gemisch wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform schicht wird mit einer gesättigten, wäßrigen Natriumcarbonatlösung und mit Wasser geschüttelt und anschließend über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet.

Das Chloroform wird abdestilliert. Das verbleibende Öl wird durch Silicagel-Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: 1% Methanol/Chloroform); man erhält die angestrebte Verbindung als weiße Kristalle. Fp. 60 bis 64°C; Ausbeute 52% (bezogen auf Aminopyrazol).

Oxidationsmethode 2

1 g der in der obigen Stufe erhaltenen Dihydroverbindung wird in Aceton aufgelöst, das eine geringe Menge Ethanol enthält. Kaliumpermanganat (das 1,5Molfache) wird zugesetzt. Das Gemisch wird einen Tag bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem man durch Dünnschichtchromatographie das vollständige Verschwinden der nichtumgesetzten Dihydroverbindung festgestellt hat, wird Mangandioxid durch Filtration entfernt. Das Filtrat wird konzentriert und das zurückbleibende Öl wird auf gleiche Weise wie bei Oxidationsmethode 1 behandelt, wobei man die angestrebte Verbindung erhält.

Ausbeute 60% (bezogen auf Aminopyrazol).

Beispiel 1-b

4-(4'-Fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-1,3-dimethyl-6-(1'-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Verbindung VI-1)

5,0 g (0,014 Mol) Verbindung VII-1 werden in trockenem Toluol unter einer Stickstoffatmosphäre aufgelöst und in einem Eisbad auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Lösung gibt man tropfenweise 35 ml einer 16 gew.%igen Diisobutylaluminiumhydrid-Toluol-Lösung und rührt die Mischung 2 h bei 0°C. Nachdem durch Dünnschichtchromatographie das vollständige Verschwinden der Verbindung VII-1 festgestellt wurde, wird eine gesättigte, wäßrige Ammoniumchloridlösung bei 0°C zugesetzt, um die Reak-

tion zu beenden. Man versetzt das Reaktionsgemisch mit Diethylether und trennt die organische Schicht ab. Die gelierte Substanz wird durch Zugabe einer wäßrigen Natriumhydroxidlösung aufgelöst und erneut mit Ethylether extrahiert. Die Ethylether-Extrakte werden vereinigt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Der Extrakt wird durch Filtration abgetrennt und das Lösungsmittel abdestilliert; man erhält 3,9 g hellgelbe, angestrebte Verbindung.

Ausbeute: 88%; Fp. 174 bis 175°C.

Beispiel 1-c

[4-(4'-Fluorphenyl)-1,3-dimethyl-6-(1'-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl]-carboxaldehyd (Verb.V-1)

4,2 g (19mMol) Pyridiniumchlorchromat, 0,69 g wasserfreies Natriumacetat und 3,8 g (12 mMol) Verbindung VI-1 werden bei Raumtemperatur in 50 ml trockenem Dichlormethan suspendiert. Die Reaktionslösung wird 1 h gerührt und dann mit 100 ml Diethylether versetzt. Das Gemisch wird gründlich gerührt. Die Reaktionsmischung wird einer Saugfiltration durch eine Celite-Schicht unterworfen und der Extrakt wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird der Silicagel-Säulenchromatographie unterzogen (Elutionsmittel: Chloroform); man erhält 2,9 g (Ausbeute 78%) angestrebte Verbindung als hellgelbe Substanz; Fp. 144 bis 146°C.

Beispiele 1-d und 1-e

(E)-3-[4'-(4"-Fluorphenyl)-1',3'-dimethyl-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-propenaldehyd (Verbindung III-1)

Beispiel 1-d

Man löst 14,5 g (40 mMol) cis-1-Ethoxy-2-(tri-n-butylstannyl)-ethylen in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran und kühlt die Lösung unter einer Stickstoffatmosphäre auf -78°C . 26 ml (40 mMol) einer 15 gew.%igen n-Butyllithium-n-Hexan-Lösung werden zu dieser Lösung zugetropft. Die Mischung wird 20 min gerührt und dann tropfenweise mit einer Lösung von 2,5 g (8 mMol) Verbindung V-1, gelöst in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran, versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei -78°C gerührt und dann mit 26 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt, um die Reaktion zu beenden. Die organische Schicht wird mit Diethylether extrahiert. Der Etherextrakt wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird einer Flüssigkeitsstrennung zwischen n-Hexan und Acetonitril unterzogen. Die Acetonitril-Schicht wird unter vermindertem Druck destilliert; man erhält im wesentlichen reine Verbindung IV-1.

Beispiel 1-e

Man löst die in Beispiel 1-d erhaltene Verbindung IV-1 in 70 ml Tetrahydrofuran und gibt dazu 20 ml Wasser und 3 g p-Toluolsulfonsäure. Die Mischung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird sorgfältig mit wäßriger Natriumhydroxidlösung neutralisiert. Dann gibt man Diethylether zu und führt die Extraktion eine Zeitlang fort. Der Extrakt wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmit-

tel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird der Silicagel-Säulenchromatographie unterworfen (Elutionsmittel/ Ethylacetat/n-Hexan = 1/9, Vol/Vol); man erhält die angestrebte Verbindung als gelbe Substanz; Menge 2,2 g (Ausbeute 79%), Fp. 133 bis 134°C.

