



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 002 964 T2** 2007.05.10

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 654 262 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 002 964.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP2004/009073**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 764 070.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2005/016924**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.08.2004**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **24.02.2005**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.05.2006**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **25.10.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.05.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 471/04** (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0319037 **13.08.2003** **GB**

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**BESWICK, Paul c/o GlaxoSmithKline, Harlow
Essex CM19 5AW, GB; GLEAVE, Robert c/o
GlaxoSmithKline, Harlow Essex CM19 5AW, GB;
SWARBRICK, Martin c/o GlaxoSmithKline, Harlow
Essex CM19 5AW, GB**

(54) Bezeichnung: **7-AZAINOLDERIVATE ALS COX2-INHIBITOREN**

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

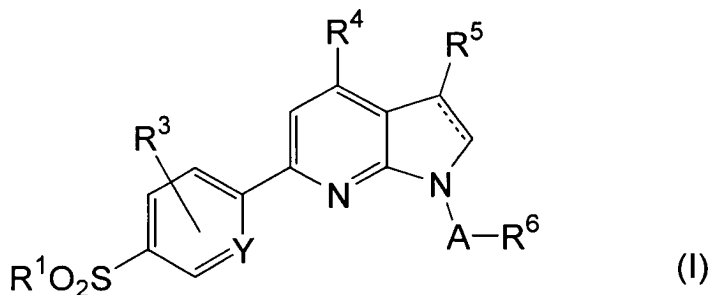
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft 7-Azaindol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, die sie enthalten und ihre Verwendung in der Medizin.

[0002] Das Enzym Cyclooxygenase (COX) ist kürzlich als in zwei Isoformen vorliegend entdeckt worden, COX-1 und COX-2. COX-1 entspricht dem ursprünglich identifizierten konstitutiven Enzym, während COX-2 schnell und leicht durch eine Vielzahl von Agentien induzierbar ist, einschließlich Mitogenen, Endotoxinen, Hormonen, Cytokinen und Wachstumsfaktoren. Prostaglandine, die durch die Einwirkung von COX erzeugt werden, haben sowohl physiologische und pathologische Rollen. Es wird allgemein angenommen, dass COX-1 größtenteils für die wichtigen physiologischen Funktionen wie das Aufrechterhalten der gastrointestinalen Integrität und des Nieren-Blutstroms verantwortlich ist. Im Gegensatz dazu glaubt man, dass die induzierbare Form, COX-2, hauptsächlich für die pathologischen Wirkungen von Prostaglandinen verantwortlich ist, wenn eine schnelle Induzierung des Enzyms als Reaktion auf Agentien wie entzündliche Agentien, Hormone, Wachstumsfaktoren und Cytokine auftritt. Ein selektiver Inhibitor von COX-2 hätte daher anti-entzündliche, anti-pyretische und analgetische Eigenschaften ohne die möglichen Nebenwirkungen, die mit einer Inhibierung von COX-1 verbunden sind. Wir haben jetzt eine neue Gruppe an Verbindungen gefunden, die sowohl starke als auch selektive Inhibitoren von COX-2 sind.

[0003] Die Erfindung stellt daher eine Verbindung der Formel (I) bereit,



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, worin:

Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus CH oder Stickstoff;

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, NH₂ und R²CONH;

R² ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy,

C₁₋₆-AlkyloC₁₋₆-Alkyl, Phenyl, HO₂CC₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-AlkyloCOC-Alkyl, C₁₋₆-AlkyloCO, H₂NC₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-AlkyloCONHC₁₋₆-Alkyl und C₁₋₆-AlkyloCONHC₁₋₆-Alkyl;

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H und Halogen;

R⁴ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, C₁₋₅-Alkyl und C₁₋₂-Alkyl, substituiert durch ein bis vier Fluoratome;

R⁵ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, CHO und C₁₋₆-Alkyl, welches ein oder mehrere Male durch Halogen oder Hydroxy substituiert ist oder nicht substituiert ist;

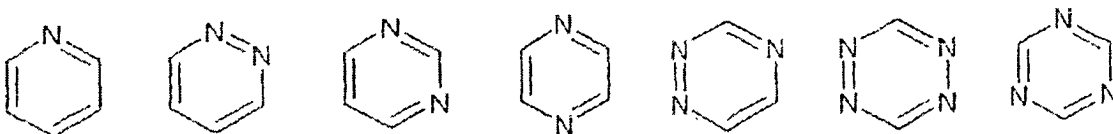
A (CH₂)_n oder -SO₂- ist;

R⁶ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, C₄₋₈-Cycloalkyl, Phenyl und einem 6-gliedrigen Heteroaryl, wobei Phenyl und der 6-gliedrige Heteroarylring nicht substituiert sein können oder mit Halogen oder C₁₋₆-Alkyl ein oder mehrere Male substituiert sein können; und n 0 bis 3 ist.

[0004] Der Begriff „Halogen“ bezeichnet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

[0005] Der Begriff „Alkyl“ als Gruppe oder Teil einer Gruppe bezeichnet eine gerade oder verzweigt kettige Alkylgruppe, z. B. eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, s-Butyl- oder t-Butyl-Gruppe.

[0006] Der Begriff „6-gliedriges Heteroaryl“ bezeichnet ein Heteroaryl, ausgewählt aus den Folgenden:



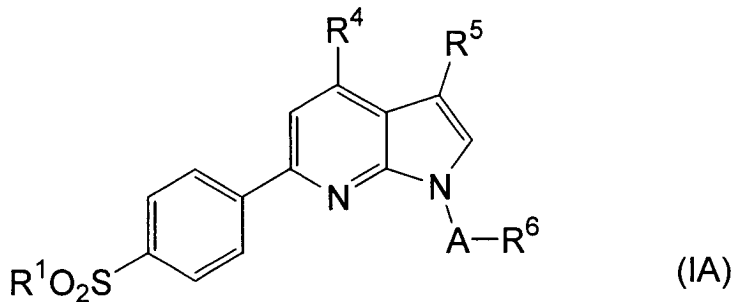
[0007] Es ist klar, dass die vorliegende Erfindung alle Isoformen der Verbindungen der Formel (I) umfasst, die ebenfalls starke und selektive Inhibitoren von COX-2 sind, und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, ein-

schließlich aller geometrischen, tautomeren und optischen Formen, und Gemische daraus (z. B. racematische Gemische).

[0008] Es wird unter einigen Umständen anerkannt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen eine basische Funktion einschließen können, wie eine Aminogruppe als Substituenten. Solche basischen Funktionen können verwendet werden, um Säureadditionssalze zu bilden, insbesondere pharmazeutisch annehmbare Salze. Pharmazeutisch annehmbare Salze schließen solche ein, die von Berge, Bighley, and Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1–19 beschrieben sind. Solche Salze können aus anorganischen und organischen Säuren gebildet werden. Repräsentative Beispiele hierfür schließen Malein-, Fumar-, Benzoe-, Ascorbin-, Pamo-, Bernstein-, bis-Methylen-salicyl-, Methansulfon-, Ethandisulfon-, Essig-, Propion-, Tartar-, Salicyl-, Zitronen-, Glucon-, Asparagin-, Stearin-, Palmitin-, Itacon-, Glycol-, p-Aminobenzoe-, Glutamin-, Taurocholinsäure, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-Salz-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Cyclohexylsulfam-, Phosphor- und Salpetersäuren ein.

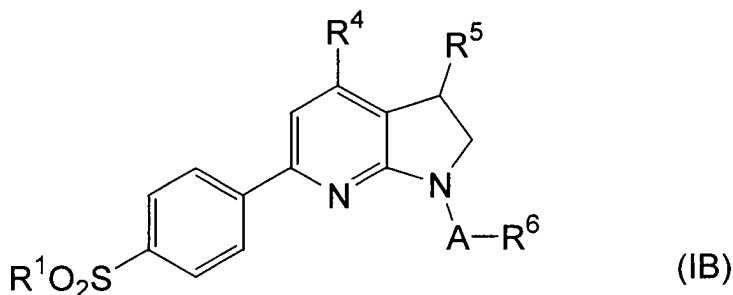
[0009] Es ist anzuerkennen, dass unter einigen Umständen erfindungsgemäße Verbindungen eine Carboxylgruppe als Substituenten einschließen können. Solche Carboxylgruppen können verwendet werden, um Salze zu bilden, insbesondere pharmazeutisch annehmbare Salze. Pharmazeutisch annehmbare Salze schließen solche ein, die durch Berge, Bighley, and Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1–19, beschrieben sind. Bevorzugte Salze schließen Alkalimetallsalze wie Natrium- und Kaliumsalze ein.

[0010] In einem erfindungsgemäßen Aspekt ist eine Verbindung der Formel (IA) bereitgestellt



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, bei dem alle Substituenten wie bei einer Verbindung der Formel (I) sind, die oben definiert wurde.

[0011] In einem weiteren erfindungsgemäßen Aspekt wird eine Verbindung der Formel (IB) bereitgestellt,



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, bei dem alle Substituenten wie bei der Verbindung der Formel (I) sind, die oben definiert wurde.

[0012] In einem weiteren Aspekt der Erfindung ist R^1 C_{1-6} -Alkyl wie C_{1-3} -Alkyl.

[0013] Repräsentative Beispiele für R^1 schließen CH_3 ein.

[0014] In einem weiteren erfindungsgemäßen Aspekt wird R^2 aus der Gruppe ausgewählt, die aus C_{1-6} -Alkyl besteht (z. B. Ethyl), Phenyl oder Aminomethyl.

[0015] In einem weiteren Aspekt der Erfindung ist R^4 H, CHF_2 , CH_2F , CF_3 oder C_{1-4} -Alkyl.

[0016] Repräsentative Beispiele für R^4 schließen H ein.