Beispiel 1-f

Ethyl-(E)-7-[4'-(4"-fluorphenyl)-1',3'-dimethyl-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-5-hydroxy-3-oxohepto-6-enoat (Verbindung II-1)

1,25 g 60%iges Natriumhydrid werden mit trockenem Petrol-ether gewaschen, unter einem Stickstoffstrom getrocknet und dann in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran suspendiert. Die Suspension wird unter einer Stickstoffatmosphäre auf -15°C abgekühlt und tropfenweise mit 3,9 ml (30 mMol) Ethylacetoacetat versetzt. Die Mischung wird 15 min gerührt. Anschließend tropft man 20 ml (30 mMol) 15 gew.-%ige n-Butyllithium-n-Hexan-Lösung zu und rührt das Gemisch 30 min. Ferner gibt man eine Lösung von 2,1 g (6,1 mMol) Verbindung III-1, gelöst in trockenem Tetrahydrofuran, zu und rührt die Mischung 1 h. 10 ml einer gesättigten, wäßrigen Ammoniumchloridlösung werden bei -15°C zu dem Reaktionsgemisch gegeben und die Mischung wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die Etherlösung wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird der Silicagel-Säulenchromatographie unterworfen (Elutionsmittel: Ethylacetat/Chloroform = 1/9, Vol/Vol); man erhält 2,5 g (Ausbeute 89%) der angestrebten Verbindung als weiße Substanz; Fp. 95 bis 98°C.

Beispiel 1-gReduktionsmethode 1

Ethyl- (E)-7-[4'-(4"-fluorphenyl)-1',3'-dimethyl-6'-(1")-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat (Verbindung I-1-1)

Man löst 2,32 g (4,96 mMol) Verbindung II-1 in 20 ml Ethanol unter einer Stickstoffatmosphäre und kühlt die Mischung auf 0°C. Dann gibt man 740 mg (20 mMol) Natriumborhydrid zu und rührt die Mischung 1 h. Die Mischung wird sorgfältig durch Zugabe einer 10%igen wäßrigen Chlorwasserstoffsäurelösung neutralisiert und dann dreimal mit Diethylether extrahiert. Die Diethylether-Lösung wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird durch Silica-gel-Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Ethanol/Chloroform = 3/97, Vol/Vol); man erhält das reine, angestrebte Produkt als farblose, viskose, ölige Substanz in einer Menge von 1,81 g (Ausbeute 78%).

NMR (δppm in CDCl₃)

1.28(t, J=8Hz, 3H), 1.32(d, J=8Hz, 6H), 1.4-1.8(m, 1H),
1.92(s, 3H), 2.2-2.6(m, 3H), 2.9-3.8(m, 2H),
3.42(Heptalet, J=8Hz, 1H), 4.06(s, 3H), 4.1-4.6(m, 4H),
5.1-5.5(m, 1H), 6.4-6.7(m, 1H), 6.9-7.3(m, 4H)

Reduktionsmethode 2

Ethyl-(E)-7-[6'-cyclopropyl)-4'-(4"-fluorphenyl)-1'-methyl-3'-phenylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat (Verbindung I-1-14)

200 ml einer Diethylether-Lösung von etwa 0,15 Mol/l Zinkborhydrid werden unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt, während die Lösung bei -70°C gekühlt wird. Eine Lösung von 3,75 g ($7,12 \times 10^{-3}$ Mol) Verbindung II-14, gelöst in 40 ml trockenem Diethylether, wird allmählich entlang der Reaktorwand zugesetzt. Die Reaktionslösung wird weitere 6 h bei -70°C gerührt. Nachdem durch Dünnschichtchromatographie die wesentliche Entfernung des Ausgangsmaterial festgestellt wurde, gibt man zur Beendigung der Reaktion 40 ml Methanol und dann 100 ml Wasser zu. Zur Einstellung des pH-Wertes auf 4 versetzt man die Reaktionslösung mit Diethylether und verdünnter Essigsäure und extrahiert das Produkt mit Diethylether.

Die Diethyletherschicht wird bis zur Neutralität mit Wasser gewaschen und ferner mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die Diethyletherschicht wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel mittels eines Verdampfers eingedampft. Der Rückstand wird der Silicagel-Säulenchromatographie unterzogen (Elutionsmittel: Benzol/Ethylacetat); man erhält 3,09 g (82,0%) der angestrebten Verbindung als hellgelbes Pulver.

Beispiel 2

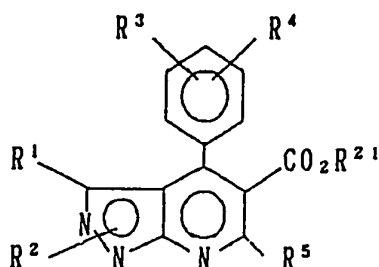
Natrium-(E)-7-[4'-(4"-fluorphenyl)-1',3'-dimethyl-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat (Verbindung I-5-1)

Man löst 200 mg (0,43 mMol) Verbindung I-1-1 in 2 ml Ethanol und gibt tropfenweise 0,85 ml einer 0,5N wäßrigen Natriumhydroxidlösung zu. Die Mischung wird 1 h bei

Raumtemperatur gerührt. Anschließend destilliert man Ethanol unter vermindertem Druck ab, gibt 2 ml Wasser zu und extrahiert mit Diethylether. Die wäßrige Schicht wird gefriergetrocknet; man erhält 180 mg (Ausbeute 91%) hygroskopisches, hellgelbes Pulver; Fp. 258 bis 264°C (Zers.).

Auf gleiche Weise wie in Beispiel 1-a werden die Verbindungen VII-2 bis VII-18 hergestellt. Die physikalischen Eigenschaften der dabei erhaltenen Verbindungen sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Tabelle 4



Verbind.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ²¹	Fp. (°C)
VII - 2	Me	1-Ph	4-F	H	i-Pr	Et	84-89
VII - 3	Me	2-Ph	4-F	H	i-Pr	Et	90-94
VII - 4	Ph	1-Me	4-F	H	i-Pr	Et	Öl
VII - 5	Me	1-Me	4-F	H	c-Pr	Me	121-123
VII - 6	H	1-Ph	4-F	H	i-Pr	Et	96-98
VII - 7	Me	1-t-Bu	4-F	H	i-Pr	Et	88-91
VII - 8	H	1-Et	4-F	H	i-Pr	Et	Öl
VII - 9	c-Pr	1-Me	4-F	H	i-Pr	Et	105-107
VII - 10	Me	1-Ph -CH ₂	4-F	H	i-Pr	Et	84-86
VII - 11	4- C ₂ -Ph	1-Me	4-F	H	i-Pr	Et	138-141
VII - 12	c-Pr	1-Ph	4-F	H	i-Pr	Et	156-158

Tabelle 4 (Forts.)