- [0017]** In einem weiteren Aspekt der Erfindung ist R^5 H, C_{1-4} -Alkyl, -CHO oder $-(CH_2)_nCH_2OH$.
- [0018]** Repräsentative Beispiele für R^5 schließen ein H, Methyl, s-Butyl, CHO und CH_2OH .
- [0019]** In einem weiteren Aspekt der Erfindung ist n 0 oder 1.
- [0020]** In einem weiteren Aspekt der Erfindung ist R^6 C_{3-5} -Alkyl, Cyclohexyl, Pyridyl, welches gegebenenfalls mit C_{1-3} -Alkyl substituiert ist, oder Phenyl, das gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist.
- [0021]** Repräsentative Beispiele für R^6 schließen Cyclohexyl, Phenyl, 2-Methylpyrid-3-yl, Pent-3-yl, Propyl, 4-Fluorphenyl, Pyrid-2-yl, Pyrid-3-yl, Pyrid-4-yl, 6-Methylpyrid-3-yl und 4-Chlorphenyl ein.
- [0022]** In einem weiteren Aspekt der Erfindung ist n 1, wenn R^6 Pyridyl ist.
- [0023]** In einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine Gruppe an Verbindungen der Formel (IB) bereitgestellt, worin R^1 C_{1-3} -Alkyl ist, R^4 H, CHF_2 , CH_2F , CF_3 oder C_{1-4} -Alkyl, R^5 ist H, C_{1-4} -Alkyl, -CHO, oder $-CH_2OH$, n ist 1, und R^6 ist C_{3-5} -Alkyl, Cyclohexyl, Pyridyl, welches gegebenenfalls mit C_{1-3} -Alkyl substituiert ist, oder Phenyl, das gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist.
- [0024]** In einem weiteren erfindungsgemäßen Aspekt wird eine Gruppe der Verbindungen mit der Formel (IB) bereitgestellt, worin R^1 C_{1-3} -Alkyl ist, R^4 ist H, CHF_2 , CH_2F , CF_3 oder C_{1-4} -Alkyl, R^5 ist H, C_{1-4} -Alkyl, -CHO, oder $-CH_2OH$, n ist 0, und R^6 ist Phenyl, das gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist.
- [0025]** In einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung eine Gruppe an Verbindungen der Formel (IB) bereit, worin R^1 CH_3 ist, R^3 ist H, R^4 ist H, R^5 ist H, C_{1-4} -Alkyl, -CHO, oder $-CH_2OH$, A ist $(CH_2)_n$ und n ist 1, und R^6 ist C_{3-5} -Alkyl, Cyclohexyl, Pyridyl, welches gegebenenfalls mit CH_3 substituiert ist, oder Phenyl, das gegebenenfalls mit Chlor substituiert ist.
- [0026]** In einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine Gruppe an Verbindungen der Formel (IB) bereitgestellt, worin R^1 CH_3 ist, R^3 ist H, R^4 ist H, R^5 ist H, A ist $(CH_2)_n$ und n ist 0, und R^6 ist Phenyl, das gegebenenfalls mit Fluor substituiert ist.
- [0027]** Es sollte hiermit verstanden werden, dass die Erfindung alle Kombinationen bestimmter Aspekte der Erfindungen, die oben beschrieben worden sind, abdeckt.
- [0028]** Da die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, insbesondere Verbindungen der Formel (I), für die Verwendung in pharmazeutischen Zusammensetzungen beabsichtigt sind, wird es zu verstehen sein, dass sie jeweils im Wesentlichen in reiner Form bereitgestellt werden, z. B. mindestens 50% rein, mehr geeignet mindestens 75% rein, und bevorzugt mindestens 95% rein (Prozente sind auf einer w/w-Basis). Unreine Präparate der Verbindung der Formel (I) können zum Herstellen der reineren Formen verwendet werden, die in pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden. Obwohl die Reinheit der Zwischenverbindungen der vorliegenden Erfindung weniger bedeutsam ist, wird leicht verstanden werden, dass die im Wesentlichen reine Form für die Verbindungen der Formel (I) bevorzugt ist. Bevorzugterweise, falls möglich, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner Form vorhanden.
- [0029]** Wenn einigen der erfindungsgemäßen Verbindungen ermöglicht wird zu kristallisieren oder aus organischen Lösungsmitteln zu rekristallisieren, kann das Rekristallisierungs-Lösungsmittel in dem kristallinen Produkt vorhanden sein. Diese Erfindung schließt in seinem Bereich solche Solvate ein. Gleichermaßen können einige erfindungsgemäße Verbindungen aus Lösungsmitteln, die Wasser enthalten, kristallisiert oder rekristallisiert werden. In solchen Fällen kann Hydratisierungswasser gebildet werden. Diese Erfindung schließt in seinem Bereich stochiometrische Hydrate wie auch Verbindungen ein, die variable Mengen an Wasser enthalten, die durch Verfahren wie Lyophilisierung hergestellt werden können. Zusätzlich können verschiedene Kristallisierungsbedingungen zur Bildung verschiedener polymerer Formen kristalliner Produkte führen. Diese Erfindung schließt in seinem Bereich alle polymorphen Formen der Verbindungen der Formel (I) ein.
- [0030]** Erfindungsgemäße Verbindungen sind starke und selektive Inhibitoren von COX-2. Diese Aktivität wird durch ihre Fähigkeit dargestellt, COX-2 selektiv im Vergleich mit COX-1 zu inhibieren.
- [0031]** Im Hinblick auf ihre selektive COX-2-inhibierende Wirkung, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen von Interesse in der Human- und Veterinärmedizin, insbesondere bei der Behandlung von Schmerz (so-

wohl chronisch und akut), bei Fieber und Entzündungen einer Vielzahl an Umständen und Erkrankungen, die durch selektive Inhibierung von COX-2 vermittelt werden. Solche Bedingungen und Erkrankungen sind im Stand der Technik wohl bekannt und schließen rheumatisches Fieber, Symptome, die mit Influenza assoziiert sind, oder mit anderen viralen Infektionen wie die gewöhnliche Grippe, Schmerzen des unteren Rückenbereichs und des Nackens, Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Verstauchungen und Zerrungen, Myositiden, durch den Sympathicus aufrechterhaltene Schmerzen, Synovitis, Arthritis, einschließlich rheumatoide Arthritis, degenerativer Gelenkerkrankungen, einschließlich Osteoarthritis, Gicht und ankylosierende Spondylitis, Tendinitis, Bursitis, die Haut betreffende Bedingungen wie Psoriasis, Ekzeme, Verbrennungen und Dermatitis, Verletzungen wie Sportverletzungen und solche, die durch chirurgische und zahnmedizinische Verfahren entstehen, ein.

[0032] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls nützlich zur Behandlung neuropathischer Schmerzen. Neuropathische Schmerz-Syndrome können sich nach einer Nervenverletzung entwickeln, und der entstandene Schmerz kann für Monate oder Jahre anhalten, selbst nachdem die ursprüngliche Verletzung verheilt ist. Nervenverletzungen können in den peripheren Nerven, den Dorsalwurzeln, dem Rückenmark und bestimmten Bereichen des Hirns auftreten. Neuropathische Schmerzsyndrome werden klassischerweise durch die Erkrankung oder das Ereignis, das ihnen voranging, klassifiziert. Neuropathische Schmerzsyndrome schließen ein: diabetische Neuropathie; Ischias, unspezifische Schmerzen des unteren Rückens, Schmerzen durch Multiple Sclerose, Fibromyalgie, HIV-Neuropathie, Neuralgie, wie post-herpetische Neuralgie und Trigeminal-Neuralgie, und Schmerzen, die durch physische Traumata entstehen, wie Amputation, Krebs, Toxine oder chronische entzündliche Umstände. Diese Umstände sind so schwierig zu behandeln, und obwohl einige Medikamente dafür bekannt sind, dass sie eine begrenzte Wirksamkeit haben, ist die vollständige Kontrolle des Schmerzes schwer erreichbar. Die Symptome des neuropathischen Schmerzes sind unglaublich heterogen und werden häufig als spontanes Einschleusen und bohrender Schmerz beschrieben, oder als anhaltender brennender Schmerz. Zusätzlich gibt es Schmerzen, die mit normalerweise nicht-schmerzhaften Empfindungen in Verbindung gebracht werden, wie „Nägel und Nadeln“ (Paraaesthesiase und Diaesthesiase), erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Berührungen (Hyperaesthesiase), schmerzhafte Empfindungen nach harmlosen Stimulierungen (dynamische, statische oder thermische Allodynie), erhöhte Empfindlichkeit gegen schädliche Stimuli (thermische, Kälte-, mechanische Hyperalgesie), anhaltende Schmerzempfindung nach Entfernung der Stimulierung (Hyperpathie) oder eine Abwesenheit von oder ein Defizit an, selektiven sensorischen Wegen (Hypoalgesie).

[0033] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls nützlich zur Behandlung anderer Bedingungen, die durch eine selektive Inhibierung von COX-2 vermittelt werden.

[0034] Beispielsweise inhibieren die erfindungsgemäßen Verbindungen die zelluläre und neoplastische Transformation und das metastatische Tumorstadium und sind daher bei der Behandlung bestimmter canceröser Erkrankungen wie Darmkrebs und Prostatakrebs nützlich. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls nützlich beim Reduzieren der Anzahl adenomatöser colorectaler Polypen und reduzieren dadurch das Risiko einer Entwicklung von Darmkrebs. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls nützlich zur Behandlung von Krebs, der mit einer Überexpression von HER-2/neu assoziiert ist, insbesondere Brustkrebs.

[0035] Die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindern ebenfalls neuronale Verletzungen durch Inhibieren der Erzeugung neuronaler freier Radikale (und daher oxidativem Stress) und sind daher nützlich zur Behandlung von Schlaganfall, Epilepsie und epileptischen Anfällen (einschließlich grand mal, petit mal, myocloner Epilepsie und Teilanfällen).

[0036] Erfindungsgemäße Verbindungen inhibieren ebenfalls die prostanoid induzierte Kontraktion glatter Muskeln und sind daher von Nutzen bei der Behandlung von Dysmenorrhoe und frühzeitiger Niederkunft.

[0037] Erfindungsgemäße Verbindungen sind ebenfalls nützlich zur Behandlung von Lebererkrankungen, wie entzündlicher Lebererkrankungen, z. B. chronischer viraler Hepatitis B, chronischer viraler Hepatitis C, alkoholischer Leberverletzungen, primärer biliärer Zirrhose, autoimmuner Hepatitis, nichtalkoholischer Steatohepatitis und der Abstoßung von Lebertransplantaten.

[0038] Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren entzündliche Vorgänge und sind daher von Nutzen bei der Behandlung von Asthma, allergischer Rhinitis und respiratorischem Stresssyndrom, gastrointestinaler Bedingungen wie entzündlicher Darmerkrankung, Morbus Crohn, Gastritis, Reizdarmsyndrom und ulcerierender Colitis, und der Entzündung bei Erkrankungen wie vasculären Erkrankungen, Migräne, Periarteritis nodosa, Thyroiditis, aplastische Anämie, Morbus Hodgkin, Sclerodermie, Diabetes Typ I, Myasthenia gravis, Multiple

sclerose, Sarcoidose, nephrotischen Syndromen, Morbus Bechet, Polymyositis, Gingivitis, Konjunctivitis und Myocard-Ischemie.

[0039] Erfindungsgemäße Verbindungen sind ebenfalls nützlich zur Behandlung ophthalmischer Erkrankungen wie Retinitis, Retinopathien, Uveitis und akuter Verletzungen des Augengewebes.

[0040] Erfindungsgemäße Verbindungen sind ebenfalls nützlich zur Behandlung von kognitiven Störungen wie Demenz, insbesondere degenerierende Demenz (einschließlich der senilen Demenz, der Alzheimerschen Erkrankung, Morbus Pick, Huntington Chorea, Morbus Parkinson und Creutzfeld-Jakob-Erkrankung), und vaskulärer Demenz (einschließlich der Multi-Infarkt-Demenz), wie auch einer Demenz, die mit den intracarnialen Raum einnehmenden Läsionen assoziiert ist, mit Traumata, Infektionen und verwandten Bedingungen (einschließlich der HIV-Infektion), Metabolismus, Toxinen, Anoxie und Vitaminmangel, und Milder Kognitiver Störung, die mit Alter assoziiert ist, insbesondere altersabhängiger Erinnerungsstörung.