VII-13	Me	1-(4-MeO-Ph)	4-F	H	i-Pr Et	116-118
VII-14	Ph	1-Me	4-F	H	c-Pr Me	141-143
VII-15	Me	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr Me	147-148
VII-16	c-Pr	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr Me	115-120
VII-17	Ph	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr Me	182-185
VII-18	Me	1-(2-Pyridyl)	4-F	H	c-Pr Me	120-125

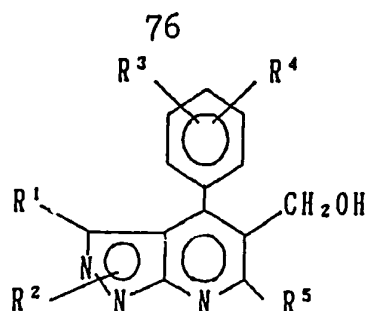
PNMR der Verbind. VII-4 (CDCl₃) δ ppm:

0.96(t, J=8Hz, 3H), 1.42(d, J=7Hz, 6H),
 3.27(Heptalet, J=7Hz, 1H), 4.02(q, J=8Hz, 2H), 4.18(s, 3H),
 6.6-7.3(m, 9H)

PNMR der Verbind. VII-8 (CDCl₃) δ ppm:

1.07(t, J=8Hz, 3H), 1.42(d, J=7Hz, 6H), 1.59(t, J=8Hz, 3H),
 3.41(Heptalet, J=7Hz, 1H), 4.20(q, J=8Hz, 2H),
 4.70(q, J=8Hz, 2H), 7.1-8.0(m, 5H)

Auf gleiche Weise wie in Beispiel 1-b werden die Verbindungen VI-2 bis VI-17 hergestellt. Die physikalischen Eigenschaften der dabei erhaltenen Verbindungen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

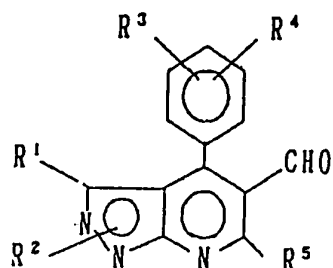
Tabelle 5

Verbind.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Fp. (°C)
VI - 2	Me	1-Ph	4-F	H	i-Pr	139-141
VI - 3	Me	2-Ph	4-F	H	i-Pr	142-144
VI - 4	Ph	1-Me	4-F	H	i-Pr	237-239
VI - 5	Me	1-Me	4-F	H	c-Pr	168-170
VI - 6	H	1-Ph	4-F	H	i-Pr	189-192
VI - 7	Me	1-t-Bu	4-F	H	i-Pr	150-152
VI - 8	H	1-Et	4-F	H	i-Pr	149-148
VI - 9	c-Pr	1-Me	4-F	H	i-Pr	224-226
VI - 10	Me	1-Ph -CH ₂	4-F	H	i-Pr	162-164
VI - 11	4- C ₆ H ₄ -Ph	1-Me	4-F	H	i-Pr	216-218
VI - 12	c-Pr	1-Ph	4-F	H	i-Pr	196-198
VI - 13	Me	1-(4-MeO-Ph)	4-F	H	i-Pr	155-157
VI - 14	Ph	1-Me	4-F	H	c-Pr	214-215
VI - 15	Me	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr	135-139
VI - 16	c-Pr	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr	105-115
VI - 17	Ph	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr	204-208

Auf gleiche Weise wie in Beispiel 1-c werden die Verbindungen V-2 bis V-18 hergestellt. Die physikalischen

Eigenschaften der dabei erhaltenen Verbindungen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

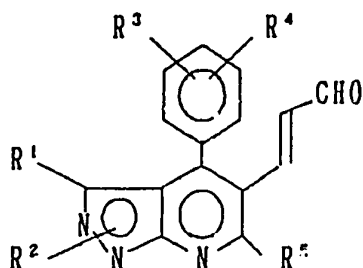
Tabelle 6



Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Fp. (°C)
V - 2	Me	1-Ph	4-F	H	i-Pr	110-111
V - 3	Me	2-Ph	4-F	H	i-Pr	118-120
V - 4	Ph	1-Me	4-F	H	i-Pr	163-164
V - 5	Me	1-Me	4-F	H	c-Pr	149-151
V - 6	H	1-Ph	4-F	H	i-Pr	139-142
V - 7	Me	1-t-Bu	4-F	H	i-Pr	104-106
V - 8	H	1-Et	4-F	H	i-Pr	77-80
V - 9	c-Pr	1-Me	4-F	H	i-Pr	99-101
V - 10	Me	1-Ph -CH ₂	4-F	H	i-Pr	110-112
V - 11	4-C 2-Ph	1-Me	4-F	H	i-Pr	164-167
V - 12	c-Pr	1-Ph	4-F	H	i-Pr	150-152
V - 13	Me	1-(4-MeO-Ph)	4-F	H	i-Pr	130-132
V - 14	Ph	1-Me	4-F	H	c-Pr	168-171
V - 15	Me	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr	94-96
V - 16	c-Pr	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr	122-125
V - 17	Ph	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr	170-172
V - 18	Me	1-(2-Pyridyl)	4-F	H	c-Pr	180-200

Auf gleiche Weise wie in den Beispielen I-d und I-e werden die Verbindungen III-2 bis III-18 hergestellt. Die physikalischen Eigenschaften der dabei erhaltenen Verbindungen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