[0041] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls nützlich zur Behandlung von Störungen, die durch ein gastroprokinetisches Mittel verbessert werden. Störungen, die durch gastroprokinetische Mittel verbessert werden, schließen Darmverschluss ein, z. B. einen postoperativen Darmverschluss und einen Darmverschluss während einer Sepsis, Gastroösophagus-Rückfluss-Erkrankung (GORD, oder dessen Synonym GERD), Gastroparese wie diabetische Gastroparese und andere funktionale Darmstörungen wie nicht-ulcerierende Dyspepsie (NUD) und nicht-cardialer Brustschmerzen (NCCP).

[0042] Nach einem weiteren erfindungsgemäßen Aspekt stellen wir eine Verbindung der Formel (I) zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin bereit.

[0043] Nach einigen Ausführungsformen der Erfindung stellen wir die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines therapeutischen Mittels zur Behandlung einer Bedingung bereit, die durch COX-2 vermittelt wird.

[0044] Nach einigen weiteren Ausführungsformen der Erfindung stellen wir die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines therapeutischen Mittels zur Behandlung einer entzündlichen Erkrankung bereit.

[0045] Es sollte verstanden werden, dass die Bezugnahme auf Behandlung sowohl die Behandlung vorhandener Symptome einschließt und die prophylaktische Behandlung, solange es nicht explizit anders angegeben ist.

[0046] Es sollte so verstanden werden, dass alle Referenzen auf Verbindungen der Formel (I) spezifisch Referenzen auf die Verbindungen der Formel (IA) und der Verbindungen der Formel (IB) und jedes der Beispiele hierzu einschließen.

[0047] Es wird berücksichtigt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft zusammen mit einem oder mehreren anderen therapeutischen Mitteln verwendet werden. Beispiele solcher geeigneter Mittel für die adjunktive Therapie schließen einen 5HT₁-Agonisten wie Triptan (z. B. Sumatriptan oder Naratriptan) ein, einen Adenosin A1-Agonisten, einen EP-Liganden, einen NMDA-Modulator wie einen Glycin-Antagonisten, einen Natriumkanal-Blocker (z. B. Lamotrigin), einen Substanz P-Antagonisten (z. B. einen NK₁-Antagonisten), ein Cannabinoid, Acetaminophen oder Phenacetin; einen 5-Lipoxygenase-Inhibitor, einen Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, ein DMARD (z. B. Methotrexat), Gabapentin und verwandte Verbindungen, ein trizyklisches Antidepressivum (z. B. Amitryptillin), ein Neuronen stabilisierendes Antiepileptikum, einen mono-aminergen Aufnahme-Inhibitor (z. B. Venlafaxin), einen Matrix-Metalloproteinase-Inhibitor, einen Stickstoffoxidase-Synthase- (NOS) Inhibitor, wie einen iNOS oder nNOS-Inhibitor, einen Inhibitor der Freisetzung, oder Wirkung von Tumor-Necrose Faktor α , eine Antikörpertherapie wie eine Therapie mit monoclonalen Antikörpern, ein antivirales Mittel wie ein Nucleosidinhibitor (z. B. Lamivudin) oder einen Modulator des Immunsystems (z. B. Interferon), ein opioides Analgeticum, ein Lokalanaestheticum, ein Stimulans (einschließlich Coffein), einen H₂-Antagonisten (z. B. Ranitidin), einen Protonenpumpeninhibitor (z. B. Omeprazol), ein Antacid (z. B. Aluminium oder Magnesiumhydroxid), ein Antiflatulenz (z. B. Simethicon), ein verstopfungshemmendes Mittel (z. B. Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pseudoephedrin, Oxymetazolin, Epinephrin, Naphazolin, Xylometazolin, Propylhexedrin, oder Levo-desoxyephedrin), ein Antitussivum (z. B. Kodein, Hydrocodon, Carmiphen, Carbetapentan, oder Dexamethorphan), ein Diureticum, oder ein sedierendes oder nicht sedierendes Antihistaminikum. Es sollte verstanden werden, dass die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) in Verbindung mit einem oder mehreren anderen therapeutischen Mitteln einschließt.

[0048] Die Verbindungen der Formel (I) werden günstig in Form pharmazeutischer Zusammensetzungen verabreicht. D. h., dass wir in einigen Ausführungsformen der Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereitstellen, die eine Verbindung der Formel (I) umfassen, die an die Verwendung beim Menschen oder in der Veterinärmedizin angepasst ist. Solche Zusammensetzungen können einfach zur Verwendung in der konventionellen Weise in einer Mischung mit einem oder mehreren physiologisch annehmbaren Trägern oder Excipienten vorliegen.

[0049] Wie von dem Fachmann auf dem Gebiet erkannt werden wird, können die erfindungsgemäßen Verbindungen unter Verwendung bekannter Mahlverfahren gemahlen werden, wie dem Nassmahlverfahren, um eine Partikelgröße zu gewinnen, die für eine Tablettenrezeptur geeignet ist oder für andere Formulierungsarten. Insbesondere für solche Verbindungen, die eine schlechte Bioverfügbarkeit aufweisen, fein verteilte (nanopartikelartige) Präparate der Verbindungen der Erfindung können durch im Gebiet bekannte Verfahren hergestellt werden, z. B. siehe die internationale Patentanmeldung Nr. WO 02/00196 (SmithKline Beecham).

[0050] Die Verbindungen der Formel (I) können zur Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise formuliert werden. Sie können beispielsweise für die topische Verabreichung oder die Verabreichung durch Inhalation formuliert werden, oder mehr bevorzugt für die orale, transdermale oder parenterale Verabreichung. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann in einer Form sein, dass sie die kontrollierte Freisetzung der Verbindungen der Formel (I) bewirkt.

[0051] Für orale Verabreichungen kann die pharmazeutische Zusammensetzung beispielsweise die Form von Tabletten (einschließlich sublingualer Tabletten), Kapseln, Pulver, Lösungen, Sirups oder Suspensionen annehmen, die durch konventionelle Verfahren mit annehmbaren Excipienten hergestellt werden.

[0052] Für die transdermale Verabreichung kann die pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines transdermalen Pflasters, wie einem transdermalen iontophoretischen Pflaster, gegeben werden.

[0053] Für die parenterale Verabreichung kann die pharmazeutische Zusammensetzung als eine Injektion oder als kontinuierliche Infusion verabreicht werden (z. B. intravenös, intravasculär oder subcutan). Die Zusammensetzungen können die Formen von Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wässrigen Trägern annehmen und können Formulierungsmittel enthalten wie Suspendier-, Stabilisier- und/oder Dispergiermittel. Bei Verabreichung durch die Injektion können diese die Form einer Einheitsdosis- oder einer Mehrfachdosispräsentation bevorzugt mit einem hinzugegebenen Konservierungsmittel haben.

[0054] Alternativ zur parenteralen Verabreichung kann der wirksame Inhaltsstoff in pulvriger Form zur Rekonstituierung mit einem geeigneten Träger vorliegen.

[0055] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenfalls als Depotpräparat formuliert werden. Solche langwirkenden Formulierungen können durch Implantat (z. B. subcutan oder intramuskulär) oder durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Daher können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit geeigneten polymeren oder hydrophoben Materialien formuliert werden (z. B. als Emulsion in einem annehmbaren Öl) oder als Ionenaustauschharze oder als kaum lösliche Derivate, z. B. als kaum lösliches Salz.

[0056] Wie oben erwähnt wurde, können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln verwendet werden. Die Erfindung stellt daher in einem weiteren Aspekt eine Kombination bereit, die eine Verbindung der Formel (I) zusammen mit einem weiteren therapeutischen Mittel umfasst.

[0057] Die oben erwähnten Kombinationen können günstig zur Verwendung in Form einer pharmazeutischen Rezeptur vorliegen, und solche pharmazeutischen Formulierungen, die eine Kombination wie oben definiert wurde, zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Excipienten umfassen, umfassen einen weiteren erfindungsgemäßen Aspekt. Die einzelnen Bestandteile solcher Kombinationen können entweder sequentiell oder gleichzeitig in separaten oder kombinierten pharmazeutischen Rezepturen verabreicht werden.

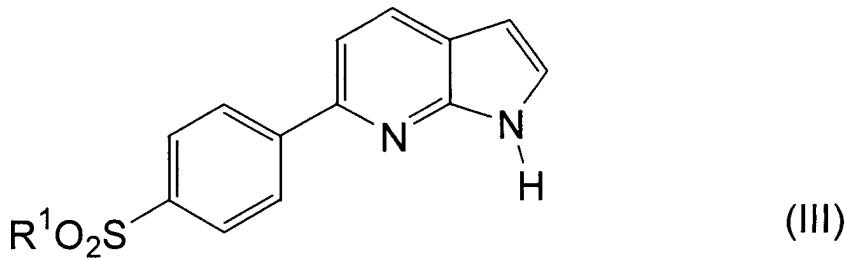
[0058] Wenn eine Verbindung der Formel (I) in Kombination mit einem zweiten therapeutischen Mittel verwendet wird, das gegen den gleichen Erkrankungszustand wirksam ist, kann sich die Dosis jeder Verbindung unterscheiden von der, die verwendet wird, wenn die Verbindung alleine benutzt wird.

[0059] Geeignete Dosen werden von Fachleuten auf dem Gebiet leicht erkannt.

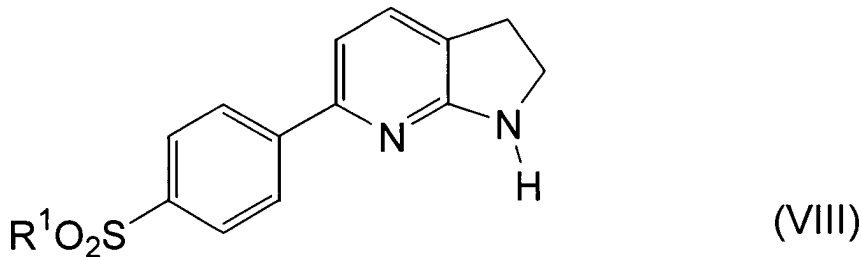
[0060] Eine vorgeschlagene tägliche Dosis einer Verbindung der Formel (I) zur Behandlung eines Menschen beträgt 0,01 mg/kg bis 50 mg/kg, z. B. 0,5 mg/kg bis 10 mg/kg, z. B. 0,1 mg/kg bis 5 mg/kg, welche günstig in 1 bis 4 Dosen verabreicht werden. Die präzise Dosis, die benutzt wird, hängt vom Alter und dem Zustand des Patienten ab, und vom Darreichungsweg. D. h., dass z. B. eine tägliche Dosis von 0,25 mg/kg bis 10 mg/kg für die systemische Verabreichung geeignet sein kann.

[0061] Verbindungen der Formel (I) können durch irgendein im Fachgebiet bekanntes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen analoger Struktur hergestellt werden.

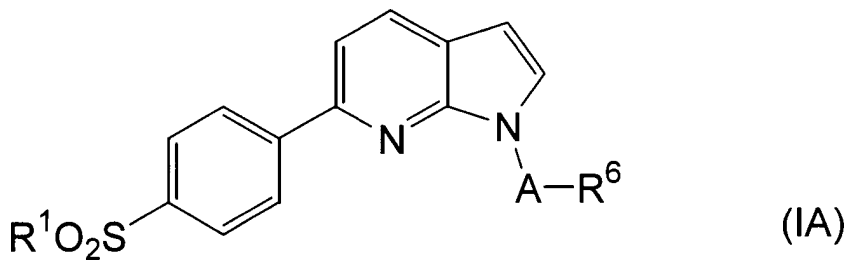
[0062] Daher können Verbindungen der Formel (IA), in denen jeder der R⁴ und R⁵ Wasserstoff ist, hergestellt werden durch ein Verfahren, das umfasst:
Reduzieren einer Verbindung der Formel (III),



um die Verbindung der Formel (VIII) zu bilden;



[0063] Umsetzen dieser Verbindung der Formel (VIII) mit einer Verbindung R⁶-A-X, oder einem geschützten Derivat davon, wobei X Halogen ist, wie Chlor, Brom oder Iod, oder ein Sulfonat wie Methansulfonat, (4-Methyl)benzolsulfonat oder Trifluormethansulfonat, und A und R⁶ wie zuvor definiert sind, um eine Verbindung der Formel (IA) herzustellen, worin R⁴ und R⁵ beide Wasserstoff sind.



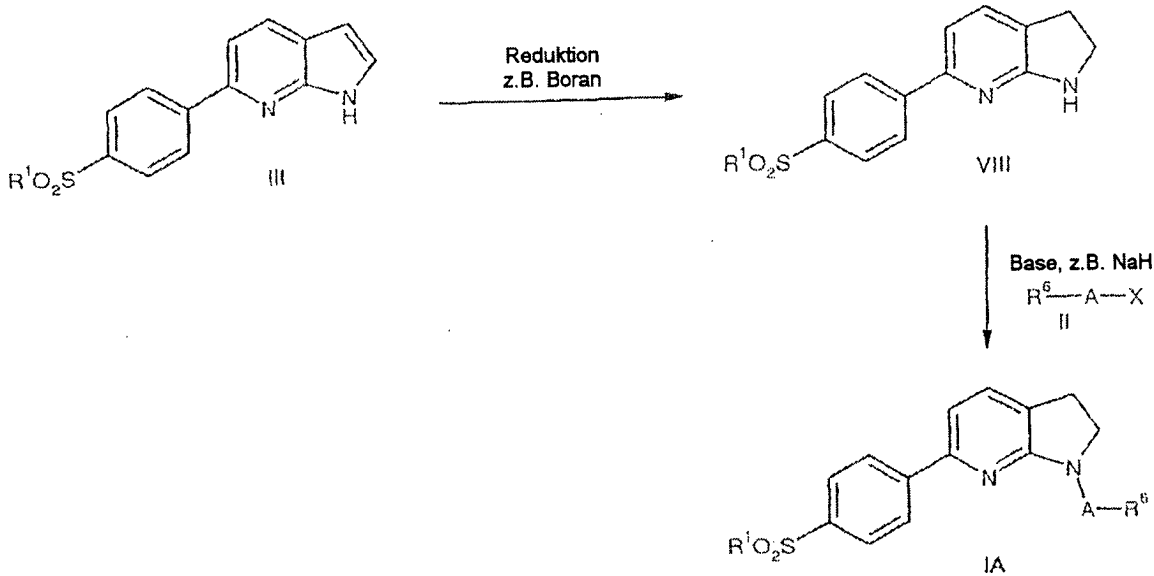
und danach, falls notwendig,

Umwandeln der Verbindung dieser Formel (IA) in eine andere Verbindung der Formel (IA); und/oder Entschützen eines geschützten Derivats einer Verbindung der Formel (IA).

[0064] Die Synthese einer Verbindung der Formel (IA), worin R⁴ und R⁵ beide Wasserstoff sind, ist in Schema 1 unten gezeigt, worin R¹, R⁶ und A wie unter Bezugnahme auf Formel (I) definiert sind, solange es nicht anders angegeben ist; X ist ein Halogen, wie Cl, Br oder I, oder ein Sulfonat, wie Methansulfonat, (4-Methyl)benzolsulfonat oder Trifluormethansulfonat.

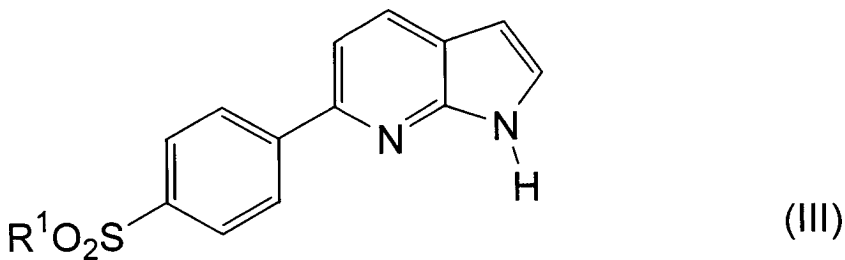
[0065] Bezüglich Schema 1, können Verbindungen der Formel (IA) durch die Behandlung der Verbindungen der Formel (VIII) mit R⁶-A-X in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid hergestellt werden. Die Umsetzung wird günstigerweise in einem Lösungsmittel wie DMF (N,N-Dimethylformamid) und bei zwischen 0°C und einer erhöhten Temperatur durchgeführt.

Schema 1

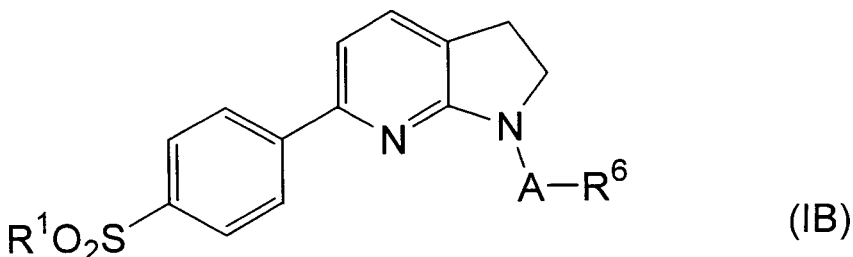


[0066] Günstigerweise wird die Umwandlung der Verbindungen der Formel (III) in Verbindungen der Formel (VIII) in einem Reduktionsmittel, wie Boran, durchgeführt, in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie Tetrahydrofuran und bei Umgebungs- bzw. erhöhter Temperatur.

[0067] Verbindungen der Formel (IB), worin R^4 und R^5 Wasserstoff ist, können durch ein Verfahren hergestellt werden, das umfasst:
Umsetzen einer Verbindung $R^6\text{-A-X}$ (II) oder eines geschützten Derivats davon mit einer Verbindung der Formel (III),



worin X Halogen ist, wie Cl, Br oder I, oder ein Sulfonat, wie Methansulfonat, (4-Methyl)benzolsulfonat oder Trifluormethansulfonat und R^6 und A wie zuvor definiert sind, um eine Verbindung der Formel (IB) gemäß der vorliegenden Erfindung herzustellen:

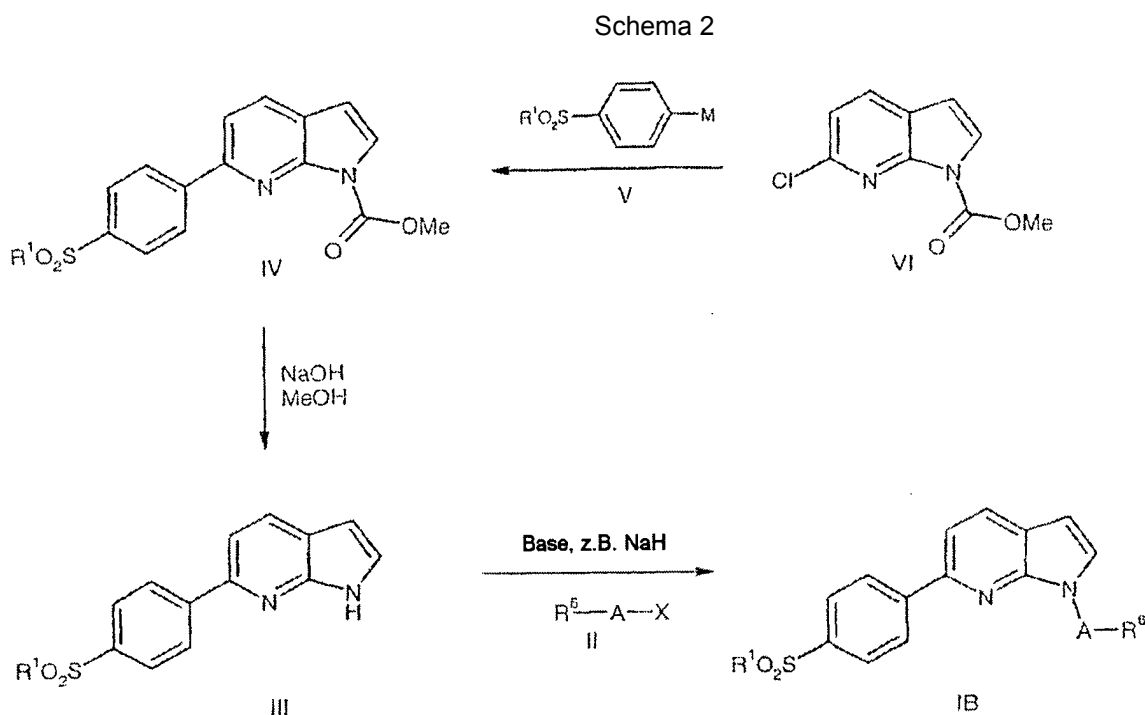


und danach und falls notwendig,
Umwandeln dieser Verbindung der Formel (IB) in eine andere Verbindung der Formel (I); und/oder Entschützen eines geschützten Derivates der Verbindung der Formel (IB).

[0068] Die gesamte Synthese einer Verbindung der Formel (IB) wird in Schema 2 unten gezeigt, worin R^1 , R^6 und A wie oben definiert sind, sofern nichts anderes angegeben ist, X ist ein Halogen wie Cl, Br oder I, oder ein Sulfonat, wie Methansulfonat (4-Methyl)benzolsulfonat oder Trifluormethansulfonat; und M stellt Boronsäure oder ein Ester wie beispielsweise $B(OH)_2$ oder $B(OC_{1-6}\text{-Alkyl})_2$ oder $B(OC(CH_3)_2C(CH_3)_2O)$ dar.

[0069] Unter Bezugnahme auf Schema 2 können Verbindungen der Formel (IB), worin jeder aus R^4 und R^5 Wasserstoff ist und $n = 1, 2$ oder 3 ist, durch Behandlung von Verbindungen der Formel (III) mit R^6 -A-X (II) in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid hergestellt werden. Die Reaktion wird günstigerweise in einem Lösungsmittel, wie in DMF (N,N-Dimethylformamid) und bei zwischen 0°C und erhöhter Temperatur durchgeführt.

[0070] Alternativ dazu kann, wenn n 0 ist, die Behandlung der Verbindungen der Formel (III) mit R^6 -A-X (II) in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Kupfer-(I)-Salzes, wie Kupfer-(I)-Jodid, eines Diaminliganden, wie N,N'-Dimethylethylendiamin, und einer Base wie Kaliumphosphat durchgeführt werden. Die Umsetzung wird günstigerweise in einem Lösungsmittel durchgeführt wie beispielsweise in Toluol und bei erhöhter Temperatur, gemäß beispielsweise dem Verfahren, das von Antilla et al. in J. C. Antilla, A. Klapars & S. L. Buchwald in J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 11684 beschrieben ist.