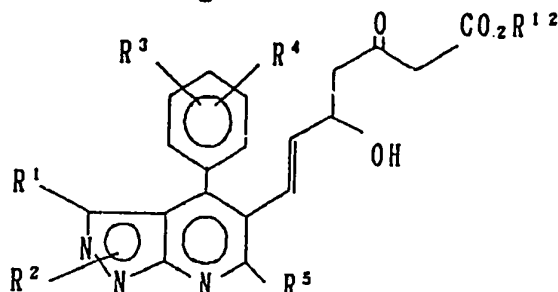
Tabelle 7



Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Fp. (°C)
III - 2	Me	1-Ph	4-F	H	i-Pr	158-161
III - 3	Me	2-Ph	4-F	H	i-Pr	176-177.5
III - 4	Ph	1-Me	4-F	H	i-Pr	148-150
III - 5	Me	1-Me	4-F	H	c-Pr	135-137
III - 6	H	1-Ph	4-F	H	i-Pr	174-176
III - 7	Me	1-t-Bu	4-F	H	i-Pr	170-172
III - 8	H	1-Et	4-F	H	i-Pr	130-133
III - 9	c-Pr	1-Me	4-F	H	i-Pr	127-129
III - 10	Me	1-Ph -CH ₂	4-F	H	i-Pr	147-150
III - 11	4- C ₂ -Ph	1-Me	4-F	H	i-Pr	88-90
III - 12	c-Pr	1-Ph	4-F	H	i-Pr	178-180
III - 13	Me	1-(4- MeO-Ph)	4-F	H	i-Pr	147-150
III - 14	Ph	1-Me	4-F	H	c-Pr	<40
III - 15	Me	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr	186-190
III - 16	c-Pr	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr	192-195
III - 17	Ph	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr	148-150
III - 18	Me	1-(2- Pyridyl)	4-F	H	c-Pr	175-185

Auf gleiche Weise wie in Beispiel 1-f werden die Verbindungen II-2 bis II-18 hergestellt. Die physikalischen Eigenschaften der dabei erhaltenen Verbindungen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 8



Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹²	Fp. (°C)
II - 2	Me	1-Ph	4-F	H	i-Pr	Et	93-95
II - 3	Me	2-Ph	4-F	H	i-Pr	Et	87-94
II - 4	Ph	1-Me	4-F	H	i-Pr	Et	Öl
II - 5	Me	1-Me	4-F	H	c-Pr	Et	Öl
II - 6	H	1-Ph	4-F	H	i-Pr	Et	101-104
II - 7	Me	1-t-Bu	4-F	H	i-Pr	Et	66-69
II - 8	H	1-Et	4-F	H	i-Pr	Et	91-94
II - 9	c-Pr	1-Me	4-F	H	i-Pr	Et	68-72
II - 10	Me	1-Ph -CH ₂	4-F	H	i-Pr	Et	Öl
II - 11	4- Cl-Ph	1-Me	4-F	H	i-Pr	Et	129-132
II - 12	c-Pr	1-Ph	4-F	H	i-Pr	Et	132-135
II - 13	Me	1-(4- MeO-Ph)	4-F	H	i-Pr	Et	131-133
II - 14	Ph	1-Me	4-F	H	c-Pr	Et	Öl
II - 15	Me	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr	Et	Öl
II - 16	c-Pr	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr	Et	103-107
II - 17	Ph	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr	Et	Öl
II - 18	Me	1-(2- Pyridyl)	4-F	H	c-Pr	Et	45-50

PNMR der Verbind. II-4 (CDCl_3) δppm :

1.24(t, J=9Hz, 3H), 1.32(d, J=8Hz, 6H), 2.1-2.5(m, 2H),
2.6-2.9(m, 1H), 3.2-3.7(m, 3H), 3.9-4.7(m, 3H),
4.11(s, 3H), 4.9-5.4(m, 1H), 6.3-7.2(m, 10H)

PNMR der Verbind. II-5 (CDCl_3) δppm :

0.8-1.5(m, 4H), 1.27(t, J=7Hz, 3H),
1.89(s, 3H), 2.1-2.4(m, 1H),
2.51(d, J=6Hz, 2H), 2.6-3.1(m, 1H),
3.40(s, 2H), 3.94(s, 3H), 4.17(q, J=7Hz, 2H),
4.4-4.8(m, 1H), 5.3-5.7(m, 1H),
6.4-6.8(m, 1H), 7.0-7.4(m, 4H)

PNMR der Verbind. II-10 (CDCl_3) δppm :

1.26(t, J=7Hz, 3H), 1.33(d, J=7Hz, 6H), 1.92(s, 3H),
2.2-2.6(m, 1H), 2.45(d, J=6Hz, 2H), 3.41(s, 2H),
3.43(Heptalet, J=7Hz, 1H), 4.22(q, J=7Hz, 2H),
4.4-4.8(m, 1H), 4.8-5.6(m, 1H), 5.65(s, 2H),
6.4-6.8(m, 1H), 7.0-7.7(m, 9H)

PNMR der Verbind. II-14 (CDCl_3) δppm :

0.9-1.5(m, 4H), 1.24(t, J=8Hz, 3H), 2.1-2.5(m, 1H),
2.5-2.7(m, 2H), 3.31(s, 2H), 4.05(s, 3H),
4.12(q, J=8Hz, 2H), 4.4-4.8(m, 1H),
5.35(d, d, J=17Hz, J=6Hz, 1H), 6.4-7.2(m, 10H)

PNMR der Verbind. II-15 (CDCl_3) δppm :

0.9-1.4(m, 4H), 1.26(t, $J=8\text{Hz}$, 3H),
1.74(s, 9H), 1.88(s, 3H), 2.2-2.4(m, 1H),
2.4-2.6(m, 2H), 3.35(s, 2H), 4.14(q, $J=8\text{Hz}$, 2H),
4.3-4.7(m, 1H), 5.40(d, d, $J=17\text{Hz}$, $J=6\text{Hz}$, 1H),
6.50(d, $J=17\text{Hz}$, 1H), 6.9-7.4(m, 4H)