[0071] Alternativ dazu kann, wenn n 0 ist, die Behandlung der Verbindungen der Formel (III) mit R^6 -A-X (II) in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Palladiumquelle durchgeführt werden, wie Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium [$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$], einem Liganden, wie 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl und einer Base wie Natriumtertbutoxid. Die Reaktion wird günstigenfalls in einem Lösungsmittel wie Toluol durchgeführt, und bei einer erhöhten Temperatur, beispielsweise gemäß dem Verfahren, das in Old et al. in D. W. Old, M. C. Harris & S. L. Buchwald in Org Lett 2000, 2, 1403 beschrieben ist.

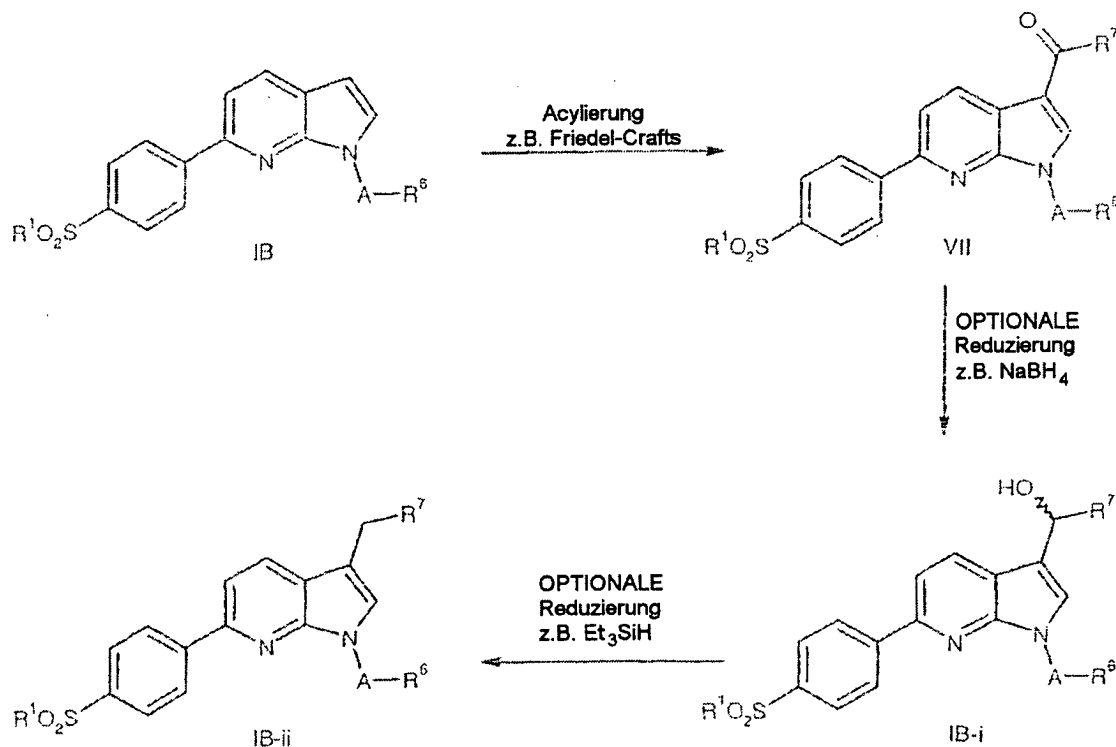
[0072] Die Umwandlung der Verbindungen der Formel (IV) in Verbindungen der Formel (III) wird günstigenfalls unter Verwendung von wässrigem Natriumhydroxid in einem Lösungsmittel durchgeführt, wie einem Alkohol (z. B. Methanol) und bei einer erhöhten Temperatur.

[0073] Die Verbindung der Formel (VI) kann in Verbindung mit der Formel (IV) über die Suzuki-Bindungsreaktion umgewandelt werden, bei der eine Palladiumquelle wie Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$] oder Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium [$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$] und eines Liganden wie Triphenylphosphin oder Tri(tertbutyl)phosphin, und einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumfluorid in einem Lösungsmittel wie einer Wasser/Toluol-Mischung, einer Wasser/Dimethoxyethan-Mischung oder 1,4-Dioxan verwendet wird.

[0074] Verbindung (VI) kann günstig aus 7-Azaindol gemäß dem Verfahren hergestellt werden, das beschrieben wird von S. Minakata, M. Komatsu & Y. Ohshiro in Synthesis 1992, 661.

[0075] Verbindungen der Formel (IB), in der R^4 und R^5 Wasserstoff sind, können gemäß dem Schema 3 unten in andere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (IB) in Übereinstimmung mit dem Verfahren durchgeführt werden, bei dem R^5 anders als Wasserstoff ist:

Schema 3



[0076] In Schema 3 ist R⁷ ein verzweigtes oder lineares C₁₋₅-Alkyl, welches nicht substituiert ist oder ein oder mehrere Male durch einen oder mehrere Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus Halo und Hydroxy, so dass jede der Verbindungen, außer Verbindungen der Formel (VII), eine Verbindung der Formel (IB) gemäß der vorliegenden Erfindung ist.

[0077] Die Umwandlung der Verbindungen der Formel (IB)-i in Verbindungen der Formel (IB)-ii wird günstigenfalls unter Verwendung eines Reduktionsmittels durchgeführt, wie Triethylsilan, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure. Die Reaktion wird günstigenfalls in einem Lösungsmittel durchgeführt, wie in Dichlormethan, und bei zwischen 0°C und Umgebungstemperatur.

[0078] In günstigen Fällen wird die Umwandlung der Verbindungen der Formel (VII) in Verbindungen der Formel (IB)-i unter Verwendung eines Reduktionsmittels wie Natriumborhydrid in einem Lösungsmittel wie Methanol/THF-Mischung und bei zwischen 0°C und Umgebungstemperatur durchgeführt.

[0079] Verbindungen der Formel (IB), worin R⁴ und R⁵ beide Wasserstoff sind, können in Verbindungen der Formel (VII) unter Verwendung einer Friedel-Crafts-Acylierungsreaktion umgewandelt werden, bei der Säurechlorid der Formel R⁷COCl in Gegenwart eines Katalysators wie eines Aluminiumtrichlorids verwendet wird. Die Reaktion wird günstigenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Dichlormethan und bei zwischen 0°C und Umgebungstemperatur durchgeführt.

[0080] In Schema 3 ist die Verbindung der Formel (VII) eine Verbindung der Formel (IB), wenn R⁷ Wasserstoff ist. Die Umwandlung der Verbindungen der Formel (IB), worin R⁴ und R⁵ beide Wasserstoff sind, in Verbindungen der Formel (IB), worin R⁵ CHO ist, kann günstig durch die Verwendung eines Gemisch aus Phosphoroxychlorid und Dimethylformamid durchgeführt werden, und zwischen Umgebungs- und erhöhter Temperatur (z. B. bei erhöhter Temperatur). Weiter kann die Umwandlung der Verbindungen der Formeln (IB), worin R⁵ CHO ist, in Verbindungen der Formel (IB), worin R⁵ CH₂OH oder CH₃ ist, in einer analogen Weise zu der für die Umwandlungen von Verbindungen der Formel (VII) in Verbindungen der Formel (IB)-i durchgeführt werden, und zu Umwandlungen von Verbindungen der Formel (IB)-i, in Verbindungen der Formel (IB)-ii wie oben beschrieben wurde.

[0081] Es wird Fachleuten im Gebiet klar sein, dass einige der in den Schemata 1 bis 3 beschriebenen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) oder von Zwischenprodukten hierfür nicht auf einige der möglichen Substituenten anwendbar sind.

[0082] Es wird durch Fachleute auf dem Gebiet weiter erkannt werden, dass es notwendig sein kann, die Umwandlungen, die in irgendeinem der Schemata 1 bis 3 in verschiedener Reihenfolge von der beschriebenen durchzuführen, oder eine oder mehrere der Umwandlungen zu modifizieren, um die gewünschte Verbindung der Formel (I) hervorzubringen.

[0083] Wie von Fachleuten auf dem Gebiet erkannt werden wird, kann es bei jedem Stadium der Synthese der Verbindungen der Formel (I) notwendig oder wünschenswert sein, eine oder mehrere empfindliche Gruppen in dem Molekül zu schützen, um unerwünschte Nebenreaktionen zu verhindern. Die Schutzgruppen, die zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) verwendet werden, können in konventioneller Weise verwendet werden. Siehe z. B. solche, die beschrieben sind in 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, third edition, (Wiley, 1999), welches hier durch Bezugnahme aufgenommen ist, welches ebenfalls Verfahren zur Entfernung solcher Gruppen beschreibt.

[0084] Verbindungen der Formel R⁶-A-X sind entweder bekannte Verbindungen oder können durch Verfahren der Literatur hergestellt werden, wie beispielsweise solche, die in 'Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group preparations' by Richard Larock (VCH, 1989), welches hier durch Bezugnahme aufgenommen wird.

[0085] Bestimmte Zwischenprodukte, die oben beschrieben werden, sind neue Verbindungen, und es sollte verstanden werden, dass alle neuen Zwischenprodukte hier weitere Aspekte der vorliegenden Erfindung bilden. Verbindungen der Formel (III) und (IV) sind Haupt-Zwischenprodukte und stellen entsprechende Einzelaspekte der vorliegenden Erfindung dar. Verfahren zur Herstellung dieser Zwischenprodukte bilden, so wie sie beschrieben und hier definiert sind, ebenfalls einen Teil der Erfindung.

[0086] Günstigerweise werden erfindungsgemäße Verbindungen nach der Aufarbeitung in Form einer freien Base isoliert. Pharmazeutisch annehmbare Additionssalze der Verbindungen der Erfindung können unter Verwendung konventioneller Mittel hergestellt werden.

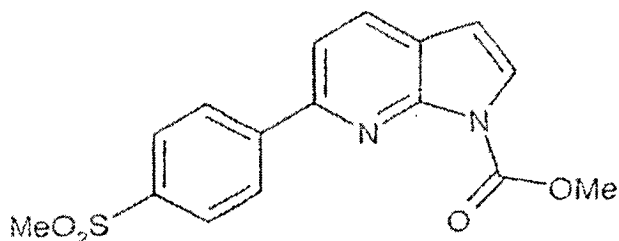
[0087] Solvate (z. B. Hydrate) einer Verbindung der Erfindung können während der Aufarbeitungsprozedur eines der zuvor erwähnten Verfahrensschritte gebildet werden.

[0088] Die Zwischenprodukte und Beispiele, die folgen, stellen die Erfindung dar, begrenzen die Erfindung jedoch in keiner Weise. Alle Temperaturen sind in °C. Kieselsäurechromatographie betrifft entweder Flash-Säulenchromatographie, welche mit Biotage-Säulenchromatographie-Patronen oder Festphasenextraktion- (SPE) Chromatographie, unter Verwendung einer Varian Mega Bond Elut (Si) Patrone (Anachem) unter 15 mmHG durchgeführt werden. Dünnschichtchromatographie (Tlc) wurde auf Kieselsäureplatten durchgeführt. Eine analytische HPLC wurde an einer Supelcosil LCABZ+PLUS Säule (3,3 cm × 4,6 mm ID) durchgeführt, und mit 0,1% HCO₂H und 0,01 M Ammoniumacetat und Wasser (Lösungsmittel A) und 0,05% HCO₂H 5% Wasser in Acetonitril (Lösungsmittel B), unter Verwendung des folgenden Elutionsgradienten 0–0,7 Minuten 0% B, 0,7–4,2 Minuten linearer Gradient bis 100% B, 4,2–5,3 Minuten 0% B, 5,3–5,5 Minuten 0% B bei einer Fließrate von 3 ml/min. Die Massenspektren (MS) wurden auf einem Waters ZQ Massenspektrometer unter Verwendung Electrospray-positiver [(ES+ve, um MH⁺ und M(NH₄)⁺ molekulare Ionen zu ergeben] oder Electrospray-negativ [(E5-ve um (M-H)⁻ Molekularion zu ergeben] Modi aufgezeichnet. Nuklearmagnetresonanz- (NMR) Spektren wurden unter Verwendung eines Bruker DPX400 Spectrometers in CDCl₃ aufgezeichnet, sofern es nicht anders angegeben ist. Eine Masse-abhängige präparative HPLC wurde auf einer Supelco ABZ+ Säule (10 cm × 10 mm ID, 5 µm) durchgeführt, bei der 0,1% HCO₂H in Wasser (Lösungsmittel A) und 0,05% HCO₂H/5% Wasser in Acetonitril (Lösungsmittel B), unter Verwendung der folgenden 10-minütigen Elutionsgradienten gemäß der analytischen LC Rückhaltedauer: 1,5–2,2 min., 0–30% B; 2,0–2,8 min, 5–30% B; 2,5–3,0 min, 15–55% B; 2,8–4,0 min, 30–80% B; 3,8–5,5 min, 50–90% B. Die Massenspektren wurden auf einem Micromass ZMD Massenspektrometer unter Verwendung von Electronenspray positiven [(ES+ve, um MH⁺ und M(NH₄)⁺ molekulare Ionen zu ergeben] oder Electronenspray negativ [(ES-ve um (M-H)⁻ molekulare Ionen zu ergeben] Modi aufgezeichnet.

[0089] Zusätzlich zu den bereits definierten wurden die folgenden Abkürzungen verwendet: Me, Methyl; NMP, N-Methylpyrrolidinon; und THF, Tetrahydrofuran.

Zwischenprodukt 1

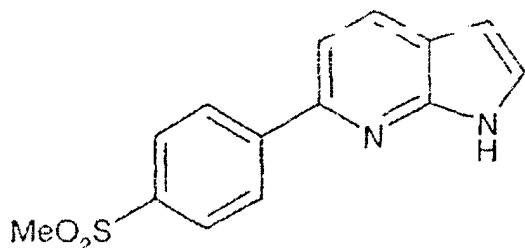
Methyl 6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-7-azaindol-1-carboxylat



[0090] Zu einer gut entgasten Suspension der Verbindung VI (1,02 g, 4,9 mmol), die beispielsweise aus 7-Azaindol gemäß dem Verfahren gewonnen wurde, das beschrieben ist in S. Minakata, M. Komatsu and Y. Ohshiro in *Synthesis* 1992, 661, wurden 4-(Methylsulfonyl)phenylboronsäure (1,9 g, 9,7 mmol) und Kaliumfluorid (0,93 g, 16 mmol) in 1,4-Dioxan (25 ml) bei Raumtemperatur und in einer Stickstoffatmosphäre wurden Tris(dibenzylidineton)dipalladium (67 mg) und Triterbutylphosphoniumtetrafluorborat (64 mg) gegeben. Nach dem Rühren bei 100°C für 14 Stunden wurde die Reaktion abgekühlt, aufkonzentriert und der Rest wurde zwischen gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und Ethylacetat aufgeteilt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige weiter mit Ethylacetat extrahiert und die zusammengegebenen organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo aufkonzentriert, um nach der Reinigung mittels Kieselsäurechromatographie und Eluieren mit einem Gradienten aus Cyclohexan zu Ethylacetat die Titelverbindung zu ergeben (1,39 g, TLC R_f 0,26, 2:3 Ethylacetat:Cyclohexan) MS m/z 331 (MH^+).

Zwischenprodukt 2

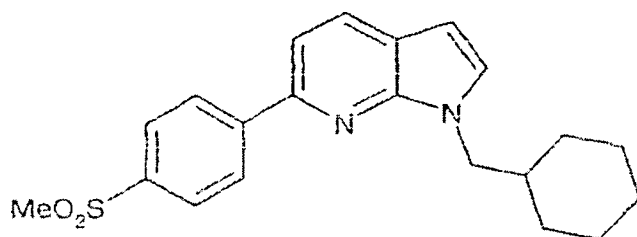
6-[4-(Methylsulfonyl)phenyl]-7-azaindol



[0091] Eine Lösung des Zwischenprodukts 1 (1,34 g, 4,0 mmol) in 2 N wässrigem Natriumhydroxid (20 ml) und Methanol (20 ml) wurde bei 80°C für 3 h erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde Methanol in vacuo entfernt, die verbleibende Suspension mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo aufkonzentriert, um die Titelverbindung (1,91 g) zu ergeben. LC Retentionsdauer 2,82 min, MS m/z 273 (MH^+).

Beispiel 1

1-(Cyclohexanmethyl)-6-[4-methylsulfonyl]phenyl]-7-azaindol

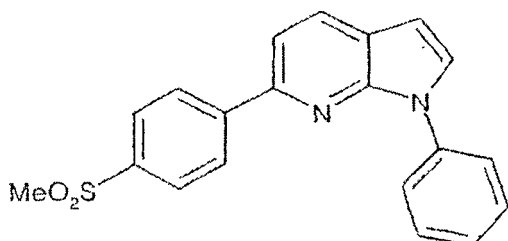


[0092] Zu einer Suspension aus Natriumhydrid (auf 5 mg einer 60%igen Dispersion in Mineralöl, 0,12 mmol) in Dimethylformamid (0,5 ml) bei 0°C wurde eine Lösung des Zwischenprodukts 2 (30 mg, 0,11 mmol) in Dimethylformamid (0,5 ml) gegeben. Nach dem Rühren bei dieser Temperatur für 30 min wurde Cyclohexanmethylbromid (0,017 ml, 0,12 mmol) hinzugegeben, und die Reaktion wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nach dem Rühren für 14 h wurde das Lösungsmittel in vacuo entfernt, der Rest zwischen Dichlormethan und

gesättigtem wässrigen Natriumcarbonat aufgeteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und direkt mittels Kieselsäurechromatographie gereinigt, und mit Dichlormethan eluiert, um die Titelverbindung (37 mg) mit einer LC-Retentionszeit von 4,02 min zu ergeben, MS m/z 369 (MH⁺).

Beispiel 2

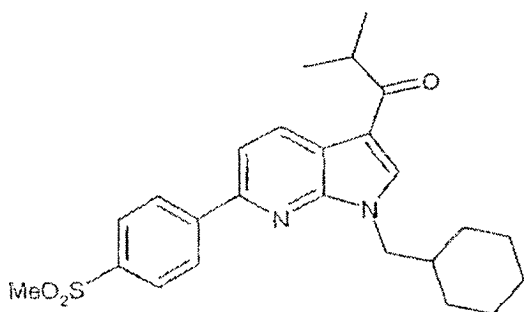
1-Phenyl-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-7-azaindol



[0093] Eine Suspension des Zwischenprodukts 2 (30 mg, 0,11 mmol), Iodbenzol (0,01 ml, 0,09 mmol), Kupfer (I) Iodid (1 mg), N,N'-dimethylethylendiamin (0,002 ml) und Kaliumphosphat (41 mg, 0,19 mmol) in Toluol (1 ml) wurde gut entgast und bei 110°C in einer Stickstoffatmosphäre für 14 h erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel in vacuo entfernt, und der Rest mittels Kieselsäurechromatographie gereinigt, und mit Dichlormethan eluiert, um die Titelverbindung (15 mg) mit einer LC-Retentionszeit von 3,54 min zu ergeben, MS m/z 349 (MH⁺).

Zwischenprodukt 3

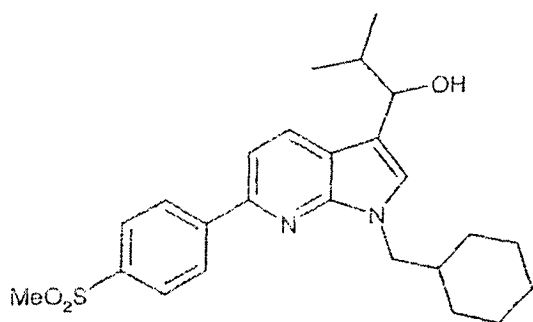
1-{1-(Cyclohexanmethyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-7-azaindol-3-yl}-2-methyl-1-propanon



[0094] Zu einer gerührten Suspension aus Aluminiumtrichlorid (180 mg, 1,36 mmol) in Dichlormethan (5 ml) bei Raumtemperatur wurde eine Lösung des Beispiels 1 (100 mg, 0,27 mmol) in Dichlormethan (2 ml) gegeben. Nach dem Rühren für 1,5 h wurde Isobutyrylchlorid (0,14 ml, 1,36 mmol) hinzugegeben und die Reaktion wurde für weiter 6 h gerührt, bevor sie durch Zugabe von Methanol abgeschreckt wurde. Die Lösungsmittel wurden in vacuo verdampft, und der Rest zwischen Dichlormethan und Wasser aufgeteilt. Die organische Phase wurde getrennt, getrocknet und direkt durch Kieselsäurechromatographie gereinigt und mit 1:1 Dichlormethan:Ethylacetat eluiert, um die Titelverbindung (46 mg) mit einer LC-Retentionsdauer von 3,85 min zu ergeben, MS m/z 439 (MH⁺).

Zwischenprodukt 4

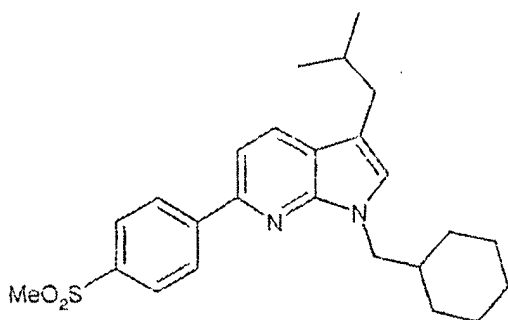
1-{1-(Cyclohexanmethyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-7-azaindol-3-yl}-2-methyl-1-propanol



[0095] Zu einer gerührten Lösung des Zwischenprodukts 3 (40 mg, 0,09 mmol) in einer Methanol/THF-Mischung (1:1, 4 ml) bei 0°C wurde Natriumborhydrid (7 mg, 0,18 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und für 3 h gerührt. Wasser wurde hinzugegeben, und das Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden getrocknet und aufkonzentriert, um die Titelverbindung (33 mg) mit einer LC-Retentionsdauer von 3,90 min zu ergeben, MS m/z 441 (MH⁺).