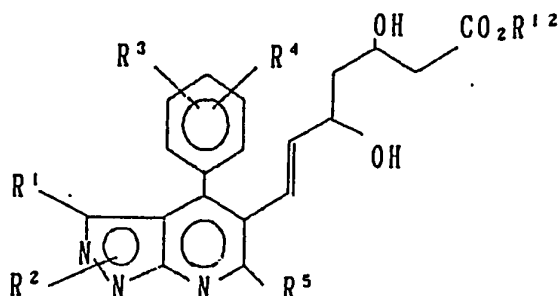
PNMR der Verbind. II-16 (CDCl_3) δppm :

0.4-1.4(m, 8H), 1.28(t, $J=8\text{Hz}$, 3H), 1.75(s, 9H),
2.1-2.5(m, 2H), 2.4-2.6(m, 2H), 3.43(s, 2H),
4.23(q, $J=8\text{Hz}$, 2H), 4.4-4.7(m, 1H),
5.52(d, d, $J=17\text{Hz}$, $J=6\text{Hz}$, 1H), 6.64(d, 1H, $J=6\text{Hz}$),
6.9-7.6(m, 4H)

PNMR der Verbind. II-17 (CDCl_3) δppm :

0.8-1.5(m, 4H), 1.20(t, $J=8\text{Hz}$, 3H), 1.80(s, 9H),
2.0-2.7(m, 1H), 2.3-2.5(m, 2H), 3.30(s, 2H),
4.10(q, $J=8\text{Hz}$, 2H), 4.3-4.7(m, 1H),
5.35(d, d, $J=17\text{Hz}$, $J=6\text{Hz}$, 1H), 6.3-7.3(m, 10H)

Auf gleiche Weise wie in Beispiel 1-g werden die Verbindungen I-1-2 bis I-1-18 hergestellt. Die physikalischen Eigenschaften der dabei erhaltenen Verbindungen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 9

Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹²	Fp. (°C)
I - 1-2	Me	1-Ph	4-F	H	i-Pr	Et	Öl
I - 1-3	Me	2-Ph	4-F	H	i-Pr	Et	Öl
I - 1-4	Ph	1-Me	4-F	H	i-Pr	Et	Öl
I - 1-5	Me	1-Me	4-F	H	c-Pr	Et	Öl
I - 1-6	H	1-Ph	4-F	H	i-Pr	Et	Öl
I - 1-7	Me	1-t-Bu	4-F	H	i-Pr	Et	Öl
I - 1-8	H	1-Et	4-F	H	i-Pr	Et	58-63
I - 1-9	c-Pr	1-Me	4-F	H	i-Pr	Et	77-83
I - 1-10	Me	1-Ph -CH ₂	4-F	H	i-Pr	Et	Öl
I - 1-11	4- C ₆ H ₄ -Ph	1-Me	4-F	H	i-Pr	Et	116-120
I - 1-12	c-Pr	1-Ph	4-F	H	i-Pr	Et	99-102
I - 1-13	Me	1-(4- MeO-Ph)	4-F	H	i-Pr	Et	149-151
I - 1-14	Ph	1-Me	4-F	H	c-Pr	Et	45-50
I - 1-15	Me	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr	Et	144-145
I - 1-16	c-Pr	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr	Et	159-160
I - 1-17	Ph	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr	Et	35-40
I - 1-18	Me	1-(2- Pyridyl)	4-F	H	c-Pr	Et	35-38

PNMR der Verbind. I-1-2 (CDCl_3) δppm :

1.29(t, J=8Hz, 3H), 1.36(d, J=8Hz, 6H), 1.5-1.8(m, 1H),
1.98(s, 3H), 2.2-2.7(m, 3H), 2.9-3.7(m, 2H),
3.47(Heptalet, J=8Hz, 1H), 3.8-4.6(m, 2H),
4.20(q, J=8Hz, 2H), 5.1-5.6(m, 1H), 6.3-6.7(m, 1H),
6.9-7.7(m, 7H), 8.3-8.6(m, 2H)

PNMR der Verbind. I-1-3 (CDCl_3) δppm :

1.1-1.5(m, 9H), 1.6-1.7(m, 1H), 1.9-2.0(m, 3H),
2.3-2.5(m, 2H), 2.8-3.2(m, 1H), 3.3-3.7(m, 3H),
3.8-4.5(m, 4H), 5.2-5.6(m, 1H), 6.4-6.7(m, 1H),
7.0-7.6(m, 7H), 8.3-8.5(m, 2H)

PNMR der Verbind. I-1-4 (CDCl_3) δppm :

1.25(t, J=8Hz, 3H), 1.33(d, J=8Hz, 6H), 1.7-2.0(m, 1H),
2.2-2.6(m, 3H), 2.9-3.8(m, 3H), 3.8-4.6(m, 2H),
4.10(q, J=8Hz, 2H), 4.12(s, 3H), 4.9-5.4(m, 1H),
6.3-7.2(m, 10H)

PNMR der Verbind. I-1-5 (CDCl_3) δppm :

0.8-1.1(m, 4H), 1.28(t, J=7Hz, 3H), 1.4-1.8(m, 2H),
1.89(s, 3H), 2.1-2.6(m, 4H), 3.0-3.8(m, 2H), 3.98(s, 3H),
4.18(q, J=7Hz, 2H), 4.3-4.6(m, 1H), 5.3-5.7(m, 1H),
6.4-6.8(m, 1H), 6.9-7.3(m, 4H)

PNMR der Verbind. I-1-6 (CDCl_3) δppm :

1.29(t, J=7Hz, 3H), 1.37(d, J=7Hz, 6H), 1.4-1.9(m, 2H),
2.2-4.7(m, 2H), 3.0-3.9(m, 3H), 3.9-4.7(m, 2H),
4.19(q, J=7Hz, 2H), 5.1-5.5(m, 1H), 6.6-6.9(m, 1H),
7.0-8.6(m, 10H)

PNMR der Verbind. I-1-7 (CDCl₃) δ ppm:

1.28(t, J=7Hz, 3H), 1.32(d, J=7Hz, 6H), 1.4-1.8(m, 2H),
1.84(s, 9H), 1.89(s, 3H), 2.3-2.6(m, 3H), 3.1-3.7(m, 1H),
3.41(Heptalet, J=7Hz, 1H), 3.9-4.7(m, 2H),
4.17(q, J=7Hz, 2H), 5.1-5.5(m, 1H), 6.4-6.7(m, 1H),
6.9-7.3(m, 4H)

PNMR der Verbind. I-1-10 (CDCl₃) δ ppm:

1.29(t, J=7Hz, 3H), 1.33(d, J=7Hz, 6H), 1.4-1.9(m, 2H),
1.90(s, 3H), 2.2-2.6(m, 3H), 3.1-3.7(m, 1H),
3.43(Heptalet, J=7Hz, 1H), 3.8-4.5(m, 2H),
4.19(q, J=7Hz, 2H), 5.1-5.5(m, 1H), 5.62(s, 2H),
7.3-7.7(m, 1H), 6.9-7.6(m, 9H)

PNMR der Verbind. I-1-14 (CDCl₃) δ ppm:

0.9-1.3(m, 4H), 1.4-1.8(m, 2H), 1.28(t, J=8Hz, 3H),
2.3-2.5(m, 3H), 4.1-4.2(m, 1H), 4.3-4.5(m, 1H),
4.18(q, J=8Hz, 2H), 4.13(s, 3H),
5.45(d, d, J=17Hz, J=6Hz, 1H), 6.6-7.3(m, 10H)

PNMR der Verbind. I-1-15 (CDCl₃) δ ppm:

0.9-1.4(m, 4H), 1.29(t, J=8Hz, 3H), 1.4-1.8(m, 2H),
1.78(s, 9H), 1.87(s, 3H), 2.3-2.5(m, 1H), 2.4-2.5(m, 2H),
4.0-4.1(m, 1H), 4.18(q, J=8Hz, 2H), 4.3-4.4(m, 1H),
5.50(d, d, J=17Hz, J=6Hz, 1H), 6.55(d, J=17Hz, 1H),
7.0-7.3(m, 4H)

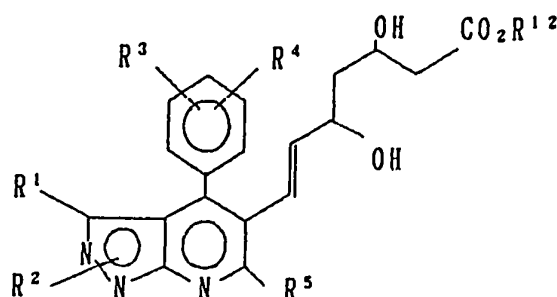
PNMR der Verbind. I-1-16 (CDCl₃) δ ppm:

0.4-0.9(m,4H), 0.9-1.5(m,6H), 1.29(t,J=8Hz,3H),
1.74(s,9H), 2.2-2.5(m,2H), 2.4-2.5(m,2H),
3.9-4.5(m,2H), 4.19(q,J=8Hz,2H),
5.50(d,d,J=17Hz,J=6Hz,1H), 6.58(d,J=17Hz,1H),
6.9-7.4(m,4H)

PNMR der Verbind. I-1-17 (CDCl₃) δ ppm:

0.9-1.5(m,6H), 1.28(t,J=8Hz,3H), 1.86(s,9H),
2.2-2.6(m,1H), 2.3-2.5(m,2H), 3.9-4.5(m,2H),
4.18(q,J=8Hz,2H), 5.45(d,d,J=17Hz,J=5Hz,1H),
6.63(d,J=17Hz,1H), 6.8-7.3(m,9H)

Auf gleiche Weise wie in Beispiel 2 werden die Verbindungen I-5-2 bis I-5-18 hergestellt. Die physikalischen Eigenschaften der dabei erhaltenen Verbindungen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 10

Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹²	Fp. (°C)
I-5-2	Me	1-Ph	4-F	H	i-Pr	Na	271-279 (Zers.)
I-5-3	Me	2-Ph	4-F	H	i-Pr	Na	263-272 (Zers.)
I-5-4	Ph	1-Me	4-F	H	i-Pr	Na	264-275 (Zers.)
I-5-5	Me	1-Me	4-F	H	c-Pr	Na	230-237 (Zers.)
I-5-6	H	1-Ph	4-F	H	i-Pr	Na	247-249 (Zers.)
I-5-7	Me	1-t-Bu	4-F	H	i-Pr	Na	249-252 (Zers.)
I-5-8	H	1-Et	4-F	H	i-Pr	Na	---
I-5-9	c-Pr	1-Me	4-F	H	i-Pr	Na	215-220 (Zers.)
I-5-10	Me	1-Ph -CH ₂	4-F	H	i-Pr	Na	240-247 (Zers.)
I-5-11	4- C ₂ -Ph	1-Me	4-F	H	i-Pr	Na	289-295 (Zers.)
I-5-12	c-Pr	1-Ph	4-F	H	i-Pr	Na	207-214 (Zers.)
I-5-13	Me	1-(4- MeO-Ph)	4-F	H	i-Pr	Na	220-226 (Zers.)
I-5-14	Ph	1-Me	4-F	H	c-Pr	Na	240-250 (Zers.)
I-5-15	Me	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr	Na	225-230 (Zers.)
I-5-16	c-Pr	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr	Na	220-221 (Zers.)
I-5-17	Ph	1-t-Bu	4-F	H	c-Pr	Na	210-215 (Zers.)
I-5-18	Me	1-(2- Pyridyl)	4-F	H	c-Pr	Na	160-175 (Zers.)

PNMR der Verbind. I-5-8 (CDCl₃) δ ppm:

1.0-1.7(m, 2H), 1.29(d, J=7Hz, 6H), 1.47(t, J=7Hz, 3H),
1.7-2.3(m, 3H), 3.1-3.3(m, 1H), 3.3-3.9(m, 1H),
3.53(Heptalet, J=7Hz, 1H), 4.0-4.3(m, 1H),
4.49(q, J=7Hz, 2H), 5.2-5.5(m, 1H), 6.4-6.7(m, 1H),
7.0-7.7(m, 5H)

PNMR der Verbind. I-5-14 (CDCl₃) δ ppm:

0.9-1.3(m, 4H), 1.3-1.8(m, 2H), 1.9-2.0(m, 1H),
2.4-2.6(m, 2H), 3.5-3.7(m, 1H), 4.04(s, 3H),
4.1-4.2(m, 1H), 5.51(d, d, J=17Hz, J=6Hz, 1H),
6.44(d, J=17Hz, 1H), 6.8-7.2(m, 9H)

PNMR der Verbind. I-5-15 (CDCl₃) δ ppm:

1.0-1.2(m, 4H), 1.3-1.8(m, 2H), 1.71(s, 9H), 1.77(s, 3H),
1.9-2.1(m, 1H), 2.4-2.5(m, 2H), 3.5-3.6(m, 1H),
4.1-4.2(m, 1H), 5.52(d, d, J=17Hz, J=6Hz, 1H),
6.38(d, J=17Hz, 1H), 7.1-7.3(m, 4H)

PNMR der Verbind. I-5-16 (CDCl₃) δ ppm:

0.4-0.7(m, 4H), 0.9-1.2(m, 4H), 1.3-1.7(m, 2H),
1.68(s, 9H), 1.7-1.8(m, 1H), 1.9-2.0(m, 1H),
2.4-2.5(m, 2H), 3.5-3.6(m, 1H), 4.1-4.2(m, 1H),
5.52(d, d, J=17Hz, J=6Hz, 1H), 6.40(d, J=17Hz, 1H),
7.2-7.4(m, 4H)

PNMR der Verbind. I-5-17 (CDCl₃) δ ppm:

1.0-1.2(m, 4H), 1.3-1.8(m, 2H), 1.80(s, 9H),
1.9-2.1(m, 1H), 2.5-2.6(m, 2H), 3.5-3.6(m, 1H),
4.1-4.2(m, 1H), 5.51(d, d, J=17Hz, J=6Hz, 1H),
6.42(d, J=17Hz, 1H), 6.8-7.2(m, 9H)

Beispiel 3

(E)-7-[4'-(4"-Fluorphenyl)-1',3'-dimethyl-6'-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5'-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-ensäure (Verbindung I-2-1)

Man löst 0,25 g (0,53 mMol) Verbindung I-1-1 in 3 ml Ethanol und gibt dazu tropfenweise 1,06 ml wäßrige 0,5N Natriumhydroxidlösung. Ethanol wird unter vermindertem Druck abdestilliert und dann werden 3 ml destilliertes Wasser zugesetzt. Die Lösung wird mit Diethylether gewaschen. Die wäßrige Schicht wird sorgfältig mit 1%iger Chlorwasserstoffsäure neutralisiert und mit Diethylether extrahiert. Die Etherschicht wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft; man erhält die angestrebte Verbindung in einer Menge von 0,21 g (Ausbeute 90%).

PNMR (DMSO-d₆) δppm:

1.29(d, J=7Hz, 6H), 1.83(s, 3H), 2.1-2.3(m, 2H),
2.4-2.6(m, 1H), 3.0-3.6(m, 4H), 3.96(s, 3H),
4.3-4.8(m, 2H), 5.2-5.6(m, 1H), 6.3-6.6(m, 1H),
7.2-7.4(m, 4H), 11.5-12.0(bs, 1H)

Beispiel 4

(E)-trans-6-(2'-[4"-(4"-Fluorphenyl)-1",3"-dimethyl-6"-(1"-methylethyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5"-yl]-ethenyl)-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (Verbindung I-3-1)

Man löst 130 mg (0,29 mMol) Verbindung I-2-1 in 6 ml Dichlormethan und gibt 125 mg (0,29 mMol) N-Cyclohexyl-N'-(2'-methyilmorpholinoethyl)-carbodiimid-p-toluolsulfonat zu. Die Mischung wird 2 h bei Raumtemperatur ge-

rührt und dann einer Destillation unter vermindertem Druck unterzogen, um das Lösungsmittel bis zur Trockene zu entfernen. Das zurückbleibende Öl wird durch Silica-gel-Dünnschichtchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Hexan/Ethylacetat = 9/1, Vol/Vol); man erhält die reine, angestrebte Verbindung als farblose, viskose, ölige Substanz in einer Menge von 48 mg (Ausbeute 39%).

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

1.33(d, J=6.8Hz, 6H), 1.4-1.5(m, 1H), 1.6-1.7(m, 2H),
1.93(s, 3H), 2.5-2.6(m, 1H), 2.68(dd, J=18Hz, J=5Hz, 1H),
3.39(Heptalet, J=6.8Hz, 1H), 4.07(s, 3H),
4.1-4.2(m, 1H), 5.1-5.2(m, 1H),
5.31(dd, J=16Hz, J=6Hz, 1H), 6.61(dd, J=16Hz, J=1.5Hz, 1H),
7.1-7.3(m, 4H)

Beispiel 5

6-Cyclopropyl-4-(4'-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-3-methyl-1-(2'-pyridyl)-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Verbindung VI-18) (Stufen P, S und T)

Man löst 5,04 g ($1,25 \times 10^{-2}$ Mol) Verbindung VII-18 in 50 ml Ethylenglykol und gibt 15 ml ($1,5 \times 10^{-2}$ Mol) einer 1 Mol/l wäßrigen Natriumhydroxidlösung zu. Die Reaktionslösung wird 3 Tage bei 220°C gerührt. Nachdem das Verschwinden des Ausgangsmaterials durch Dünnschichtchromatographie bestätigt wurde, wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt. Zur Einstellung des pH-Wertes auf 2 gibt man Chloroform, eine wäßrige Natriumchloridlösung und verdünnte Chlorwasserstoffsäure zu. Das Produkt wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungs-

mittel wird abdestilliert, wobei man farblose, pulverförmige Kristalle erhält, welche gründlich mit n-Hexan gewaschen werden; man erhält 4,60 g (Ausbeute 94,8%) Verbindung XIII-18; Fp. 235 bis 245°C.

4,24 g ($1,09 \times 10^{-2}$ Mol) Verbindung XIII-18 werden in 90 ml trockenem Benzol suspendiert. 6,92 g ($5,45 \times 10^{-2}$ Mol) Oxalyldichlorid werden zugesetzt und die Mischung wird erhitzt und bei 60°C gerührt. 5 h später gibt man 3 g zusätzliches Oxalyldichlorid zu und führt das Erhitzen und Rühren weitere 4 h fort. Nachdem das Verschwinden des Ausgangsmaterials durch Dünnschichtchromatographie bestätigt wurde, wird das Lösungsmittel mittels eines Verdampfers entfernt, wobei man die Verbindung XIV-18 als hellgelbes Pulver erhält. Die dabei erhaltene Verbindung XIV-18 wird in 90 ml trockenem Diethylether ohne weitere Reinigung aufgelöst. Man gibt 0,78 g ($2,06 \times 10^{-2}$ Mol) Lithiumaluminiumhydrid zu und rührt die Mischung 5 h bei Raumtemperatur. Nachdem das Verschwinden des Ausgangsmaterials mittels Dünnschichtchromatographie bestätigt wurde, gibt man Chloroform, Eis und wäßrige Ammoniumchloridlösung zu, um die Reaktion zu beenden. Das Produkt wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit verdünnter, wäßriger Natriumhydroxidlösung und mit wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel eingedampft. Der dabei erhaltene Rückstand wird durch Silicagel-Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Benzol/Ethylacetat); man erhält 3,27 g (Ausbeute 80,2%, bezogen auf Verbindung XIII-18) angestrebte Verbindung VI-18 als hellgelbes Pulver; Fp. 75 bis 82°C.

Formulierungsbeispiel 1Tabletten

Verbindung I-5-1	1,0 g
Lactose	5,0 g
kristallines Cellulosepulver	8,0 g
Maisstärke	3,0 g
Hydroxypropylcellulose	1,0 g
CMC-Ca	1,5 g
Magnesiumstearat	<u>0,5 g</u>
insgesamt	20,0 g

Die obigen Komponenten werden auf übliche Weise miteinander vermischt und anschließend tablettiert unter Herstellung von 100 Tabletten, von denen jede 10 mg Wirkstoff enthält.

Formulierungsbeispiel 2Kapseln

Verbindung I-5-1	1,0 g
Lactose	3,5 g
kristallines Cellulosepulver	10,0 g
Magnesiumstearat	<u>0,5 g</u>
insgesamt	15,0 g

Die obigen Komponenten werden auf übliche Weise miteinander vermischt und anschließend in Nr. 4-Gelatinekapseln gepackt. Man erhält 100 Kapseln mit einem Gehalt von jeweils 10 mg Wirkstoff.

Formulierungsbeispiel 3Weichkapseln

Verbindung I-5-1	1,00 g
PEG (Polyethylenglykol) 400	3,89 g
gesättigtes Fettsäuretriglycerid	15,00 g
Pfefferminzöl	0,01 g
Polysorbat 30	<u>0,10 g</u>
insgesamt	20,00 g

Die obigen Komponenten werden miteinander vermischt und in Nr. 3-Weichgelatine-kapseln mittels eines üblichen Verfahrens gepackt. Man erhält 100 Weichkapseln, von denen jede 10 mg Wirkstoff enthält.

Formulierungsbeispiel 4Salbe

Verbindung I-5-1	1,0 g (10,0 g)
flüssiges Paraffin	10,0 g (10,0 g)
Cetanol	20,0 g (20,0 g)
weiße Vaseline	68,4 g (59,4 g)
Ethylparaben	0,1 g (0,1 g)
l-Menthol	<u>0,5 g (0,5 g)</u>
insgesamt	100,0 g

Die obigen Komponenten werden nach einer üblichen Methode unter Herstellung einer 1%igen (10%igen) Salbe miteinander vermischt.

Formulierungsbeispiel 5Suppositorium

Verbindung I-5-1	1,0 g
Witepsol H15 ⁺	46,9 g
Witepsol W35 ⁺	52,0 g
Polysorbat 80	<u>0,1 g</u>
insgesamt	100,0 g

⁺: Warenzeichen für Triglyceridverbindungen

Die obigen Komponenten werden nach einer üblichen Methode in der Schmelze vermischt und in Suppositorium-Behälter gegossen. Dann wird zur Verfestigung abgekühlt. Man erhält 100 Suppositorien von 1 g, jeweils mit einem Gehalt an 10 mg Wirkstoff.

Formulierungsbeispiel 6

Formulierung für Injektionszwecke

Verbindung I-5-1	1 mg
destilliertes Wasser für eine Injektionsformulierung	5 ml

Die Formulierung wird hergestellt durch Auflösen der Verbindung in dem destillierten Wasser bei Bedarf.

Formulierungsbeispiel 7

Granulate

Verbindung I-5-1	1,0 g
Lactose	6,0 g
kristallines Cellulosepulver	6,5 g
Maisstärke	5,0 g
Hydroxypropylcellulose	1,0 g
Magnesiumstearat	<u>0,5 g</u>
insgesamt	20,0 g

Die obigen Komponenten werden nach einem üblichen Verfahren granuliert und abgepackt. Man erhält 100 Packungen, von denen jede 200 mg Granulat enthält, so daß jede Packung 10 mg Wirkstoff enthält.