Beispiel 3

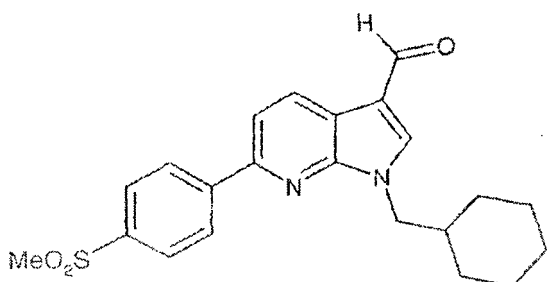
1-(Cyclohexanmethyl)-3-(2-methylprop-1-yl)-6-[4-methylsulfonyl]phenyl]-7-azaindol



[0096] Zu einer gerührten Lösung des Zwischenprodukts 4 (18 mg, 0,041 mmol) in Dichlormethan (1 ml) wurde Triethylsilan (0,08 ml, 0,053 mmol) und Trifluoressigsäure (0,016 ml, 0,20 mmol) gegeben. Nach dem Rühren für 3 h wurde Wasser hinzugegeben, das Gemisch getrennt und die wässrige Phase weiter mit Dichlormethan extrahiert. Die zusammengegebenen organischen Schichten wurden getrocknet, aufkonzentriert und durch Masse abhängiger präparativer HPLC gereinigt, um die Titelverbindung (6 mg) zu ergeben. LC-Rückhaltezeit 4,29 min, MS m/z 425 (MH⁺).

Beispiel 4

1-(Cyclohexanmethyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-7-azaindol-3-carboxaldehyd

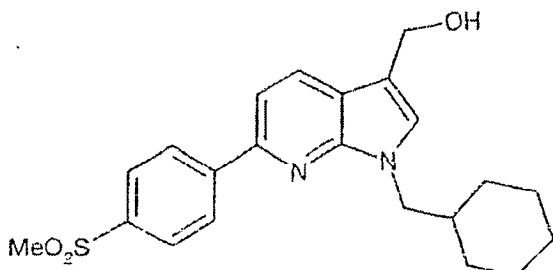


[0097] Dimethylformamid (1 ml) wurde zu Phosphoroxchlorid (0,07 ml, 0,75 mmol) bei 0°C hinzugegeben. Nach dem Rühren für 10 min bei Raumtemperatur wurde die Reaktion auf 0°C abgekühlt, bevor eine Lösung des Beispiels 1 (250 mg, 0,68 mmol) in Dimethylformamid (2 ml) hinzugegeben wurde. Die Reaktion wurde für 2 h bei 60°C erwärmt, bevor sie durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem Kaliumcarbonat (25 ml) abge-

kühlt und abgeschreckt wurde, und mit Dichlormethan extrahiert wurde. Die kombinierten organischen Schichten wurden getrocknet und aufkonzentriert, um nach Reinigung durch Kieselsäurechromatographie und Eluieren mit 1:1 Dichlormethan:Ethylacetat die Titelverbindung (228 mg) mit einer LC-Rückhaltdauer von 3,58 min zu ergeben, MS m/z 397 (MH⁺).

Beispiel 5

{1-(Cyclohexanmethyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-7-azaindol-3-yl}methanol

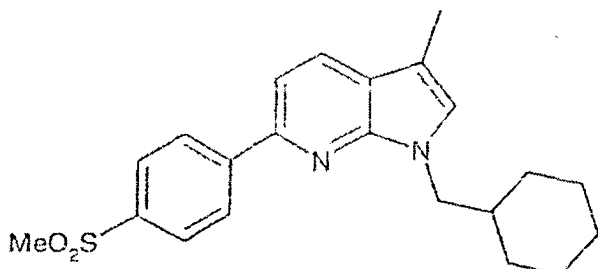


[0098] Zu einer gerührten Suspension des Beispiels 4 (100 mg, 0,25 mmol) in einer Methanol/THF-Mischung (1:1, 5 ml) bei 0°C wurde Natriumborhydrid (19 mg, 0,50 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und für 3 h gerührt.

[0099] Wasser wurde hinzugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Die zusammengegebenen organischen Schichten wurden getrocknet und aufkonzentriert, um die Titelverbindung (96 mg) zu ergeben. LC-Retentionszeit 3,42 min, MS m/z 399 (MH⁺).

Beispiel 6

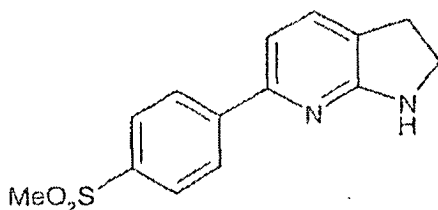
1-(Cyclohexanmethyl)-3-methyl-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-7-azaindol



[0100] Zu einer gerührten Lösung des Beispiels 5 (25 mg, 0,063 mmol) in Dichlormethan (1 ml) wurde Triethylsilan (0,013 ml, 0,082 mmol) und Trifluoressigsäure (0,024 ml, 0,32 mmol) gegeben. Nach dem Rühren für 1 h wurde Wasser hinzugegeben, das Gemisch getrennt und die wässrige Phase weiter mit Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden getrocknet, aufkonzentriert und durch Kieselsäurechromatographie gereinigt, mit Dichlormethan eluiert, um die Titelverbindung (12 mg) zu ergeben. LC-Retentionszeit 4,19 min, MS m/z 383 (MH⁺).

Zwischenprodukt 5

6-[4-Methylsulfonyl]phenyl]-7-azaindolin

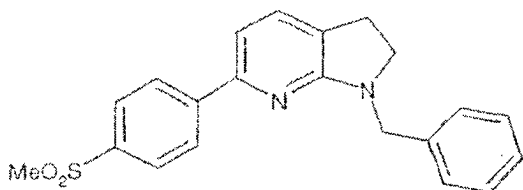


[0101] Zu einer gerührten Lösung des Zwischenprodukts 2 (150 mg, 0,55 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) in einer Stickstoffatmosphäre wurde Boran (2,2 ml einer 1-molaren Lösung in Tetrahydrofuran, 2,20 mmol) zuge-

geben. Nach dem Erwärmen im Rückfluss für 4 h wurde die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt, weiter wurde Boran (1,1 ml einer 1-molaren Lösung in Tetrahydrofuran, 1,10 mmol) hinzugegeben und die Erwärmung für 2 h fortgesetzt. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt und der Rest mittels Kieselsäurechromatographie gereinigt, und mit 1:1 Dichlormethan:Ethylacetat eluiert, um die Titelverbindung (45 mg) zu ergeben. LC-Retentionszeit 2,07 min, MS m/z 275 (MH⁺).

Beispiel 7

1-Benzyl-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-7-azaindolin

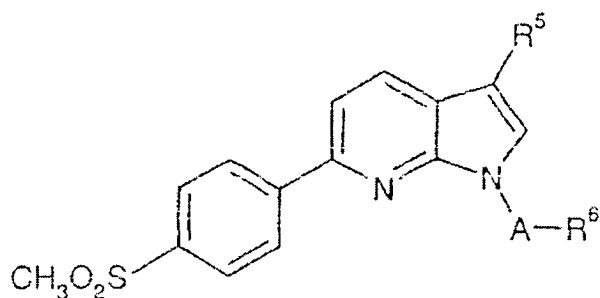


[0102] Zu einer Suspension aus Natriumhydrid (4 mg einer 60%igen Dispersion i Mineralöl, 0,10 mmol) in Dimethylformamid (0,5 ml) bei 0°C wurde eine Lösung des Zwischenprodukts 5 (22 mg, 0,08 mmol) in Dimethylformamid (0,5 mmol) gegeben. Nach dem Rühren bei dieser Temperatur für 30 min wurde Benzylbromid (0,010 ml, 0,08 mmol) hinzugegeben, und die Reaktion wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nach dem Rühren für 14 h wurde das Lösungsmittel in vacuo entfernt, der Rest zwischen Dichlormethan und Wasser aufgeteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet, aufkonzentriert und durch masseabhängige präparative HPCL gereinigt, um die Titelverbindung (9 mg) zu ergeben. LC-Retentionszeit 3,66 min, MS m/z 365 (MH⁺).

Beispiele 8 bis 18

[0103] Die in der Tabelle 1 gezeigten Beispiel 8 bis 18 wurden auf die für die Beispiele 1 oder 2 beschriebene Weise hergestellt.

Tabelle 1



Bsp.	A	R ⁵	R ⁶	Massenspek (MH ⁺)
8	CH ₂	H	2-Methylpyrid-3-yl	378
9	SO ₂	H	Phenyl	413
10	CH ₂	H	Pent-3-yl	357
11	(CH ₂) ₂	H	Ethyl	329
12	CH ₂	H	Phenyl	363
13		H	4-Fluorphenyl	367
14	CH ₂	H	Pyrid-3-yl	364
15	CH ₂	H	Pyrid-4-yl	364
16	CH ₂	H	Pyrid-2-yl	364
17	CH ₂	H	6-Methylpyrid-3-yl	378
18	CH ₂	H	4-Chlorphenyl	396, 398

Biologische Daten

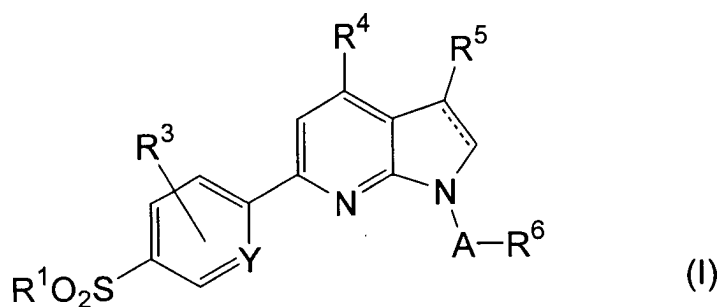
Microsomen-Assay

[0104] Die inhibitorische Aktivität gegen microsomale h-COX2 wurde gegen eine microsomale Präparation Baculovirus-infizierter SF9-Zellen untersucht. Ein Aliquot einer microsomalen Präparation wurde langsam auf Eis aufgetaut, und eine 1/40.000-Verdünnung wurde hiervon im Assay-Puffer hergestellt (steriles Wasser, entgast mit Argon enthaltend 100 mmol HEPES (pH 7,4), 10 mmol EDTA (pH 7,4), 1 mmol Phenol, 1 mmol reduziertes Glutathion, 20 mg/ml Gelatine und 0,001 mmol Hematin). Sobald die Enzymlösung verdünnt war, wurde sie für 5 sec beschallt (Branson sonicator, Einstellung 4,1 cm Spitze), um eine homogene Suspension sicherzustellen. 155 µl Enzymlösung wurden dann zu jedem Well einer 96-Well-Microtiterplatte hinzugegeben, die entweder 5 µl Testverbindung (40 × die benötigte Testkonzentration) oder 5 µl DMSO als Kontrollen enthielt. Die Platten wurden dann gemischt und bei Raumtemperatur für 1 h inkubiert. Nach der Inkubationszeit wurden 40 µl einer einer 0,5 µ-molaren Arachidonsäure zu jedem Well hinzugegeben, um eine Endkonzentration von 1 µM zu ergeben. Die Platten wurden dann gemischt und für genau 10 min (Raumtemperatur) vor der Zugabe von 25 µl 1 M HCl (Salzsäure) zu jedem Well zum Stoppen der Reaktion inkubiert. 25 µl an 1 M NaOH (Natriumhydroxid) wurden dann zu jedem Well hinzugegeben, um die Lösung vor der Bestimmung der PGE₂-Niveaus mittels Enzymimmunoassay (EIA) zu neutralisieren.

[0105] Die folgenden Beispiele hatten IC₅₀-Werte bei der Inhibierung von COX-2 von 0,5 µM oder weniger und mindestens 100-fache Selektivität für COX-2 gegenüber COX-1, bezogen auf einen Vergleich der entsprechenden IC₅₀-Werte.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, in dem:

Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus CH oder Stickstoff;

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, NH₂ und R₂CONH;

R² ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-AlkyloC₁₋₆-Alkyl, Phenyl, HO₂CC₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-AlkyloCOC₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-AlkyloCO, H₂NCC₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-AlkyloCONHC₁₋₆-Alkyl und C₁₋₆-AlkyloCONHCC₁₋₆-Alkyl;

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H und Halogen;

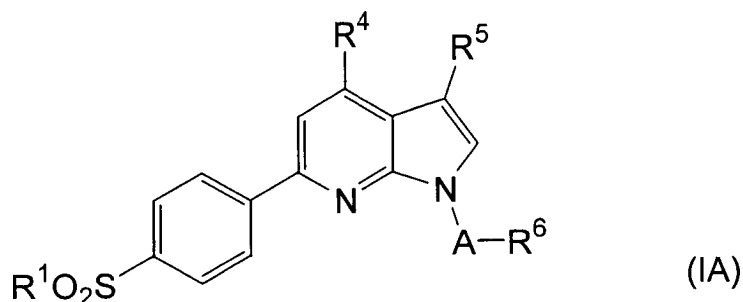
R⁴ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, C₁₋₆-Alkyl und C₁₋₂-Alkyl, substituiert durch ein bis vier Fluoratome;

R⁵ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, CHO und C₁₋₆-Alkyl, welches ein oder mehrere Male durch Halogen oder Hydroxy substituiert ist oder nicht substituiert ist;

A (CH₂)_n oder -SO₂- ist;

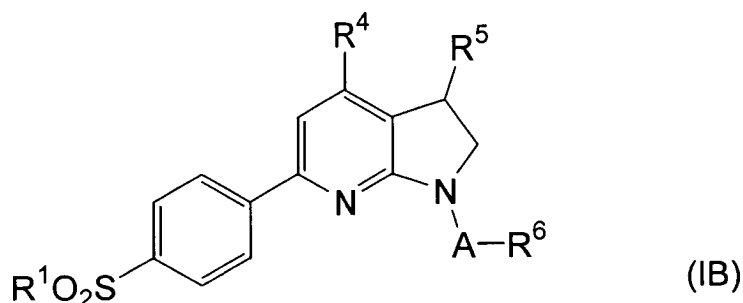
R⁶ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, C₄₋₈-Cycloalkyl, Phenyl und einem 6-gliedrigen Heteroaryl, wobei Phenyl und der 6-gliedrige Heteroarylring nicht substituiert sein können oder mit Halogen oder C₁₋₆-Alkyl ein oder mehrere Male substituiert sein können; und n 0 bis 3 ist.

2. Verbindung der Formel (IA)



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, in dem alle Substituenten wie bei der Verbindung der Formel (I) sind, die in Anspruch 1 definiert worden ist.

3. Verbindung der Formel (IB)



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, in dem alle Substituenten wie bei der Verbindung der Formel (I) sind, wie in Anspruch 1 definiert worden ist.

4. Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R¹ C₁₋₆-Alkyl ist.

5. Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R⁴ H, CHF₂, CH₂F, CF₃ oder C₁₋₄-Alkyl ist.

6. Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5, worin R^5 H, C_{1-4} -Alkyl, -CHO oder $-(CH_2)_nCH_2OH$ ist.

7. Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6, wobei R^6 C_{3-5} -Alkyl, Cyclohexyl, Pyridyl, ggf. substituiert mit C_{1-3} -Alkyl, oder Phenyl, ggf. substituiert mit Halogen, ist.

8. Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7, wobei n 0 oder 1 ist.

9. Verbindung gemäß Anspruch 3, worin R^1 C_{1-3} -Alkyl ist, R^4 H, CHF_2 , CH_2F , CF_3 oder C_{1-4} -Alkyl ist, R^5 H, C_{1-4} -Alkyl, -CHO oder $-CH_2OH$ ist, n 1 ist und R^6 C_{3-5} -Alkyl, Cyclohexyl, Pyridyl, ggf. substituiert mit C_{1-3} -Alkyl, oder Phenyl, ggf. substituiert durch Halogen, ist.

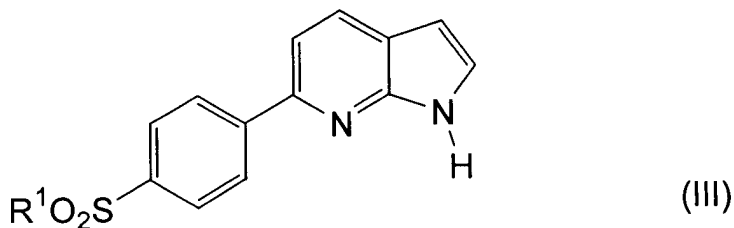
10. Verbindung gemäß Anspruch 3, worin R^1 C_{1-3} -Alkyl ist, R^4 H, CHF_2 , CH_2F , CF_3 oder C_{1-4} -Alkyl ist, R^5 H, C_{1-4} -Alkyl, -CHO oder $-CH_2OH$ ist, n 0 ist und R^6 Phenyl ist, ggf. substituiert mit Halogen.

11. Verbindung gemäß Anspruch 3, wobei R^1 CH_3 ist, R^3 H ist, R^4 H ist, R^5 H, C_{1-4} -Alkyl, -CHO oder $-CH_2OH$ ist, A $(CH_2)_n$ ist und n 1 ist, und R^6 C_{3-5} -Alkyl, Cyclohexyl, Pyridyl, ggf. substituiert durch CH_3 , oder Phenyl, ggf. substituiert durch Chlor, ist.

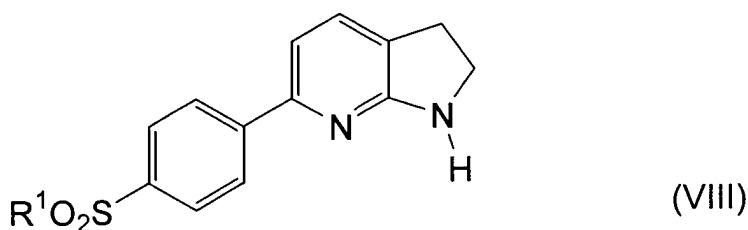
12. Verbindung gemäß Anspruch 3, worin R^1 CH_3 ist, R^3 H ist, R^4 H ist, R^5 H ist, A $(CH_2)_n$ ist und n 0 ist, und R^6 Phenyl, ggf. substituiert durch Fluor, ist.

13. Verbindung nach Formel (I), wie in Anspruch 1 beansprucht, und ausgewählt aus irgendeinem der Beispiele 1 bis 18.

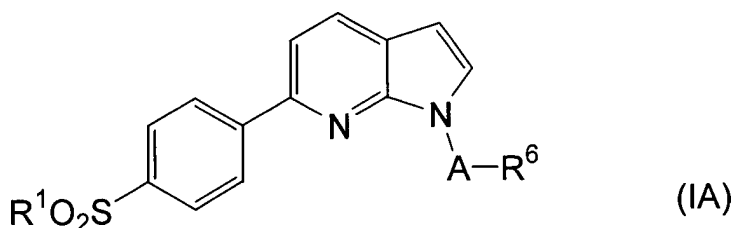
14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IA), wie in Anspruch 2 definiert, wobei R^4 und R^5 jeweils Wasserstoff sind, welches umfasst:
Reduzieren einer Verbindung der Formel (III),



um eine Verbindung der Formel (VIII) zu bilden;



Umsetzen der Verbindung (VIII) mit einer Verbindung R^6 -A-X oder einem geschützten Derivat davon, wobei X Halogen ist, wie Cl, Br oder I, oder ein Sulfonat, wie Methansulfonat, (4-Methyl)benzolsulfonat oder Trifluormethansulfonat, und A und R^6 wie zuvor definiert sind; um eine Verbindung der Formel (IA) herzustellen, worin R^4 und R^5 beide Wasserstoff sind



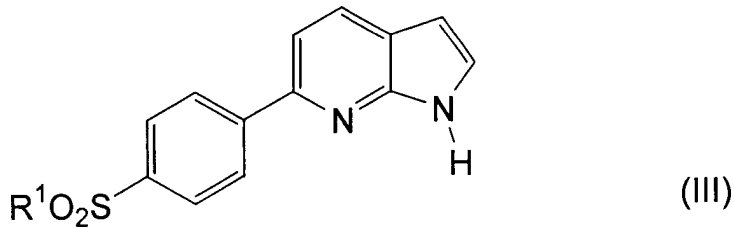
und danach, und falls notwendig,

Umwandeln dieser Verbindung der Formel (IA) in eine andere Verbindung der Formel (IA); und/oder

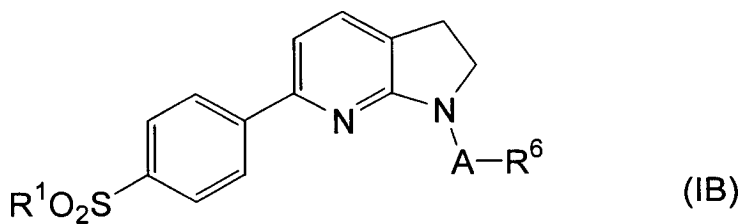
Entschützen eines geschützten Derivats der Verbindung der Formel (IA).

15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IB) wie in Anspruch 3 definiert, wobei R^4 und R^5 jeweils Wasserstoff sind, welches umfasst:

Umsetzen einer Verbindung R^6 -A-X (II) oder eines geschützten Derivats davon mit einer Verbindung der Formel (III)



worin X Halogen ist, wie Cl, Br oder I, oder ein Sulfonat, wie Methansulfonat, (4-Methyl)benzolsulfonat oder Trifluormethansulfonat, und R^6 und A wie zuvor definiert sind, um eine Verbindung der Formel (IB) gemäß der vorliegenden Erfindung herzustellen:



und danach, und falls notwendig,

Umwandeln der Verbindung der Formel (IB) in eine andere Formel der Verbindung der Formel (I); und/oder Entschützen eines geschützten Derivats der Verbindung der Formel (IB).

16. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine Verbindung der Formel (2), wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 10 definiert, in einer Mischung mit einem oder mehreren physiologisch annehmbaren Trägern oder Exzipienten.

17. Verbindung der Formel (I) wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 10 für Anwendung in der Human- oder Veterinärmedizin.

18. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 10 definiert, zur Herstellung eines therapeutischen Mittels zur Behandlung einer Kondition, die durch COX-2 vermittelt wird.

19. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 10 definiert, zur Herstellung eines therapeutischen Mittels zur Behandlung einer entzündlichen Krankheit.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen