



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 15 615 T2 2008.10.02**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 490 371 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 15 615.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/09549**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 718 092.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/084959**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.03.2003**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **16.10.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **29.12.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **15.08.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.10.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 495/14 (2006.01)**

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

369698 P 03.04.2002 US

(73) Patentinhaber:

Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, N.J., US

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 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, PT, RO, SE, SI, SK, TR

(72) Erfinder:

BELEMA, Makonen, New Haven, CT, US; BUNKER, Amy, Ann Arbor, MI 48103, US; NGUYEN, Van, New Britain, CT 06053-2583, US; BEAULIEU, Francis, Laprairie, Quebec J5R 5M4, CA; OUELLET, Carl, Boucherville, Quebec J4B 2Y3, CA; MARINIER, Anne, Kirkland, Quebec H9J 3E9, CA; ROY, Stephan, St-Lambert, Quebec J4S 1R5, CA; YANG, Xuejie, Middletown, CT 06457, US; QIU, Yuping, Windsor, CT 06095, US; ZHANG, Yunhui, Glastonbury, CT 06033, US; MARTEL, Alain, Delson, Quebec J0L 1G0, CA; ZUSI, Christopher, Hamden, CT 06514, US

(54) Bezeichnung: **TRICYCLISCHE VERBINDUNGEN BASIEREND AUF THIOPHEN UND ARZNEIMITTEL, DIE DIESE UMFASSEN**

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

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft tricyclische Verbindungen auf Thiophenbasis, Verfahren zur Verwendung der Verbindungen zur Behandlung von Entzündungs- und Immunerkrankungen und Arzneimittel, die diese umfassen.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF- α) ist ein wirksames Zytokin mit entzündungsfördernden Eigenschaften, das von vielen Zelltypen bei Stimulation freigesetzt wird. Untersuchungen haben einen Zusammenhang zwischen erhöhten Spiegeln von TNF- α und einer Vielzahl von Erkrankungen, wie septischem Schock, Hämatopoese, Tumoren und entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems, einschließlich HIV-Enzephalitis, zerebraler Malaria und Meningitis, gezeigt. Bestimmte neurodegenerative Erkrankungen, wie Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit und Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, sind Berichten zufolge ebenfalls mit erhöhten TNF- α -Spiegeln verbunden. Siehe z. B. Arvin et al., „The Role of Inflammation and Cytokines in Brain Injury“, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 1996, 20 (3), 445–452.

[0003] Entsprechend wurden verschiedene Arzneistoffklassen erforscht und entwickelt, um die TNF- α -Produktion bei sowohl Transkriptionsspiegeln als auch Translationsspiegeln zu hemmen, z. B. Corticosteroide, Rolipram (ein Hemmer der Phosphodiesterase IV, der die Synthese der TNF- α -mRNA unterdrückt), Calphostin und Zytokin unterdrückende, entzündungshemmende Arzneistoffe (CSAIDs – engl.: cytokine suppressing anti-inflammatory drugs) vom Imidazoltyp. Diese Arzneistoffe sind zur Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen verwendbar. Siehe Dinarello, „Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines During Inflammation: Experimental and Clinical Findings“, *Review* 1997, Bd. 0393-974X, S. 91–103.

[0004] In letzter Zeit wurde die Aufmerksamkeit auf die Rolle des nukleären Faktors κ B (NF- κ B) bei der Aktivierung des Weges gelenkt, der zur Produktion von TNF- α und anderen entzündlichen Zytokinen und Gentyphen führt. Neben TNF- α ist NF- κ B an der Regulation vieler Gene beteiligt, die an Immunfunktion und Entzündung beteiligt sind, einschließlich IL-2, IL-6, IL-8, IL-2R α , GM-GSF, interzellulärem Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1) und vaskulärem zellulären Adhäsionsmolekül-1 (VCAM-1). Daher liefert die Hemmung von NF- κ B und/oder seine Aktivierung einen Weg zur Behandlung verschiedener Erkrankungen, einschließlich Autoimmunerkrankungen, Alzheimer-Krankheit, Atherosklerose, Onkogenese usw. Siehe z. B. Baldwin, „The NF- κ B and I κ B Proteins: New Discoveries and Insights“, *Annual Rev. Immunol.* 1996, 14, 649–681; siehe auch Christman et al., „Impact of Basic Research an Tomorrow's Medicine, The Role of Nuclear Factor- κ B in Pulmonary Diseases“, *Chest* 2000, 117, 1482–1487.

[0005] Potenzielle Inhibitoren des NF- κ B und/oder des NF- κ B-Weges wurden nachgewiesen, einschließlich Interleukin-10, Glucocorticoide, Salicylate, Stickstoffmonoxid und anderen Immunsuppressiva. I κ B ist ein zytoplasmatisches Protein, das die NF- κ B-Aktivität durch Zurückhaltung von NF- κ B im Zytoplasma reguliert. I κ B wird von der I κ B-Kinase (IKK) phosphoryliert, welche zwei Isoformen, IKK- α („IKK-1“) und IKK- β („IKK-2“), hat. Wenn IKK I κ B phosphoryliert, wird NF- κ B schnell aus dem Zytoplasma in die Zelle freigesetzt. Nach Freisetzung in die Zelle verlagert sich NF- κ B in den Zellkern, wo er an die Promotoren vieler Gene bindet und die Transkription von entzündungsfördernden Genen heraufreguliert. Glucocorticoide hemmen Berichten zufolge die NF- κ B-Aktivität durch zwei Mechanismen, d. h. Heraufregulierung der I κ B-Proteinspiegel und Hemmung der NF- κ B-Untereinheiten. Stickstoffmonoxid hemmt Berichten zufolge auch NF- κ B durch Heraufregulierung von I κ B. Jedoch sind diese Mechanismen der Wechselwirkung komplex; beispielsweise erhöht die Stickstoffmonoxidproduktion in Lymphozyten Berichten zufolge die NF- κ B-Aktivität.

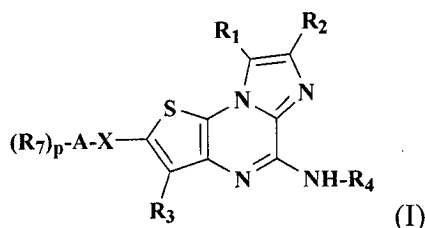
[0006] Selbstverständlich werden jene auf dem Gebiet der Arzneimittelforschung weiter forschen, um neue Verbindungen und Mittel mit erhöhter Wirksamkeit, Bioverfügbarkeit und Löslichkeit, mit weniger Nebenwirkungen zu entwickeln und/oder um dem Verbraucher eine Auswahl von Möglichkeiten zu bieten. Insbesondere im Bereich der Immunreaktion sprechen viele Individuen in Abhängigkeit von der Behandlungsart und dem verwendeten chemischen Wirkstoff unterschiedlich an. Mechanismen der Wechselwirkung werden weiter untersucht, um das Verständnis der Immunreaktion und die Entwicklung von Verbindungen, die zur Behandlung von Entzündungserkrankungen und immunbedingten Erkrankungen wirksam sind, zu fördern.

[0007] Die vorliegende Erfindung stellt tricyclische Verbindungen auf Thiophenbasis, die als Inhibitor von IKK verwendbar sind, zur Verfügung. Pyrrolothienopyrazine mit einer Bindungsaffinität für 5-HT₃-Rezeptoren wer-

den in Rault et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 2068–2080 und der europäischen Patentanmeldung Nr. 573.360 (08.12.1993) offenbart. Eine breite Gattung von Verbindungen, umfassend bestimmte aromatisch substituierte tricyclische Thiophene, ist in WO 94/05665 von Neurogen Corp. zur Verwendung als GABA-Gehirnrezeptorliganden offenbart. Polycyclische Thiophenverbindungen sind auch in der Patentanmeldung GB 2.344.818 von Pharmacia and Upjohn (21.06.2000), in WO 00/35428 von Boehringer Ingelheim (22.06.2000), in der Patentanmeldung EP 1.104.764 von Hokuriku Seiyaku Co. (06.06.2001) und in Cardoso et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 9–12 offenbart. AstraZeneca (WO 01/58890, 16.08.2001) berichtete, dass bestimmte monocyclische, amidsubstituierte Thiophenverbindungen als IKK-Inhibitoren verwendbar sein können.

Zusammenfassung der Erfindung

[0008] Die Erfindung ist gerichtet auf Verbindungen der Formel (I), verwendbar zur Behandlung von Entzündungs- oder Immunitätszuständen,



Enantiomere, Diastereomere, pharmazeutisch verträgliche Salze und Solvate davon, wobei:
 R_5 , R_{5a} , R_6 und R_{6a} bei jedem Vorkommen unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, substituiertem Alkyl, Amino, Alkylamino, substituiertem Alkylamino, Hydroxy, Alkoxy, substituiertem Alkoxy, Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl ausgewählt sind;
 R_1 aus Wasserstoff, Halogen und C_{1-4} -Alkyl ausgewählt ist;
 R_2 Wasserstoff ist;
 R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl ist;
 R_4 $-(CH_2)_m-Z$ ist;
 R_7 bei jedem Vorkommen unabhängig von jedem anderen R_7 aus Wasserstoff, Cyano, Trifluormethyl, Halogen, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-OR_{8a}$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-NR_8R_9$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-C(=O)NR_8R_9$, $-CR_{5a}R_{6a})_q-C(=O)R_{8a}$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-CO_2R_{8a}$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-CO_2NR_8R_9$, einem fünf- bis sechsgliedrigen Heterocyclus oder Heteroaryl, wiederum gegebenenfalls substituiert mit ein bis zwei R_{19} , und C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Hydroxy, Cyano, Halogen, Amino, $-NH(C_{1-4}\text{-Alkyl})$, $-NH(C_{1-4}\text{-Hydroxyalkyl})$, $-NH(C_{1-4}\text{-Aminoalkyl})$, $-N(C_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $-NH(C=O)H$, $-NH(C=O)(C_{1-4}\text{-Alkyl})$, $-NH(SO_2)(C_{1-4}\text{-Alkyl})$, $-C(=O)H$, $-C(=O)C_{1-4}\text{-Alkyl}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}\text{-Alkyl})$, $-C(=O)N(C_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $-C(=O)(\text{Heterocyclus})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}\text{-Alkyl})$ und/oder einem fünf- bis sechsgliedrigen Heterocyclus oder Heteroaryl, wiederum gegebenenfalls substituiert mit ein bis zwei R_{19} , ausgewählt ist; oder, wenn A ein Heterocyclus oder Cycloalkyl ist, eines der R_7 Keto ($=O$) sein kann;
X fehlt;
Z aus Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}\text{-Alkyl})$, $-NHCO_2(C_{1-4}\text{-Alkyl})$ und $-(C_{1-4}\text{-Alkyl})_2$ ausgewählt ist;
 R_8 und R_9 unabhängig aus Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl und C_{1-4} -Alkyl, substituiert mit ein bis zwei Hydroxy, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}\text{-Alkyl})$, $-N(C_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $-CO_2(C_{1-4}\text{-Alkyl})$ und/oder einem fünf- bis sechsgliedrigen Heterocyclus oder Heteroaryl, wiederum gegebenenfalls substituiert mit ein bis zwei R_{20} , ausgewählt sind;
 R_{19} und R_{20} bei jedem Vorkommen unabhängig von jedem anderen R_{19} und R_{20} aus C_{1-4} -Alkyl, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Hydroxy, Keto ($=O$), C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Hydroxyalkyl, Amino, $-NH(C_{1-4}\text{-Alkyl})$ und $-N(C_{1-4}\text{-Alkyl})_2$ ausgewählt sind;
m 1, 2, 3 oder 4 ist;
A eine Bindung, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclus oder Cycloalkyl ist;
 R_{8a} und R_{9a} unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, substituiertem Alkyl, Alkenyl, substituiertem Alkenyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Heterocyclus, (Heterocyclo)alkyl, Aryl, (Aryl)alkyl, Heteroaryl und (Heteroaryl)alkyl ausgewählt sind;
 R_{10} und R_{10a} unabhängig Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl oder Heteroaryl sind;
 R_{11} Wasserstoff, Alkyl, Aminoalkyl oder Hydroxyalkyl ist;
 R_{12} Wasserstoff oder Niederalkyl ist;
 R_{13} Wasserstoff, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclo, Aryl oder Heteroaryl ist;
 R_{14} , R_{14a} , R_{15} und R_{15a} unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, substituiertem Alkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Heterocyclus, (Heterocyclo)alkyl, Aryl, (Aryl)alkyl, Heteroaryl und (Heteroaryl)alkyl ausgewählt sind oder R_{14} und R_{15} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, kombiniert werden können, um einen Heterocycloring zu bilden;

q 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

n 1 oder 2 ist und

p 0, 1, 2 oder 3 ist, außer wenn A eine Bindung ist, dann ist p 1.

[0009] Die Erfindung betrifft außerdem Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung der Formel (I) und einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder Diluenten enthalten, zur Verwendung bei der Behandlung von Entzündungs- oder Immunerkrankungen. Ebenfalls in die Erfindung eingeschlossen ist die Verwendung mindestens einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung derartiger Erkrankungen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0010] Die Folgenden sind Definitionen der in dieser Beschreibung verwendeten Begriffe. Die für einen Rest oder einen Begriff hierin erstellte Anfangsdefinition gilt für diesen Rest oder Begriff in der gesamten vorliegenden Beschreibung, einzeln oder als Teil eines anderen Restes, wenn nicht anders angegeben.

[0011] Der Begriff „Alkyl“ bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Niederalkylreste, d. h. Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, sind am meisten bevorzugt. Wenn Zahlen in einem tiefgestellten Index nach dem Symbol „C“ erscheinen, bestimmt der Index genauer die Anzahl der Kohlenstoffatome, die ein spezieller Rest enthalten kann. Beispielsweise bezieht sich „C₁₋₆-Alkyl“ auf geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl usw. Wenn der tiefgestellte Index „0“ verwendet wird, wie in C₀, weist das auf eine Bindung hin. Folglich bezieht sich der Begriff C₀₋₂-Hydroxyalkyl auf Hydroxy, Hydroxymethyl und Hydroxyethyl.

[0012] Der Begriff „substituiertes Alkyl“ bezieht sich auf einen Alkylrest, wie vorstehend definiert, mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Alkenyl, Alkynyl, Nitro, Cyano, Keto (=O), Halogenalkoxy, -OR, -SR, -NRR', -NRSO₂R', -SO₂R'', -SO₂NRR', -CO₂R, -C(=O)R, -C(=O)NRR', -OC(=O)R, -OC(=O)NRR', -NRC(=O)R', -NRC(=O)-NRR', -NRCO₂R', =N-OH, =N-O-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclo und Cycloalkyl, wobei R und R' aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Amino, Alkylamino, substituiertem Alkylamino, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Heterocyclus, (Heterocyclo)alkyl, Aryl, (Aryl)alkyl, Heteroaryl, (Heteroaryl)alkyl, (Alkoxy)alkyl, (CO₂H)Alkyl, (NC(=O)R)Alkyl, (Hydroxy)alkyl, (Amino)alkyl, (Alkylamino)alkyl ausgewählt sind oder R und R' zusammen einen Heterocyclo- oder Heteroarylring bilden können und R'' Alkyl, Alkenyl, Benzyl, Phenylethyl, Cycloalkyl, Heterocyclo, Aryl und/oder Heteroaryl ist. Wenn ein Alkyl mit einem Aryl, Heteroaryl, Heterocyclo oder Cycloalkyl substituiert ist, werden diese Reste nachstehend aufgeführt und kann somit gegebenenfalls substituiert sein, wie nachstehend aufgeführt. R, R' und R'' können jeweils wiederum null bis drei Substituenten (bevorzugt 0 bis 2 Substituenten) aufweisen, ausgewählt aus Halogen, Alkyl, Halogenalkyl, Alkenyl, Nitro, Cyano, -OH, -O(Alkyl), Halogenalkoxy, Hydroxyalkoxy, Aminoalkoxy, Phenyl, Benzyl, Phenylethyl, Phenylloxy, Benzyloxy, -SH, -S(Alkyl), -S(Phenyl), -NH₂, -NH(Alkyl), -N(Alkyl)₂, -NH(Cycloalkyl), -NHSO₂(Alkyl), -SO₂(Alkyl), -SO₂NH₂, -SO₂NH(Alkyl), -SO₂N(Alkyl)₂, -CO₂H, -CO₂(Alkyl), -C(=O)H, -C(=O)Alkyl, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(Alkyl), -C(=O)N(Alkyl)₂, -OC(=O)Alkyl, -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NH(Alkyl), -OC(=O)N(Alkyl)₂, -NHC(=O)Alkyl, -NHCO₂(Alkyl), C₃₋₇-Cycloalkyl, C₅₋₆-Heteroaryl und C₄₋₇-Heterocyclo.

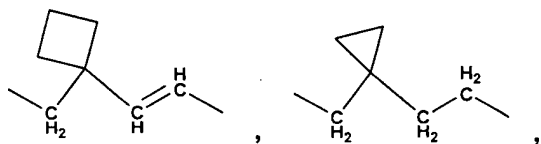
[0013] Wenn der Begriff „Alkyl“ als Endung bei einem zweiten genannten Rest verwendet wird, wie Arylalkyl oder Cycloalkylalkyl, bezieht sich das auf ein substituiertes Alkyl, wobei mindestens einer der Substituenten der zweite genannte Rest ist. Beispielsweise schließt der Begriff „Arylalkyl“ Benzyl und ein anderes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit mindestens einem, an einer Stelle der Alkylkette gebundenen Arylrest ein. Weitere Substituenten können an die Alkylkette oder den zweiten genannten Rest gebunden sein. Derartige Substituenten können dementsprechend aus den vorstehend in der Definition von substituiertem Alkyl erwähnten Resten und/oder jenen hierin für den zweiten genannten Rest aufgeführten ausgewählt werden.

[0014] Der Begriff „Alkenyl“ bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen und mindestens einer Doppelbindung. Alkenylreste mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung sind am meisten bevorzugt. Die Alkenylreste können gegebenenfalls substituiert sein, wie in der Definition von „substituiertem Alkyl“ beschrieben.

[0015] Der Begriff „Alkynyl“ bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen und mindestens einer Dreifachbindung. Alkynylreste mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung sind am meisten bevorzugt.

[0016] Der Begriff „Alkylen“ bezieht sich auf zweiwertige geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, z. B. $\{-\text{CH}_2-\}$, wobei n 1 bis 12, bevorzugt 1 bis 8, ist. Niederalkylenreste, d. h. Alkylenreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, sind am meisten bevorzugt. Die Begriffe „Alkenylen“ und „Alkinylen“ beziehen sich auf zweiwertige Reste von Alkenyl- bzw. Alkinylenresten, wie vorstehend definiert.

[0017] Wenn auf substituiertes Alkylen, Alkenylen oder Alkinylen Bezug genommen wird, sind diese Reste mit ein bis drei Substituenten, wie vorstehend für Alkylreste definiert, substituiert. Ein substituiertes Alkylen, Alkenylen oder Alkinylen kann einen Substituenten mit Ring, der in einer Spiroanordnung gebunden ist, wie in



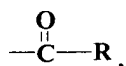
usw. aufweisen.

[0018] Der Begriff „Alkoxy“ bezieht sich auf den Rest $-\text{OR}$, wobei R Alkyl oder Alkenyl ist. Der Begriff „Alkylthio“ bezieht sich auf den Rest $-\text{SR}$, wobei R Alkyl oder Alkenyl ist. Der Begriff „Alkylamino“ bezieht sich auf den Rest $-\text{NR}'\text{R}''$, wobei R' und R'' jeweils aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclo ausgewählt sind, wie hierin definiert, mit der Maßgabe, dass R' und R'' nicht beide Wasserstoff sind. Der Begriff „Amin“ bezieht sich auf $-\text{NH}_2$. Ein substituiertes Alkoxy, Alkylthio oder Alkylamino kann null bis drei Substituenten, wie vorstehend für substituiertes Alkyl definiert, aufweisen.

[0019] Wenn ein tiefgestellter Index bei einem Alkoxy, Alkylthio oder Alkylamino verwendet wird, bezieht sich der Index auf die Anzahl der Kohlenstoffatome, die der Rest neben Heteroatomen enthalten kann. So schließt das einwertige C_2 -Alkylamino z. B. die Gruppen $-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ und $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ein. Ein Niederalkylamino umfasst ein Alkylamino mit ein bis vier Kohlenstoffatomen.

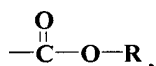
[0020] Die Alkoxy-, Alkylthio- oder Alkylaminoreste können einwertig oder zweiwertig sein. Mit „einwertig“ ist gemeint, dass der Rest eine Wertigkeit (d. h. das Vermögen, sich mit einem anderen Rest zu verbinden) von eins besitzt, und mit „zweiwertig“ ist gemeint, dass der Rest eine Wertigkeit von zwei besitzt. Beispielsweise schließt einwertiges Alkoxy Reste, wie $-\text{O}-\text{C}_{1-12}$ -Alkyl ein, während zweiwertiges Alkoxy Reste, wie $-\text{O}-\text{C}_{1-12}$ -Alkylen einschließt, usw.

[0021] Der Begriff „Acyl“ bezieht sich auf ein Carbonyl $\{-\text{C}(=\text{O})-\}$, gebunden an einen organischen Rest, d. h.



wobei R aus Alkyl, substituiertem Alkyl, Alkenyl, substituiertem Alkenyl, Aryl, Heterocyclo, Cycloalkyl und Heteroaryl, wie hierin definiert, ausgewählt sein kann.

[0022] Der Begriff „Alkoxy-carbonyl“ bezieht sich auf einen Carboxy- oder Esterrest $\{-\text{CO}_2-\}$, gebunden an einen organischen Rest, d. h.



wobei R wie für Acyl definiert ist. „Carboxy“ bezeichnet die Gruppe CO_2H und „Carboxyalkyl“ bezieht sich auf $-\text{R}-\text{CO}_2\text{H}$, wobei R Alkylen oder substituiertes Alkylen ist.

[0023] Der Begriff „Carbamyl“ bezieht sich auf eine funktionelle Gruppe, in welcher ein Stickstoffatom direkt an ein Carbonyl gebunden ist, d. h. wie in $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}'$ oder $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}'$, wobei R und R' Wasserstoff, Alkyl, substituiertes Alkyl, Alkenyl, substituiertes Alkenyl, Alkoxy, Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclo oder Heteroaryl sein können.

[0024] Der Begriff „Heteroatome“ soll Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff einschließen.

[0025] Der Begriff „Halogenalkyl“ bedeutet ein Alkyl mit einem oder mehreren Halogensubstituenten und schließt somit z. B. Trifluormethyl ein.

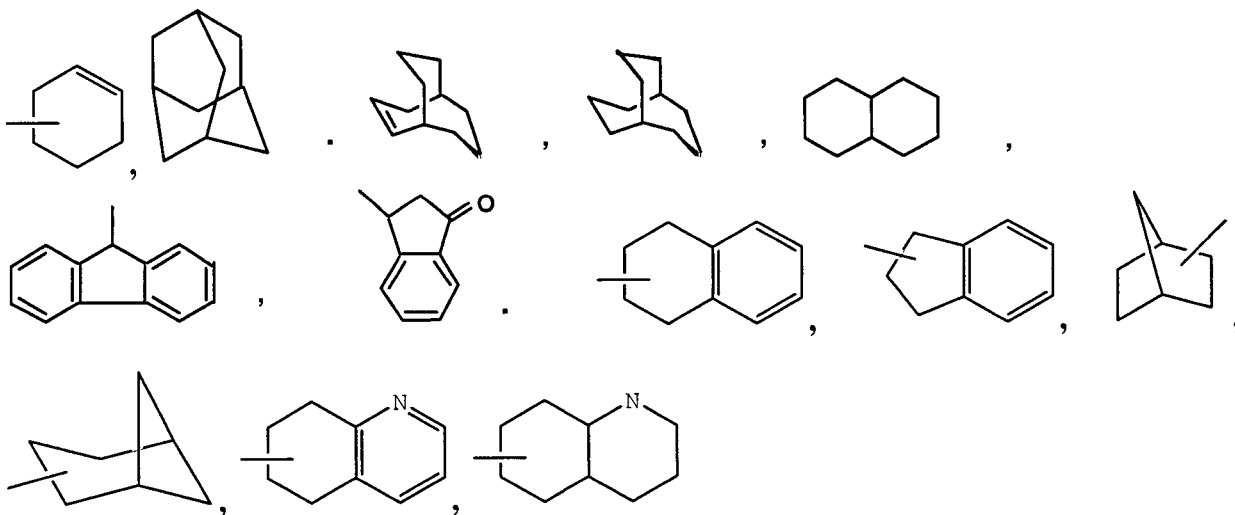
[0026] Der Begriff „Perfluoralkyl“ bedeutet einen Alkylrest mit ein bis fünf Fluoratomen, wie Pentafluorethyl. Der Begriff „Perfluormethyl“ bedeutet eine Methylgruppe, substituiert mit einem, zwei oder drei Fluoratomen, d. h. CH_2F , CHF_2 und CF_3 .

[0027] Der Begriff „Halogenalkoxy“ bedeutet einen Alkoxyrest mit einem oder mehreren Halogensubstituenten. Beispielsweise schließt „Halogenalkoxy“ $-\text{OCF}_3$ ein.

[0028] Der Begriff „Sulfonyl“ bezieht sich auf eine Sulfoxidgruppe (d. h. $-\text{S}(\text{O})_{1,3}$), gebunden an einen organischen Rest R", wobei R" Alkyl, substituiertes Alkyl, Alkenyl, substituiertes Alkenyl, Cycloalkyl, Heterocyclo, Heteroaryl oder Aryl ist. Sulfonsäure ist $-\text{SO}_3\text{H}$.

[0029] Der Begriff „Sulfonamid“ oder „Sulfonamido“ bezieht sich auf den Rest $-\text{S}(\text{O})_2\text{NRR}'$, wobei R und R' aus Wasserstoff, Alkyl, substituiertem Alkyl, Alkenyl, substituiertem Alkenyl, Cycloalkyl, Heterocyclo, Heteroaryl oder Aryl ausgewählt sind. Bevorzugt ist, wenn eines von R und R' gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl, Heterocyclo, Heteroaryl oder Aryl (wie nachstehend definiert) ist, das andere von R und R' Wasserstoff oder Alkyl ist.

[0030] Der Begriff „Cycloalkyl“ bezieht sich auf vollständig gesättigte oder teilweise ungesättigte, substituierte oder unsubstituierte Kohlenwasserstoffringe mit 3 bis 20, bevorzugt 3 bis 7, Kohlenstoffatomen. Die Cycloalkylringsysteme schließen monocyclische, bicyclische und tricyclische Ringe ein. Die Ringe von Mehrfachring-cycloalkylen können entweder kondensiert, überbrückt und/oder über eine oder mehrere Spiroeinheiten mit 1 oder 2 Benzol-, Cycloalkyl- oder Heterocycloringen verbunden sein. Beispielhafte Cycloalkylreste schließen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclodecyl, Cyclododecyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptadienyl,

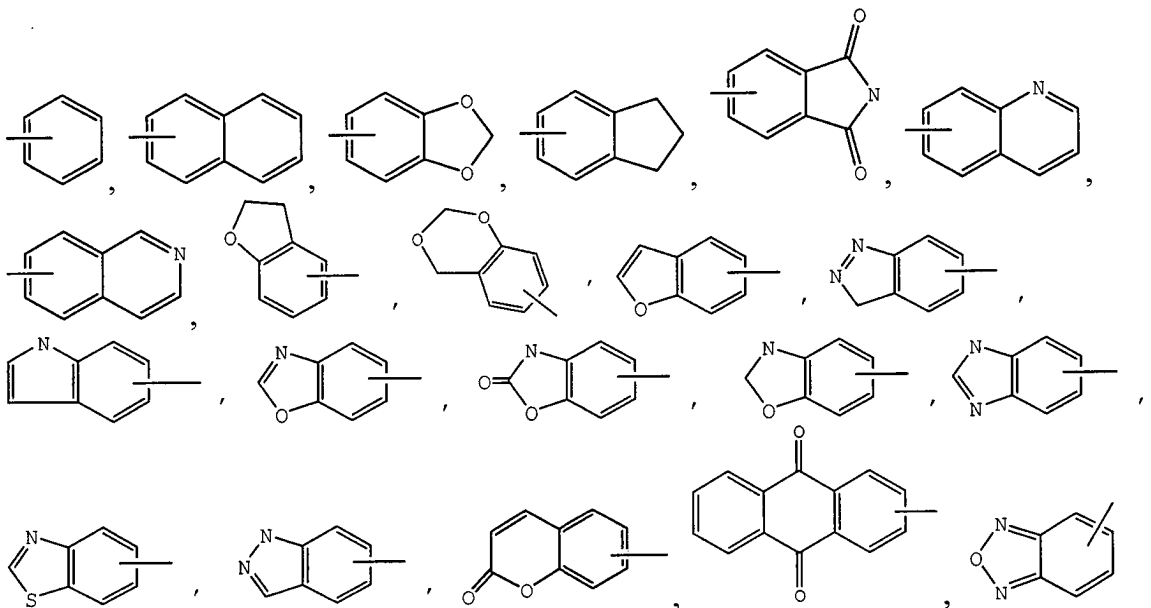


und dergleichen ein.

[0031] Wenn substituiert, enthält das Cycloalkyl ein bis drei (bevorzugt ein bis zwei) Reste, ausgewählt aus Alkyl, Halogen, Perfluoralkyl, Alkenyl, Alkynyl, Nitro, Cyano, Keto ($=\text{O}$), Halogenalkoxy, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{NRR}'$, $-\text{NRSO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{NRR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}'$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NRR}'$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}'$, $-\text{NRCO}_2\text{R}'$, $=\text{N}-\text{OH}$, $=\text{N}-\text{O}-\text{Alkyl}$, Phenyl, einem 3- bis 6-gliedrigen Heteroaryl oder Heterocyclo und/oder C_{3-7} -Cycloalkyl, wobei R und R' unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Phenyl, Benzyl, Phenylethyl, C_{3-7} -Cycloalkyl und einem 3- bis 6-gliedrigen Heterocyclo oder Heteroaryl ausgewählt sind und R" Alkyl, Alkenyl, Phenyl, Benzyl, Phenylethyl, C_{3-7} -Cycloalkyl und/oder ein 3- bis 6-gliedriger Heterocyclo- oder Heteroarylrest ist. Der Begriff „Cycloalkyl“ schließt auch solche Ringe ein, welche einen daran kondensierten Phenylring haben oder eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Brücke mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweisen. Zusätzlich kann, wenn ein Cycloalkyl mit einem weiteren Ring, d. h. Phenyl, Benzyl usw., substituiert ist, ein solcher Ring wiederum mit ein bis zwei $\text{C}_{1,4}$ -Alkyl substituiert sein, gegebenenfalls substituiert mit (oder gebunden an) ein bis zwei Halogen, CF_3 , OCF_3 , Alkenyl, Nitro, Cyano, Keto ($=\text{O}$), Hydroxy, Alkoxy, SH , $\text{S}(\text{Alkyl})$, NH_2 , $\text{NH}(\text{Alkyl})$, $\text{N}(\text{Alkyl})_2$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{Alkyl})$, $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ und/oder $\text{C}(=\text{O})\text{Alkyl}$.

[0032] Der Begriff „Aryl“, wie hierin allein oder als Teil eines anderen Restes verwendet, bezieht sich auf aromatische homocyclische (d. h. Kohlenwasserstoff) monocyclische, bicyclische oder tricyclische Reste, die 6 bis 14 Kohlenstoffatome im Ringteil enthalten (wie Phenyl, Biphenyl, Naphthyl (einschließlich 1-Naphthyl) und

2-Naphthyl) und Anthracenyl) und gegebenenfalls ein bis drei zusätzliche Ringe (entweder Cycloalkyl, Heterocyclo oder Heteroaryl), die daran kondensiert sind, enthalten können. Beispiele schließen



und dergleichen ein. Bevorzugte Arylreste schließen Phenyl und Naphthyl ein, wobei Phenyl im Allgemeinen stärker bevorzugt ist.

[0033] Der Begriff „Aryl“ schließt solche Ringe ein, welche null bis drei Substituenten (bevorzugt 0 bis 2 Substituenten) aufweisen. Wenn substituiert, enthält der Arylring ein bis drei Reste, unabhängig ausgewählt aus Alkyl, Halogen, Perfluoralkyl, Alkenyl, Alkynyl, Nitro, Cyano, Halogenalkoxy, -OR, -SR, -NRR', -NRSO₂R', -SO₂R'', -SO₂NRR', -CO₂R, -C(=O)R, -C(=O)NRR', -OC(=O)R, -OC(=O)NRR', -NRC(=O)R', -NRCO₂R', Phenyl, einem 3- bis 6-gliedrigen Heteroaryl oder Heterocyclo und C₃₋₇-Cycloalkyl, wobei R und R' unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Phenyl, Benzyl, Phenylethyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder einem 3- bis 6-gliedrigen Heterocyclo und Heteroaryl ausgewählt sind und R'' Alkyl, Alkenyl, Phenyl, Benzyl, Phenylethyl, C₃₋₇-Cycloalkyl und/oder ein 3- bis 6-gliedriger Heterocyclo- oder Heteroarylrest ist. Zusätzlich können sich zwei Substituenten, die an ein Aryl, insbesondere eine Phenylgruppe, gebunden sind, verbinden, um einen weiteren Ring, einschließlich eines Spirorings oder eines kondensierten Rings, zu bilden, z. B. Spirocyclopentyl oder kondensiertes Cyclohexenyl oder kondensierter Heteroaryl- oder Heterocyclorest. Wenn ein Aryl mit einem weiteren Ring substituiert ist, kann solch ein Ring wiederum mit ein bis zwei C₁₋₄-Alkyl substituiert sein, gegebenenfalls substituiert mit (oder gebunden an) ein bis zwei Halogen, CF₃, OCF₃, Alkenyl, Nitro, Cyano, Keto (=O), Hydroxy, Alkoxy, SH, S(Alkyl), NH₂, NH(Alkyl), N(Alkyl)₂, CO₂H, CO₂(Alkyl), C(=O)H und/oder C(=O)Alkyl.

[0034] Der Begriff „Heterocyclo“ bezieht sich auf substituierte und unsubstituierte, nichtaromatische 3- bis 7-gliedrige monocyclische Reste, 7- bis 11-gliedrige bicyclische Reste und 10- bis 15-gliedrige tricyclische Reste, wobei mindestens einer der Ringe mindestens ein Heteroatom (O, S oder N) besitzt. Jeder Ring des Heterocyclorestes mit einem Heteroatom kann ein oder zwei Sauerstoff- oder Schwefelatome und/oder ein bis vier Stickstoffatome enthalten, mit der Maßgabe, dass die Gesamtanzahl der Heteroatome in jedem Ring vier oder weniger ist, und weiterhin mit der Maßgabe, dass der Ring mindestens ein Kohlenstoffatom und keine benachbarten Heteroatome, die gleichzeitig aus -O- und -S- ausgewählt sind, enthält. Die kondensierten Ringe, die bicyclische und tricyclische Reste ergänzen, können nur Kohlenstoffatome enthalten und können gesättigt, teilweise gesättigt oder ungesättigt sein. Die Stickstoff- und Schwefelatome können gegebenenfalls oxidiert sein und die Stickstoffatome können gegebenenfalls quaternisiert sein. Der Heterocyclorest kann an jedem vorhandenen Stickstoff- oder Kohlenstoffatom gebunden sein. Der Heterocyclorest kann null bis drei Substituenten enthalten, unabhängig ausgewählt aus Alkyl, Halogen, Perfluoralkyl, Alkenyl, Alkynyl, Nitro, Cyano, Halogenalkoxy, =O, =NR, -OR, -SR, -NRR', -NRSO₂R', -SO₂R'', -SO₂NRR', -CO₂R, -C(=O)R, -C(=O)NRR', -OC(=O)R, -OC(=O)NRR', -NRC(=O)R', -NRCO₂R', Aryl, (Aryl)alkyl, Heteroalkyl, (Heteroaryl)alkyl, Heterocyclo, (Heterocyclo)alkyl, Cycloalkyl und/oder (Cycloalkyl)alkyl, wobei R und R' unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Phenyl, Benzyl, Phenylethyl, C₃₋₇-Cycloalkyl und einem 3- bis 6-gliedrigen Heterocyclo oder Heteroaryl ausgewählt sind und R'' Alkyl, Alkenyl, Phenyl, Benzyl, Phenylethyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder ein 3- bis 6-gliedriger Heterocyclo- oder Heteroarylrest ist. Der Begriff „Heterocyclo“ schließt auch solche Ringe ein, welche einen daran kondensierten Phenylring haben oder eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Brücke mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweisen. Zusätzlich kann, wenn ein Heterocyclo mit einem weiteren Ring substituiert ist, solch

ein Ring wiederum mit ein bis zwei C_{1-4} -Alkyl substituiert sein, gegebenenfalls substituiert mit (oder gebunden an) ein bis zwei Halogen, CF_3 , OCF_3 , Alkenyl, Nitro, Cyano, Keto (=O), Hydroxy, Alkoxy, SH, S(Alkyl), NH_2 , NH(Alkyl), N(Alkyl)₂, CO_2H , CO_2 (Alkyl), C(=O)H und/oder C(=O)Alkyl.

[0035] Beispielhafte monocyclische Reste schließen Oxiranyl, Aziridinyl, Pyrrolidinyl, Imidazolinyll, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Oxazolidinyl, Isoxazolinyll, Thiazolidinyl, Isothiazolidinyl, Tetrahydrofuranlyll, Piperidinyl, Piperazinyl, 2-Oxopiperazinyl, 2-Oxopiperidinyl, 2-Oxopyrrolodinyll, 2-Oxoazepinyll, Azepinyll, Tetrahydropyranlyll, Morpholinyl, Thiamorpholinyl und dergleichen ein. Beispielhafte bicyclische Heterocycloreste schließen Chinuclidinyl ein.

[0036] Der Begriff „Heteroaryl“ bezieht sich auf substituierte und unsubstituierte, aromatische 5- bis 7-gliedrige monocyclische Reste, 9- oder 10-gliedrige bicyclische Reste und 11- bis 14-gliedrige tricyclische Reste, welche mindestens ein Heteroatom (O, S oder N) in mindestens einem der Ringe besitzen. Jeder Ring des Heteroarylrestes mit einem Heteroatom kann ein oder zwei Sauerstoff- oder Schwefelatome und/oder ein bis vier Stickstoffatome enthalten, mit der Maßgabe, dass die Gesamtanzahl der Heteroatome in jedem Ring vier oder weniger ist, jeder Ring mindestens ein Kohlenstoffatom und keine benachbarten Heteroatome, die gleichzeitig aus -O- und -S- ausgewählt sind, hat. Die kondensierten Ringe, die bicyclische und tricyclische Reste ergänzen, können nur Kohlenstoffatome enthalten und können gesättigt, teilweise gesättigt oder ungesättigt sein. Die Stickstoff- und Schwefelatome können gegebenenfalls oxidiert sein und die Stickstoffatome können gegebenenfalls quaternisiert sein. Heteroarylreste, welche bicyclisch oder tricyclisch sind, müssen mindestens einen völlig aromatischen Ring enthalten, aber der andere kondensierte Ring oder die anderen kondensierten Ringe können aromatisch oder nichtaromatisch sein. Der Heteroarylrest kann an einem beliebigen vorhandenen Stickstoff- oder Kohlenstoffatom eines beliebigen Rings gebunden sein. Das Heteroarylringssystem kann null bis drei Substituenten (bevorzugt 0 bis 2 Substituenten) enthalten, ausgewählt aus C_{0-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit (oder gebunden an) ein bis zwei Halogen, Perfluoralkyl, Alkenyl, Alkinyll, Nitro, Cyano, Halogenalkoxy, Keto (=O), -OR, -SR, -NRR', -NRSO₂R', -SO₂R'', -SO₂NRR', -CO₂R, -C(=O)R, -C(=O)NRR', -OC(=O)R, -OC(=O)NRR', -NRC(=O)R', -NRCO₂R', Phenyl, 3- bis 6-gliedrigem Heteroaryl oder Heterocyclo und/oder C_{3-7} -Cycloalkyl, wobei R und R' unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Phenyl, Benzyl, Phenylethyl, C_{3-7} -Cycloalkyl und einem 3- bis 6-gliedrigen Heterocyclo oder Heteroaryl ausgewählt sind und R'' Alkyl, Alkenyl, Phenyl, Benzyl, Phenylethyl, C_{3-7} -Cycloalkyl und/oder ein 3- bis 6-gliedriger Heterocyclo- oder Heteroarylrest ist. Zusätzlich kann, wenn ein Heteroaryl mit einem weiteren Ring substituiert ist, solch ein Ring wiederum mit ein bis zwei C_{0-4} -Alkyl substituiert sein, gegebenenfalls substituiert mit (oder gebunden an) ein bis zwei Halogen, CF_3 , OCF_3 , Alkenyl, Nitro, Cyano, Keto (=O), OH, O(Alkyl), Phenyloxy, Benzyloxy, SH, S(Alkyl), NH_2 , NH(Alkyl), N(Alkyl)₂, CO_2H , CO_2 (Alkyl), C(=O)H und/oder C(=O)Alkyl.

[0037] Beispielhafte monocyclische Heteroarylreste schließen Pyrrolyl, Pyrazolyll, Pyrazolinyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Isothiazolyl, Furanyl, Thienyl, Oxadiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Triazinyl und dergleichen ein.

[0038] Beispielhafte bicyclische Heteroarylreste schließen Indolyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Benzodioxolyl, Benzoxaxolyl, Benzothienyl, Chinolinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Isochinolinyl, Benzimidazolyl, Benzopyranlyll, Indolizinyll, Benzofuranlyll, Chromonyll, Cumarinyl, Benzopyranlyll, Cinnolinyl, Chinoxalinyll, Indazolyl, Pyrrolopyridyl, Furopyridinyl, Dihydroisindolyl und dergleichen ein.

[0039] Beispielhafte tricyclische Heteroarylreste schließen Carbazolyl, Benzidolyl, Phenanthrolinyl, Acridinyl, Phenanthridinyl, Xanthenyl und dergleichen ein.

[0040] Der Begriff „carbocyclisch“ bedeutet einen gesättigten oder ungesättigten monocyclischen oder bicyclischen Ring, in welchem alle Atome aller Ringe Kohlenstoff sind. Folglich schließt der Begriff Cycloalkyl- und Arylringe ein. Der carbocyclische Ring kann substituiert sein, in welchem Fall die Substituenten dementsprechend aus jenen vorstehend für Cycloalkyl- und Arylreste erwähnten ausgewählt sind.

[0041] Wenn der Begriff „ungesättigt“ hierin verwendet wird, um einen Ring oder Rest zu bezeichnen, kann der Ring oder Rest vollständig ungesättigt oder teilweise ungesättigt sein.

[0042] In der gesamten Beschreibung können Reste und Substituenten davon durch einen Fachmann ausgewählt werden, um stabile Einheiten und Verbindungen zu liefern.

[0043] Die Verbindungen der Formel I bilden Salze, welche ebenfalls im Rahmen dieser Erfindung liegen. Es ist selbstverständlich, dass die Bezugnahme auf eine Verbindung der Formel (I) hierin die Bezugnahme auf

Salze davon einschließt, wenn nicht anders angegeben. Der Begriff „Salz(e)“, wie hierin verwendet, bedeutet saure und/oder basische Salze, gebildet mit anorganischen und/oder organischen Säuren und Basen. Außerdem können, wenn eine Verbindung der Formel I sowohl eine Baseneinheit, wie ein Amin oder einen Pyridinring, aber nicht beschränkt darauf, als auch eine Säureeinheit, wie eine Carbonsäure, aber nicht beschränkt darauf, enthält, Zwitterionen („innere Salze“) gebildet werden und sind im Begriff „Salz(e)“, wie hierin verwendet, eingeschlossen. Pharmazeutisch verträgliche (d. h. nichttoxische, physiologisch verträgliche) Salze werden bevorzugt, obwohl andere Salze auch verwendbar sind, z. B. in Isolations- oder Reinigungsschritten, welche während der Herstellung angewendet werden können. Salze der Verbindungen der Formel I können beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der Formel I mit einer Menge an Säure oder Base, wie einer äquivalenten Menge, in solch einem Medium, in dem das Salz ausfällt, oder in einem wässrigen Medium, gefolgt von Gefrierdrying, gebildet werden.

[0044] Beispielhafte Säureadditionssalze schließen Acetate (wie jene mit Essigsäure oder Trihalogenessigsäure, z. B. Trifluoressigsäure, gebildeten), Adipate, Alginate, Ascorbate, Aspartate, Benzoate, Benzolsulfonate, Hydrogensulfate, Borate, Butyrate, Citrate, Campherate, Camphersulfonate, Cyclopentanpropionate, Digluconate, Dodecylsulfate, Ethansulfonate, Fumarate, Glucoheptanoate, Glycerophosphate, Hemisulfate, Heptanoate, Hexanoate, Hydrochloride (gebildet mit Salzsäure), Hydrobromide (gebildet mit Bromwasserstoff), Hydroiodide, 2-Hydroxyethansulfonate, Lactate, Maleate (gebildet mit Maleinsäure), Methansulfonate (gebildet mit Methansulfonsäure), 2-Naphthalinsulfonate, Nicotinate, Nitrate, Oxalate, Pektinate, Persulfate, 3-Phenylpropionate, Phosphate, Pikrate, Pivalate, Propionate, Salicylate, Succinate, Sulfate (wie jene mit Schwefelsäure gebildeten), Sulfonate (wie jene hierin erwähnten), Tartrate, Thiocyanate, Toluolsulfonate, wie Tosylate, Undecanoate und dergleichen ein.

[0045] Beispielhafte basische Salze schließen Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze, wie Natrium-, Lithium- und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, wie Calcium- und Magnesiumsalze, Salze mit organischen Basen (z. B. organischen Aminen), wie Benzathinen, Dicyclohexylaminen, Hydrabaminen (gebildet mit N,N-Bis(dehydroabietyl)ethylendiamin), N-Methyl-D-glucaminen, N-Methyl-D-glucamiden, t-Butylaminen, und Salze mit Aminosäuren, wie Arginin, Lysin, und dergleichen ein. Die basischen stickstoffhaltigen Reste können mit Mitteln, wie Niederalkylhalogeniden (z. B. Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylchlorid, -bromid und -iodid), Dialkylsulfaten (z. B. Dimethyl-, Diethyl-, Dibutyl- und Diamylsulfat), langkettigen Halogeniden (z. B. Decyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid), Aralkylhalogeniden (z. B. Benzyl- und Phenethylbromid) und anderen, quaternisiert werden.

[0046] Verbindungen der Formel I und Salze davon können in ihrer tautomeren Form vorliegen, wobei Wasserstoffatome zu anderen Teilen der Moleküle umgelagert werden und folglich die chemischen Bindungen zwischen den Atomen der Moleküle umgruppiert werden. Es sollte selbstverständlich sein, dass alle tautomeren Formen, so weit sie bestehen können, in die Erfindung eingeschlossen sind. Zusätzlich können die erfindungsgemäßen Verbindungen trans- oder cis-Isomere haben und können ein oder mehrere chirale Zentren enthalten, somit in enantiomeren und diastereomeren Formen vorliegen. Die Erfindung schließt alle derartigen Isomere sowie Gemische von cis- und trans-Isomeren, Gemische von Diastereomeren und racemische Gemische von Enantiomeren (optischen Isomeren) ein. Wenn die Konfiguration (cis, trans oder R oder S) einer Verbindung (oder eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms) nicht besonders erwähnt wird, dann ist jedes der Isomere oder ein Gemisch aus mehr als einem Isomer gemeint. Die Verfahren zur Herstellung können Racemate, Enantiomere oder Diastereomere als Ausgangsstoffe verwenden. Wenn enantiomere oder diastereomere Produkte hergestellt werden, können sie mit herkömmlichen Verfahren, z. B. mit chromatographischen Verfahren oder fraktionierter Kristallisation, getrennt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in der freien Form oder der Hydratform vorliegen.

[0047] Außerdem können Verbindungen der Formel I Prodrug-Formen haben. Jede Verbindung, die in vivo umgewandelt wird, wodurch der biologisch wirksame Stoff (d. h. eine Verbindung der Formel I) gebildet wird, ist im Rahmen und Wesen der Erfindung ein Prodrug.

[0048] Beispielsweise können Prodrug-Verbindungen der Formel I Carboxylatesterseinheiten sein. Ein Carboxylatester kann durch Veresterung jeder der Carbonsäurefunktionalitäten, die an der/den geschlossenen Ringstruktur(en) vorgefunden werden, einfach gebildet werden. Unterschiedliche Formen von Prodrugs sind auf dem Fachgebiet gut bekannt. Für Beispiele derartiger Prodrug-Derivate siehe:

- a) Design of Prodrugs, herausgegeben von H. Bundgaard (Elsevier, 1985), und Methods in Enzymology, Bd. 42, S. 309–396, herausgegeben von K. Widder et al. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, herausgegeben von Krosgaard-Larsen und H. Bundgaard, Kapitel 5, „Design and Application of Prodrugs“, von H. Bundgaard, S. 113–191 (1991);

- c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews* 1992, 8, 1–38;
 d) H. Bundgaard et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1988, 77, 285 und
 e) N. Kakeya et al., *Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32, 692.

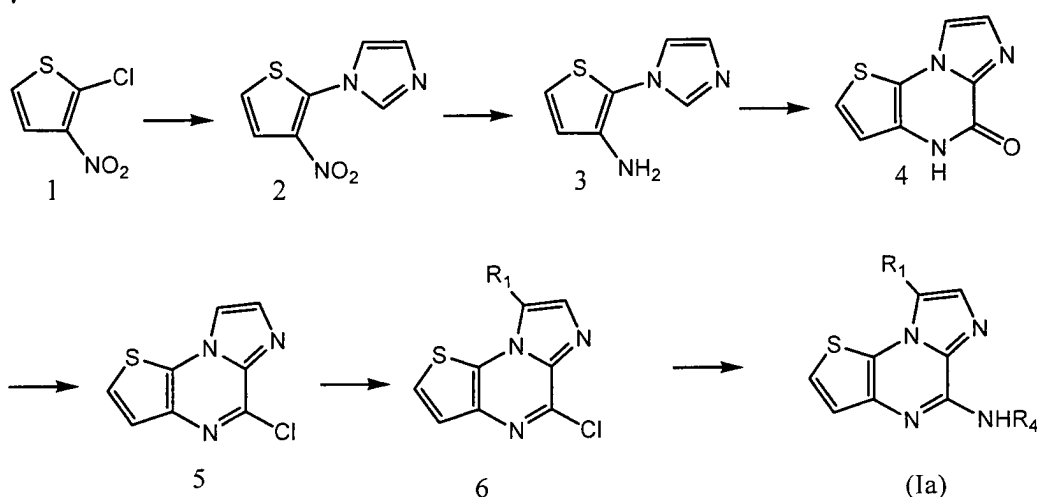
[0049] Es sollte weiterhin selbstverständlich sein, dass Solvate (z. B. Hydrate) der Verbindungen der Formel I ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung liegen. Solvatisierungsverfahren sind im Allgemeinen auf dem Fachgebiet bekannt.

Herstellungsverfahren

[0050] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können mit Verfahren wie jenen in den folgenden Schemata I bis VII veranschaulichten hergestellt werden. Ausgangsstoffe sind im Handel erhältlich oder können von einem normalen Fachmann leicht hergestellt werden und/oder Veränderungen an den Verfahren der Schemata I bis VII können von einem Fachmann, unter Verwendung bekannter Verfahren, vorgenommen werden. Bei allen Schemata und Verbindungen sind die Reste R_1 , R_2 , R_4 , R_6 und R_7 wie hierin bei einer Verbindung der Formel I beschrieben, wenn nicht anders angegeben, und geeignete Ausgangsstoffe mit den gewünschten Resten können von einem Fachmann ausgewählt werden. Lösungsmittel, Temperaturen, Drücke und andere Reaktionsbedingungen können dementsprechend von einem Durchschnittsfachmann leicht ausgewählt werden. Beispielsweise können in diesen Schemata Chlorierungsmittel Phosphoroxychlorid einschließen, können Katalysatoren Metalle, wie Pd, einschließen und können Lösungsmittel aus 1,2-Dichlorbenzol, Methylenchlorid, DMF, Alkoholen, Ethern, THF, Dioxan, Acetonitril, Wasser, Gemischen von Ethern und Wasser und dergleichen ausgewählt werden.

[0051] „Kreuzkupplung“ oder Kupplungsreaktionen, wie in den Schemata und Beispielen verwendet, können alle Kreuzkupplungsverfahren, die den Fachleuten bekannt sind, einschließen. Derartige Verfahren schließen Stille-Kupplung (Umsetzung eines Vinyltriflats, -bromids oder -iodids oder eines aromatischen Triflats, Bromids oder Iodids mit einer Zinnverbindung), Suzuki-Kupplung (Umsetzung eines Zink-, Magnesium- oder Boronatderivats, katalysiert durch Palladium(0), Palladium(II), Nickel(0) oder Nickel(II)), Heck-Kupplung und Sonogashira-Kupplung ein. Kupferiodid, Lithiumchlorid, Zinkchlorid, Triphenylarsin, Tris(2-furyl)phosphin oder Tris(2,4,6-trimethoxyphenyl)phosphin können zweckmäßigerweise auch zugesetzt werden. Wenn ein Boronsäurederivat verwendet wird, kann die Reaktion in Gegenwart einer anorganischen Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumphosphat oder -carbonat, ablaufen. Die Kreuzkupplungsreaktionen werden in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt.

Schema I

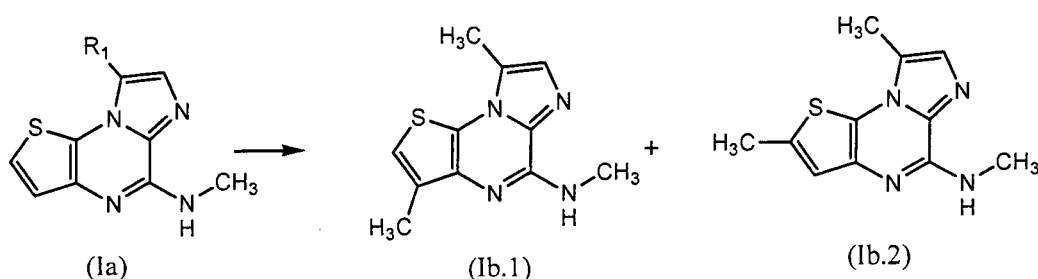


[0052] Die Verbindungen 5 können aus 2-Chlor-3-nitrothiophen 1 über einen in der Literatur zur Herstellung von Imidazo[1,2-a]chinoxalinen aufgestellten Weg hergestellt werden. (Siehe *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2671). Beispielsweise kann 2-Chlor-3-nitrothiophen 1 bei Behandlung mit Imidazol in DMF zu 2 umgewandelt werden; die Verbindungen 2 können in einem Lösungsmittel, wie MeOH, hydriert werden, wodurch 3 gebildet wird; die Verbindungen 3 können bei Behandlung in *o*-Dichlorbenzol mit 1,1'-Carbonyldiimidazol zu 4 cyclisiert werden und die Verbindungen 4 können bei Behandlung mit *N,N*-Diethylanilin und POCl_3 zu 5 umgewandelt werden.

[0053] Die Verbindungen 6, wobei R_1 Brom oder Chlor ist, können aus den Verbindungen 5 durch Halogenie-

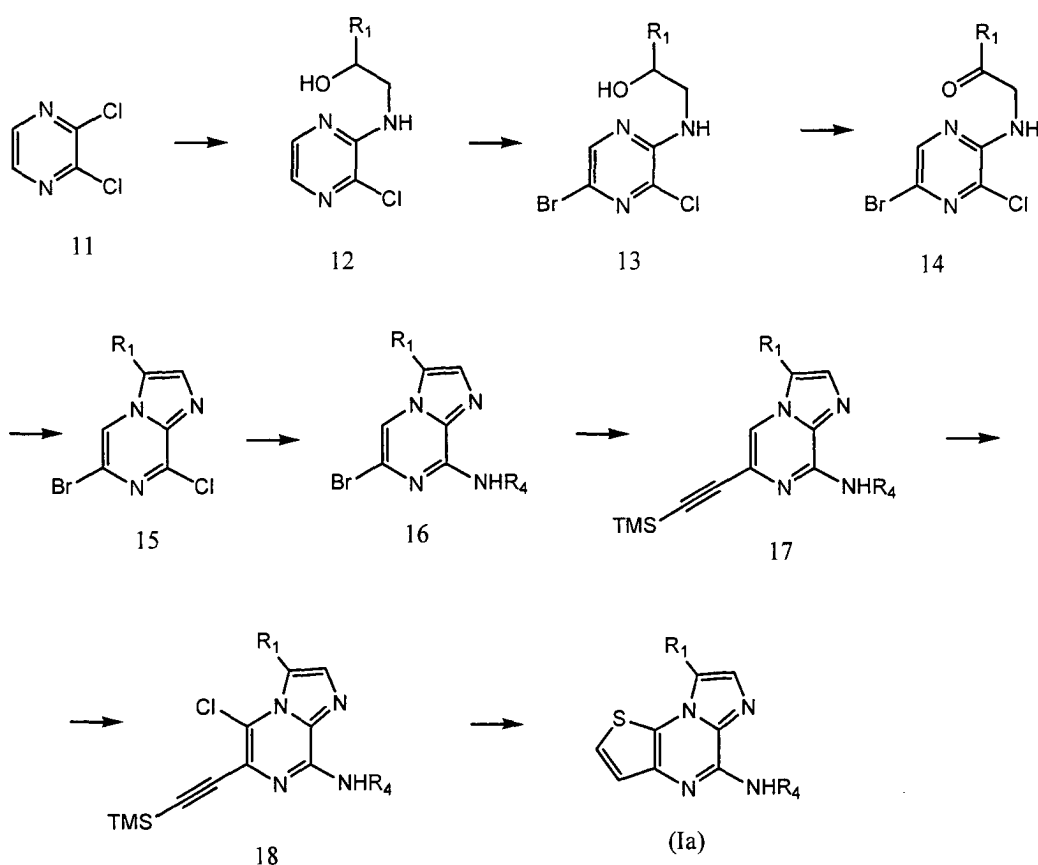
rung mit N-Chlorsuccinimid oder N-Bromsuccinimid in einem Lösungsmittel, wie THF, hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel (Ia) können aus den Verbindungen 6 durch Aminolyse mit einem geeigneten Alkylamin (NH_2R_4) in einem Lösungsmittel, wie THF, hergestellt werden.

Schema II



[0054] Die Verbindungen (Ia) (wobei R_1 , CH_3 ist) können als Ausgangspunkt für eine weitere Funktionalisierung der Thienoimidazopyrazin-Kernstruktur dienen. Beispielsweise können die Verbindungen (Ib.1) und (Ib.2) aus (Ia) (wobei R_1 , CH_3 ist) durch Lithiierung, gefolgt von Quenchen mit Methyljodid, hergestellt werden.

Schema III

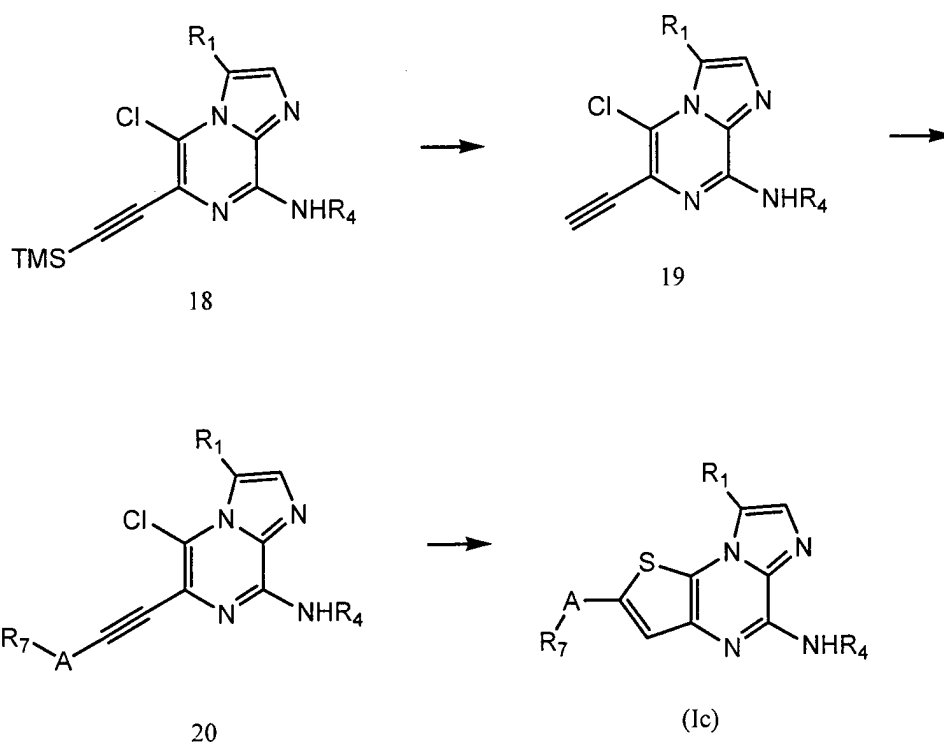


[0055] Schema III zeigt einen alternativen Weg zu Schema I zur Herstellung von Verbindungen der Formel (Ia). Verbindungen der Formel (Ia) können durch Cyclisierung der Chlorverbindungen 18, z. B. bei Behandlung mit $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ in einem Lösungsmittel, wie DMF, hergestellt werden. Die Chlorverbindungen 18 können aus den Verbindungen 17 durch Chlorierung mit N-Chlorsuccinimid in THF hergestellt werden. Die Alkine 17 können durch Durchführung der Sonogashira-Kupplung mit Trimethylsilylacetylen von Verbindungen 16 hergestellt werden, welche wiederum aus den Verbindungen 15 durch selektive Aminolyse am Chloratom hergestellt werden können.

[0056] Imidazopyrazine 15 können aus Dichlorpyrazin 11 durch eine geringfügige Veränderung eines Literaturverfahrens leicht synthetisiert werden. (Siehe J. Med. Chem. 1983, 26, 357–36). Beispielsweise liefert Dichlorpyrazin 11 bei Behandlung mit 1-Amino-2-propanol die Verbindungen 12; die Verbindungen 12 können mit

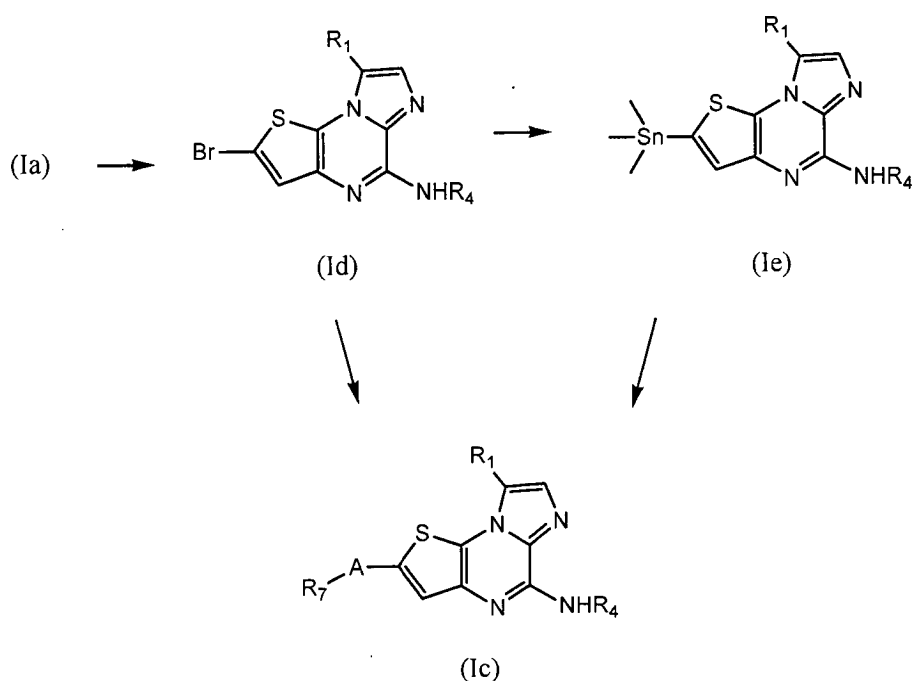
NBS bromiert werden, wodurch die Verbindungen 13 gebildet werden; die Verbindungen 13 können durch Behandlung mit DMSO/Oxalylchlorid, gefolgt von Zusatz von TEA, zu 14 umgewandelt werden und die Verbindungen 14 können durch Behandlung mit Trifluoressigsäureanhydrid/Trifluoressigsäure zu Imidazopyrazinen 15 cyclisiert werden.

Schema IV



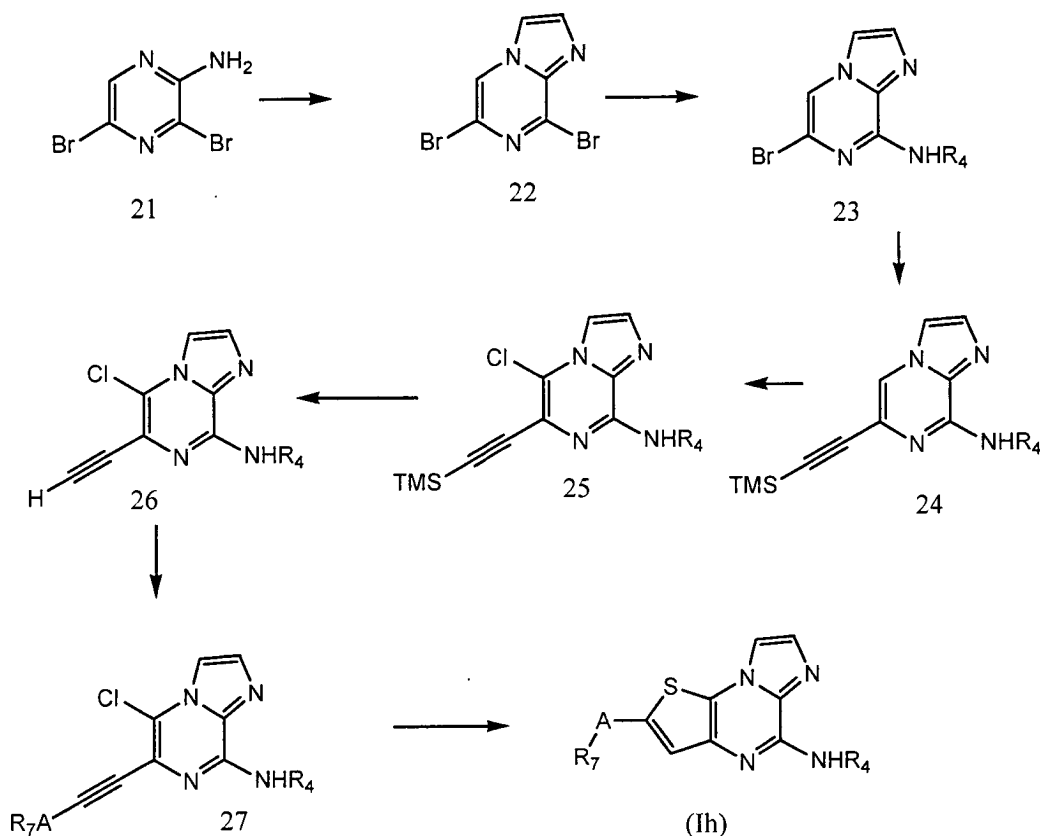
[0057] Substituierte Thienoimidazopyrazine (Ic) können aus den Verbindungen 18 (Schema III) über Desilylierung, wodurch Alkine 19 erhalten werden, hergestellt werden. Kupplung von 19 mit verschiedenen Aryl- oder Heteroarylhalogeniden liefert substituierte Chloralkyne 20, welche durch Behandlung mit Na₂S·9H₂O in einem Lösungsmittel, wie DMF, zu Verbindungen der Formel (Ic) cyclisiert werden können. (Siehe J. Chem. Research 1985, 1682).

Schema V



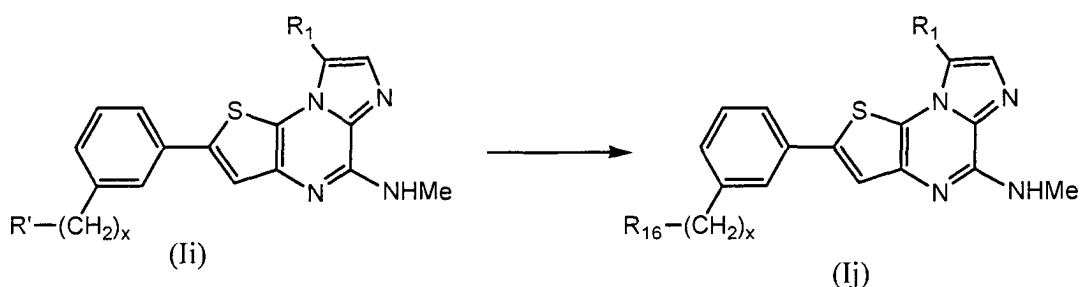
[0058] In einer anderen Ausführungsform können verschiedene substituierte Thienoimidazopyrazine (Ic) aus den Verbindungen (Ia) durch Bromierung von (Ia) mit NBS in Chloroform, wodurch die Verbindungen (Id) erhalten werden, hergestellt werden. Die Verbindungen (Id) können mit verschiedenen Aryl- oder Heteroaryls-tannanen und Boronsäuren gekuppelt werden, wobei die Verbindungen (Ic) direkt gebildet werden. In einer anderen Ausführungsform können Bromide (Id) zuerst zu den Verbindungen (Ie) stannyliert werden und anschließend können die Verbindungen (Ie) mit verschiedenen Aryl- oder Heteroarylhalogeniden oder -triflaten unter Stille-Bedingungen gekuppelt werden, wodurch die Verbindungen der Formel (Ic) gebildet werden. Wenn das Molekül geschützte funktionelle Gruppen enthält, dann werden entsprechende Protokolle angewandt, um die Schutzgruppen zu entfernen. Beispielsweise kann, wenn NHR_4 ein Boc-geschütztes Amin umfasst, die Abspaltung der Boc-Gruppe unter Verwendung von $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ bewirkt werden.

Schema VI



[0059] Schema VI zeigt Verfahren, die denen in den Schemata III und IV ähnlich sind, zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wobei $\text{R}_1 = \text{H}$, unter Starten von Dibromid 22. Dibromid 22 wurde durch Kondensation von Chloracetaldehyd und Aminopyrazin 21 unter Verwendung eines Verfahrens, beschrieben in *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 1999, 7, 1059, erhalten.

Schema VII

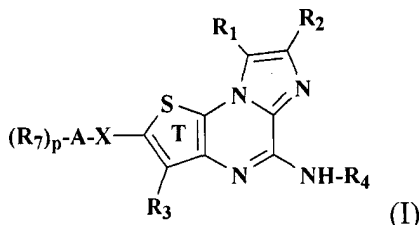


[0060] Verbindungen der Formel (Ia) bis (Ih), hergestellt wie in den Schemata I bis VI beschrieben, können unter Anwendung von auf dem Fachgebiet bekannten Verfahren weiter zu mehreren Endprodukten aufgebaut werden. Als nicht beschränkende Erläuterung können Verbindungen der Formel (Ii) mit R' weiter aufgebaut werden, wobei Verbindungen der Formel (Ij) gebildet werden. Beispielsweise, wo R' Br ist, können Verbindun-

gen von (li) in Verbindungen von (lj), wobei R_{16} $NR_{17}R_{18}$ ist, durch Aminolyse umgewandelt werden. In einer anderen Ausführungsform, wo $R' COOR''$ ist, kann die Synthese von (lj), wobei R_{16} $CONHR_{17}$ ist, durch Aminolyse ähnlich vollzogen werden. Die Verbindungen (li) können hergestellt werden, wie vorstehend in den Schemata IV und V beschrieben.

Bevorzugte Verbindungen

[0061] Bevorzugte Verbindungen sind Verbindungen der Formel (I)



und ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Hydrat oder Prodrug davon, wobei:

R_1 Methyl ist;

R_2 Wasserstoff ist;

R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl ist;

R_4 $-(CR_5R_6)_m-Z$ ist;

R_5 und R_6 bei jedem Vorkommen unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, substituiertem Alkyl, Amino, Alkylamino, substituiertem Alkylamino, Hydroxy, Alkoxy oder substituiertem Alkoxy, ausgewählt sind;

R_7 bei jedem Vorkommen unabhängig von jedem anderen R_7 aus Alkyl, substituiertem Alkyl, Alkenyl, substituiertem Alkenyl, Halogen, Cyano, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-OR_{8a}$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-NR_8R_9$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-NR_{8a}SO_2(C_{1-4}-Alkyl)$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-SO_2NR_8R_9$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-NR_{8a}C(=O)R_{9a}$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-NR_{8a}CO_2R_{9a}$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-C(=O)R_{8a}$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-CO_2R_{8a}$, $(CR_{5a}R_{6a})_q-C(=O)NR_8R_9$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-OC(=O)NR_8R_9$, einem fünf- bis sechsgliedrigen, gegebenenfalls substituiertem Heterocyclus oder Heteroaryl oder (Heterocyclo)alkyl ausgewählt ist oder, wenn A ein ungesättigter Heterocyclus ist, eines der R_7 Keto (=O) sein kann oder, wenn A fehlt, R_7 Wasserstoff sein kann;

X eine Bindung, $-CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$ ist;

A eine Bindung, Phenyl, fünf- oder sechsgliedriges Heteroaryl ist;

Z aus Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, $-NHC(=O)R_{13}$, $-NHCO_2R_{13}$ und $-NR_{14}R_{15}$ ausgewählt ist;

R_8 und R_9 unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, substituiertem Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl ausgewählt sind;

R_{12} Wasserstoff oder Niederalkyl ist;

R_{13} Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclo, Aryl oder Heteroaryl ist;

R_{14} und R_{15} unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, substituiertem Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl ausgewählt sind;

m und q unabhängig 0, 1, 2, 3 oder 4 sind und

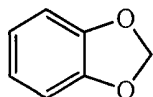
p 0, 1, 2 oder 3 ist, außer wenn A fehlt, dann ist p 1.

[0062] Stärker bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wie unmittelbar vorstehend definiert, wobei:

R_4 $-(CH_2)_m-Z$ ist;

Z Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}-Alkyl)$, $-NHCO_2(C_{1-4}-Alkyl)$ oder $-N(C_{1-4}-Alkyl)_2$ ist und

A an X und den Thienyrling T an einem verfügbaren Kohlenstoff- oder Stickstoffatom von A gebunden ist und aus Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Thiazolyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyranyl, Dihydropyridyl und



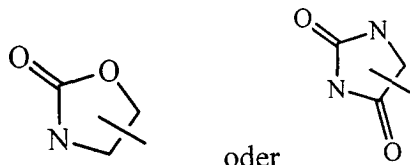
ausgewählt ist, wobei A 0 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus R_7 , aufweist.

[0063] Die Fachleute werden verstehen, dass die Reste R_7 , wenn sie als Substituent am Ring „A“ vorhanden sind, aus jenen vorstehend erwähnten Resten sowie möglichen Äquivalenten, die auf dem Fachgebiet bekannt sind, ausgewählt sein können. Bevorzugt sind Substituenten R_7 jedoch ausgewählt aus:

a) Wasserstoff, Cyano, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-O(C_{1-4}-Alkyl)$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-NH_2$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-NH(C_{1-4}-Alkyl)$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-NH(C_{1-4}-Aminoalkyl)$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-NH(C_{1-4}-Hydroxyalkyl)$,

$-(\text{CR}_{5a}\text{R}_{6a})_q-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $-(\text{CR}_{5a}\text{R}_{6a})_q-\text{NH}(\text{CH}_2)_r(\text{Alkylamino})$, $-(\text{CR}_{5a}\text{R}_{6a})_q-\text{NH}(\text{CH}_2)_r(\text{Pyrrolidinyl})$,
 $-(\text{CR}_{5a}\text{R}_{6a})_q-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$, $-(\text{CR}_{5a}\text{R}_{6a})_q-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$, $-(\text{CR}_{5a}\text{R}_{6a})_q-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$,
 $-(\text{CR}_{5a}\text{R}_{6a})_q-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r(\text{Morpholinyl})$, $-(\text{CR}_{5a}\text{R}_{6a})_q-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r(\text{Imidazolyl})$, $-(\text{CR}_{5a}\text{R}_{6a})_q-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r(\text{Alkyl- amino})$,
 $-(\text{CR}_{5a}\text{R}_{6a})_q-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CR}_{5a}\text{R}_{6a})_q-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CR}_{5a}\text{R}_{6a})_q-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})$, $-(\text{CR}_{5a}\text{R}_{6a})_q-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$,
 $-(\text{CR}_{5a}\text{R}_{6a})_q-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})$ und $-(\text{CR}_{5a}\text{R}_{6a})_q-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2$;

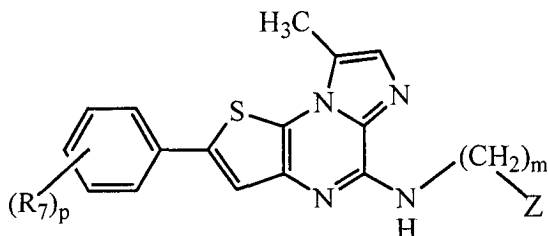
b) Heterocyclen oder Heteroarylen, einschließlich Morpholinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl,



wiederum gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-4} -Alkyl, Hydroxyalkyl, Amino, Alkylamino und/oder Keto; und

c) C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis zwei Hydroxy, Cyano, Halogen, $-\text{NH}_2$, $-\text{H}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-Aminoalkyl})$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-Hydroxyalkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{H}$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})(\text{Morpholinyl})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})$, Heterocyclen und/oder Heteroaryl, wobei der Heterocyclen oder das Heteroaryl wiederum gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis drei C_{1-4} -Alkyl, Hydroxyalkyl, Amino, Alkylamino, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ und/oder Keto.

[0064] Am meisten bevorzugte Verbindungen schließen jene mit der Formel



und pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate oder Prodrugs davon ein, wobei:

Z Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})$ oder $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2$ ist;

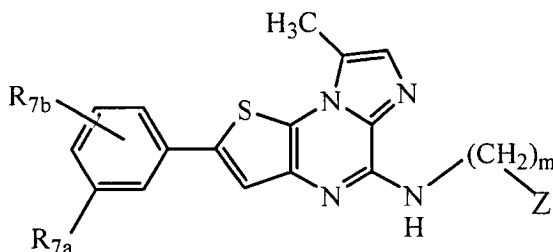
R_7 C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis zwei Hydroxy, Cyano, Halogen, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-Aminoalkyl})$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-Hydroxyalkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{H}$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})(\text{Morpholinyl})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})$ und/oder ein Heterocyclen oder Heteroaryl, ausgewählt aus Morpholinyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Piperazinyl und Pyrrolidinyl, ist, wobei der Heterocyclen- oder Heteroarylrest wiederum gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy($\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$), Amino, C_{1-4} -Alkylamino, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ und/oder Keto substituiert ist;

m 1, 2, 3 oder 4 ist;

q 0, 1, 2, 3 oder 4 ist und

p 1 oder 2 ist.

[0065] Am meisten bevorzugte Verbindungen schließen Verbindungen mit der Formel



ein, wobei

R_{7a}

a) $-(\text{CR}_{5a}\text{R}_{6a})_q-\text{NR}_8\text{R}_9$ ist und

R_{5a} und R_{6a} bei jedem Vorkommen aus Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, Amino oder Alkylamino ausgewählt sind;

R_8 Wasserstoff oder Alkyl ist;

R_9 mit $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ oder $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{Alkyl})$ substituiertes Alkyl ist;

q 0, 1 oder 2 (insbesondere 1 oder 2) ist;

b) $-(CR_{5a}R_{6a})_q-CO_2R_{8a}$ ist und

R_{5a} und R_{6a} bei jedem Vorkommen aus Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, Amino oder Alkylamino ausgewählt sind;

R_{8a} Alkyl ist;

q 0, 1 oder 2 (insbesondere 1 oder 2) ist;

c) $-(CR_{5a}R_{6a})_q-C(=O)NR_8R_9$ ist und

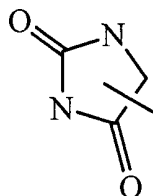
R_{5a} und R_{6a} bei jedem Vorkommen aus Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, Amino oder Alkylamino ausgewählt sind;

R_8 Wasserstoff ist;

R_9 Alkyl ist;

q 0, 1 oder 2 (insbesondere 1 oder 2) ist;

d) Heterocyclo oder (Heterocyclo)alkyl ist, insbesondere, wobei der Heterocyclorest



ist;

R_{7b} fehlt oder Halogen (insbesondere Fluor) ist.

Nutzen

[0066] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und Mittel sind zur Behandlung von Zuständen, die durch die Aktivität von IKK, Freisetzung von NF- κ B und/oder erhöhte Spiegel von TNF- α gekennzeichnet sind, verwendbar. Der Begriff „Behandeln“ oder „Behandlung“ bedeutet Vorbeugung, teilweise Linderung oder Heilung der Erkrankung oder krankhaften Störung oder ihrer Symptome oder Folgen. Die Hemmung oder Unterdrückung von IKK, NF- κ B und/oder TNF- α kann örtlich, z. B. in bestimmten Geweben des Patienten, oder umfassender überall beim Patienten, bei dem eine derartige Erkrankung behandelt wird, erfolgen. Die Hemmung oder Unterdrückung von IKK, NF- κ B und/oder TNF- α kann durch einen oder mehrere Mechanismen stattfinden, z. B. durch Hemmung oder Unterdrückung irgendeines Schrittes des/der Wege(s). Der Begriff „mit NF- κ B verbundener Zustand“ bezieht sich auf Erkrankungen, die durch Freisetzung von NF- κ B aus dem Zytoplasma (z. B. nach Phosphorylierung von I κ B) gekennzeichnet sind. Der Begriff „mit TNF- α verbundener Zustand“ ist ein durch erhöhte Spiegel von TNF- α gekennzeichnete Zustand. In der vorliegenden Beschreibung wird der Begriff „mit NF- κ B verbundener Zustand“ einen mit TNF- α verbundenen Zustand einschließen, ist jedoch nicht darauf beschränkt, da NF- κ B an der Aktivität und Heraufregulierung anderer entzündungsfördernder Proteine und Gene beteiligt ist. Der Begriff „Entzündungs- oder Immunerkrankung“ wird hierin verwendet, um mit IKK verbundene Zustände, mit NF- κ B verbundene Zustände und mit TNF- α verbundene Zustände zu umfassen, z. B. jeden Zustand, jede Erkrankung oder krankhafte Störung, der/die mit der Aktivität von IKK, NF- κ B und/oder erhöhten Spiegeln von TNF- α verbunden ist.

[0067] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und Mittel sind verwendbar zur Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen, einschließend, aber nicht beschränkt auf, Behandlung von Transplantatabstoßungen (z. B. Niere, Leber, Herz, Lunge, Bauchspeicheldrüse, Knochenmark, Hornhaut, Dünndarm, allogene Hauttransplantate, homologe Hauttransplantate, xenogene Hauttransplantate usw.); rheumatoide Arthritis, Arthritis psoriatica, multiple Sklerose, entzündliche Darmerkrankung (wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa); Virus- und Autoimmunerkrankungen, einschließlich Herpes simplex Typ 1 (HSV-1), Herpes simplex Typ 2 (HSV-2), Cytomegalovirus, Epstein-Barr-Virus, AIDS-Virus (HIV), Morbus Addison (Autoimmunerkrankung der Nebennieren), idiopathischer Nebenniereninsuffizienz und polyglandulärer Autoimmunerkrankung (auch bekannt als polyglanduläres Autoimmunsyndrom); Alzheimer-, Parkinson- und Creutzfeldt-Jakob-Krankheit; septischen Schock; Hämatopoese; Entzündungserkrankungen, wie Osteoarthritis, akute Pankreatitis und chronische Pankreatitis; entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems; einschließlich HIV-Enzephalitis, zerebraler Malaria und Meningitis; Atherosklerose und Ataxie-Teleangiectasie; Atemwegsallergien, einschließlich Asthma, Heuschnupfen und allergischer Rhinitis; Pilzinfektionen, wie Mycosis fungoides; und Psoriasis, Glomerulonephritis, Serumkrankheit, Lupus (systemischen Lupus erythematoses), Urtikaria, Sklerodermie, Kontaktdermatitis, Dermatomyositis, Alopezie, atopisches Ekzem und Ichthyose. Der Begriff „Entzündungs- oder Immunerkrankung“, wie hierin verwendet, schließt alle vorstehend erwähnten Erkrankungen und Störungen ein.

[0068] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen,

bei der Behandlung von Krebs und Tumoren, wie festen Tumoren, Lymphomen und Leukämie und insbesondere Brustkrebs, Prostatakrebs und Hodgkin-Lymphom, wirksam.

[0069] Die vorliegende Erfindung stellt somit mindestens eine Verbindung der Formel I oder ein Salz davon zur Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung derartiger Zustände zur Verfügung. Andere therapeutische Wirkstoffe, wie jene nachstehend beschriebenen, können in Kombination mit Verbindungen der Formel I verwendet werden. In den erfindungsgemäßen Verfahren können derartige andere therapeutische Wirkstoffe vor, gleichzeitig mit oder nach der Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindung(en) verabreicht werden.

[0070] Die vorliegende Erfindung stellt außerdem Arzneimittel zur Verfügung, mit denen die Behandlung von mit IKK, NF- κ B und/oder TNF- α verbundenen Zuständen, wie vorstehend beschrieben, möglich ist. Die erfindungsgemäßen Mittel können andere therapeutische Wirkstoffe enthalten und können beispielsweise durch Verwendung sowohl herkömmlicher fester oder flüssiger Vehikel oder Verdünnungsmittel als auch pharmazeutischer Zusatzstoffe eines für die Art der gewünschten Verabreichung geeigneten Typs (z. B. Exzipienten, Bindemittel, Konservierungsstoffe, Stabilisatoren, Aromastoffe usw.) gemäß Verfahren wie jenen auf dem Fachgebiet der Arzneimittelformulierung gut bekannten formuliert werden.

[0071] Die Verbindungen der Formel I können auf jedem für den zu behandelnden Zustand geeigneten Weg, welcher von der Notwendigkeit einer örtlich spezifischen Behandlung oder der zu verabreichenden Arzneistoffmenge abhängen kann, verabreicht werden. Die topische Verabreichung wird im Allgemeinen bei mit der Haut in Zusammenhang stehenden Erkrankungen bevorzugt, und die systemische Behandlung wird bei kanzerösen oder präkanzerösen Zuständen bevorzugt, obwohl andere Verabreichungsarten in Erwägung gezogen werden. Beispielsweise können die Verbindungen oral, wie in Form von Tabletten, Kapseln, Granulatkörnern, Pulvern oder flüssigen Formulierungen, einschließlich Sirupen; topisch, wie in Form von Lösungen, Suspensionen, Gelen oder Salben; sublingual; bukkal; parenteral, wie mit subkutanen, intravenösen, intramuskulären oder intrastemalen Injektions- oder Infusionsverfahren (z. B. als sterile, injizierbare, wässrige oder nichtwässrige Lösungen oder Suspensionen); nasal, wie mit Inhalationsspray; topisch, wie in Form von Creme oder Salbe; rektal, wie in Form von Zäpfchen; oder liposomal verabreicht werden. Dosierungseinheiten-Formulierungen mit nichttoxischen, pharmazeutisch verträglichen Vehikeln oder Verdünnungsmitteln können verabreicht werden. Die Verbindungen können in einer zur unmittelbaren Freisetzung oder verlängerten Freisetzung geeigneten Form verabreicht werden. Unmittelbare Freisetzung oder verlängerte Freisetzung können mit geeigneten Arzneimitteln oder, insbesondere bei der verlängerten Freisetzung, mit Vorrichtungen, wie subkutanen Implantaten oder osmotischen Pumpen, erreicht werden.

[0072] Beispielhafte Mittel zur topischen Verabreichung schließen einen topischen Träger, wie PLASTIBASE® (Mineralöl, geliert mit Polyethylen), ein.

[0073] Beispielhafte Mittel zur oralen Verabreichung schließen Suspensionen, welche z. B. mikrokristalline Cellulose zum Verleihen von Fülle, Alginsäure oder Natriumalginat als Suspensionsmittel, Methylcellulose als Viskositätsverbesserer und Süßungsmittel oder Aromastoffe, wie jene auf dem Fachgebiet bekannten, enthalten können; und Tabletten mit unmittelbarer Freisetzung, die z. B. mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat, Stärke, Magnesiumstearat und/oder Lactose und/oder andere Exzipienten, Bindemittel, Füllstoffe, Sprengmittel, Verdünnungsmittel und Gleitmittel, wie jene auf dem Fachgebiet bekannten, enthalten können; ein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch durch sublinguale und/oder bukkale Verabreichung, oral abgegeben werden, z. B. mit geformten, gepressten oder gefriergetrockneten Tabletten. Beispielhafte Mittel können schnell lösliche Verdünnungsmittel, wie Mannit, Lactose, Saccharose und/oder Cyclodextrine, einschließen. Ebenfalls in derartigen Formulierungen enthalten sein können Exzipienten mit hohem Molekulargewicht, wie Cellulosen (AVICEL®) oder Polyethylenglycole (PEG); ein Exzipient zur Förderung der Mukosaadhäsion, wie Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Natriumcarboxymethylcellulose (SCMC), und/oder Maleinsäureanhydrid-Copolymer (z. B. GANTREZ®); und Mittel zur kontrollierten Freisetzung, wie Polyacryl-Copolymer (z. B. CARBOPOL® 934). Schmiermittel, Gleitmittel, Aromastoffe, Farbmittel und Stabilisatoren können zur einfacheren Herstellung und Verwendung außerdem zugesetzt werden.

[0074] Beispielhafte Mittel zur nasalen Aerosol- oder Inhalationsverabreichung schließen Lösungen ein, welche z. B. Benzylalkohol oder andere geeignete Konservierungsstoffe, Absorptionspromotoren zur Verbesserung der Aufnahme und/oder Bioverfügbarkeit und/oder andere Lösungsvermittler oder Dispergiemittel, wie jene auf dem Fachgebiet bekannten, enthalten können.

[0075] Beispielhafte Mittel zur parenteralen Verabreichung schließen injizierbare Lösungen oder Suspensio-

nen ein, welche beispielsweise geeignete nichttoxische, parenteral verträgliche Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel, wie Mannit, 1,3-Butandiol, Wasser, Ringer-Lösung, eine isotonische Kochsalzlösung, oder andere geeignete Dispergier- oder Netz- und Suspensionsmittel, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride und Fettsäuren, einschließlich Ölsäure, enthalten können.

[0076] Beispielhafte Mittel zur rektalen Verabreichung schließen Zäpfchen ein, welche beispielsweise geeignete nicht reizende Exzipienten, wie Kakaobutter, synthetische Glyceridester oder Polyethylenglycole, enthalten, die bei gewöhnlichen Temperaturen fest sind, aber in der Rektumhöhle zerfließen und/oder sich auflösen, wodurch der Arzneistoff freigesetzt wird.

[0077] Die wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung kann von einem Fachmann ermittelt werden und schließt exemplarische Dosierungsmengen für einen Säuger von etwa 0,05 bis 100 mg/kg Körpergewicht der wirksamen Verbindung pro Tag ein, die in einer einzigen Dosis oder in Form von einzelnen aufgeteilten Dosen, wie 1- bis 4-mal pro Tag, verabreicht werden können. Es ist selbstverständlich, dass die spezifische Dosismenge und Häufigkeit der Dosierung für einen speziellen Patienten variiert werden kann und von einer Vielzahl von Faktoren, einschließlich der Wirksamkeit der verwendeten speziellen Verbindung, der metabolischen Stabilität und der Wirkungsdauer dieser Verbindung, der Art, des Alters, des Körpergewichts, des allgemeinen Gesundheitszustands, des Geschlechts und der Ernährung des Patienten, der Art und Dauer der Verabreichung, der Ausscheidungsrate, der Arzneistoffkombination und der Schwere des speziellen Zustands, abhängen wird. Für die Behandlung bevorzugte Patienten schließen Tiere, am meisten bevorzugt Säugerarten, wie Menschen und Haustiere, wie Hunde, Katzen, Pferde und dergleichen, die mit IKK, NF- κ B und/oder TNF- α verbundenen Zuständen unterliegen, ein.

[0078] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und Mittel können allein oder in Kombination miteinander und/oder mit anderen geeigneten Therapeutika, die zur Behandlung von mit IKK, NF- κ B und/oder TNF- α verbundenen Zuständen verwendbar sind, eingesetzt werden. Beispielhafte, derartige andere Therapeutika schließen Corticosteroide, Rolipram, Calphostin, CSAIDs, 4-substituierte Imidazo[1,2-a]chinoxaline, wie offenbart in US-Patent Nr. 4.200.750; Interleukin-10; Glucocorticoide, Salicylate, Stickstoffmonoxid und andere Immunsuppressiva; Inhibitoren der nuklearen Translokation, wie Desoxyspergualin (DSG); nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneistoffe (NSAIDs), wie Ibuprofen, Celecoxib und Rofecoxib; Steroide, wie Prednison oder Dexamethason; antivirale Mittel, wie Abacavir; antiproliferative Mittel, wie Methotrexat, Leflunomid, FK506 (Tacrolimus, Prograf); zytotoxische Arzneistoffe, wie Azathioprin und Cyclophosphamid; TNF- α -Inhibitoren, wie Tenidap; Anti-TNF-Antikörper oder löslichen TNF-Rezeptor und Rapamycin (Sirolimus oder Rapamune) oder Derivate davon und andere Krebsarzneistoffe und -behandlungen, einschließlich Strahlenbehandlungen und Daunorubicin; ein.

[0079] Die vorstehenden anderen Therapeutika können, bei Verwendung in Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen, beispielsweise in jenen in der Physicians' Desk Reference (PDR) angegebenen oder sonst durch einen normalen Fachmann bestimmten Mengen verwendet werden.

[0080] Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden getestet und zeigten Wirksamkeit als Inhibitoren von IKK, I κ B, NF- κ B und/oder TNF- α . Beispielsweise wurde THP-1 (humane monozytäre Zelllinie), erhalten von ATCC, in RPMI-1640, ergänzt mit 10% FBS, Natriumpyruvat, HEPES, 5-Mercaptoethanol, Penicillin/Streptomycin, gezüchtet. In eine Platte mit 96 Vertiefungen mit THP-1-Zellen ($1,4 \times 10^6$ /ml; $2,5 \times 10^5$ Zellen/Vertiefung) in 180 μ l RPMI-1640 wurden 10 μ l der Testverbindung in 10% DMSO gegeben. Üblicherweise wurden Testverbindungskonzentrationen von 0,1–100 μ M in dem Versuch verwendet. Nach einer Stunde bei 37°C wurden 10 μ l Lipopolysaccharid (LPS von *Salmonella typhosa*, Sigma) mit 1000 ng/ml in jede Vertiefung gegeben. Nach weiteren 6 Stunden bei 37°C wurden die Überstände nach einer Zentrifugierung der Platte von 5 Minuten gesammelt, um die Zellen zu pelletieren. Die Menge an TNF- α in diesen Überständen wurde anschließend unter Verwendung eines für TNF- α spezifischen ELISA (Pharmingen) gemessen. Nach Abzug der Menge an TNF- α in einer Kontrollprobe, die nicht mit LPS behandelt worden war, wurde die prozentuale Hemmung gegen eine Kontrollprobe, die mit LPS behandelt wurde, aber mit keiner Testverbindung versetzt wurde, berechnet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in vivo in dem Modell der LPS-induzierten TNF- α -Sekretion wirksam. Auf dem Fachgebiet bekannte Versuche finden ebenfalls Anwendung, um die Wirksamkeit der Verbindungen als Inhibitoren des IKK-, I κ B- und/oder NF- κ B-Weges zu ermitteln.

Abkürzungen

[0081] Zur leichten Bezugnahme werden hierin die folgenden Abkürzungen verwendet, einschließlich in den vorstehenden Herstellungsverfahren und in den Beispielen, die folgen:

Ph	= Phenyl
Bz	= Benzyl
t-Bu	= tertiäres Butyl
Me	= Methyl
Et	= Ethyl
Pr	= Propyl
Iso-P	= Isopropyl
MeOH	= Methanol
EtOH	= Ethanol
EtOAc	= Ethylacetat
Boc	= tert-Butyloxycarbonyl
CBZ	= Carbobenzyloxy oder Carbobenzoxy oder Benzyloxycarbonyl
DMF	= Dimethylformamid
DMSO	= Dimethylsulfoxid
TEA	= Triethylamin
TFA	= Trifluoressigsäure
THF	= Tetrahydrofuran
KOH	= Kaliumhydroxid
K ₂ CO ₃	= Kaliumcarbonat
POCl ₃	= Phosphoroxychlorid
Kotau	= Kalium-tert-butoxid
HOBt	= 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat
NaH	= Natriumhydrid
NaOH	= Natriumhydroxid
Na ₂ S ₂ O ₃	= Natriumthiosulfat
Pd	= Palladium
min	= Minuten
l	= Liter
ml	= Milliliter
µl	= Mikroliter
g	= Gramm
mg	= Milligramm
mol	= Mol
mmol	= Millimol
meq	= Milliäquivalent
RT	= Raumtemperatur
Ret.-zeit	= HPLC-Retentionszeit (Minuten)
ges.	= gesättigt
wässr.	= wässrig
DC	= Dünnschichtchromatographie
HPLC	= Hochleistungsflüssigchromatographie
LC/MS	= Hochleistungsflüssigchromatographie/Massenspektrometrie
MS	= Massenspektrometrie
NMR	= Kernmagnetische Resonanz
Schmp.	= Schmelzpunkt

[0082] Die folgenden Beispiele erläutern Ausführungsformen der Erfindung und sollen den Rahmen der Ansprüche nicht begrenzen. In den folgenden Beispielen wurden wasserfreie Umsetzungen unter einer Stickstoff- oder Argonatmosphäre unter Verwendung von entweder im Handel erhältlichen trockenen Lösungsmitteln oder frisch destillierten Lösungsmitteln durchgeführt. Die Säulenchromatographie wurde unter Verwendung von Kieselgel 60 von EM Science mit dem genannten Lösungsmittelsystem als Elutionsmittel durchgeführt. Die HPLC-Reinigung wurde mit einem Shimadzu LC-8A mit C₁₈-Säulen YMC S5 ODS oder XTerra MS vorgenommen. Die Messungen der HPLC-Reinheit wurden unter Verwendung entweder eines HP 1090 DR5 mit einem Diodenarraydetektor und einer Waters Nova-Pak C₁₈-Säule oder eines Shimadzu LC-10AS mit einem UV/VIS-Detektor SPD-10AV und einer Waters XTerra C18-Säule ausgeführt. Die Schmelzpunkte wurden in einem offenen Kapillarrohr mit einer Schmelzpunktapparatur nach Thomas Hoover bestimmt.

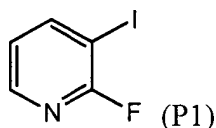
[0083] Die ¹H-NMR-Spektren wurden in DMSO (δ = 2,50 ppm) unter Verwendung eines Gerätes mit 500 MHz (wenn nicht anders angegeben) aufgenommen und die chemischen Verschiebungen werden in Teilen pro Million (ppm oder δ) mit dem Lösungsmittel in Verwendung als interner Standard wiedergegeben. Die Kopplungs-

konstanten werden in Hertz angegeben und Multipletts werden folgendermaßen bezeichnet: Singulett (s), Dublett (d), Triplett (t), Quartett (q), Multiplett (m), breit (br) und sichtbar (app).

[0084] Massenspektren mit geringer Auflösung wurden mit einem Finnigan MAT TSQ-7000 oder SSQ-700 oder mit einem Shimadzu LC-10AS, gekoppelt mit Waters Micromass ZQ, gemessen. HRMS wurde mit einem Finnigan MAT 900 gemessen.

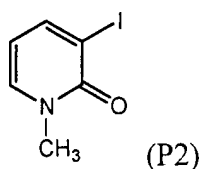
Beispiele zur Herstellung von intermediären Halogenidkupplungskomponenten (R_7 -A-Br und R_7 -A-I)

Herstellung 1



[0085] 2-Fluor-3-iodopyridin (P1) wurde aus 2-Fluorpyridin gemäß dem Verfahren in Heterocycles 1993, 35 (1), 151 hergestellt.

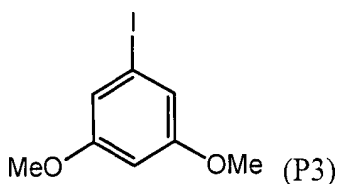
Herstellung 2



[0086] Ein Gemisch von 2-Fluor-3-iodopyridin (1,035 g; 4,6415 mmol) und Methyljodid (3,0 ml; 48,190 mmol) in einem Druckrohr wurde 20,5 h auf 70°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abkühlen gelassen, und die weiße Suspension wurde filtriert und mit EtOAc gewaschen und einem Vakuum ausgesetzt, wobei sich das N-Methylpyridiniumsalz (284,1 mg) ergab. Dieses Salz wurde mit NaOH-Lösung (3,0 ml; 1,0 M/H₂O) versetzt und bei RT für 30 min und bei 70°C für 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt, mit Salzlösung verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingedunstet. Ein Kieselgelbren des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (EtOAc) unterzogen, wodurch Pyridon P2 als gelbes Öl (165 mg; 15,1%) erhalten wurde.

¹H NMR: 8.08 (dd, J = 7.3, 1.8, 1H), 7.77 (dd, J = 6.6, 2.1, 1H), 6.03 (app t, J = 6.9, 1H), 3.48 (s, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 236.08.

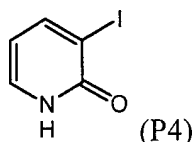
Herstellung 3



[0087] Wasser (15,0 ml), konzentrierte HCl (10 ml, ca. 37%) und 3,5-Dimethoxyanilin (4,3725 g; 28,5775 mmol) wurden der Reihe nach gemischt und das heterogene Gemisch wurde 50 min gerührt. Das Gemisch wurde dann auf 0°C abgekühlt und mit einer wässrigen Lösung von NaNO₂ (2,6164 g/11 ml; 37,91 mmol) über 7 min versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch 15 min gerührt war, wurde es langsam in ein Becherglas mit einer gekühlten (0°C) wässrigen (10,0 ml) Lösung von KI (10,01 g; 60,30 mmol) über 10 min gegeben. Das Kühlbad wurde 13 min später entfernt und das Reaktionsgemisch wurde über 1 h auf RT auftauen gelassen. Es wurde anschließend über etwa 30 min auf 95°C erhitzt, und während dieses Erhitzens wurde die Seite des Becherglases mit Wasser (10 ml) gewaschen. Das Gemisch wurde auf RT abkühlen gelassen und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser, einer Lösung von NaOH/Na₂SO₃ (5 g Na₂SO₃, gelöst in 50 ml 1,0 M NaOH/H₂O) und Salzlösung gewaschen. Sie wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingedunstet. Ein Kieselgelbren des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (5% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Iodid P3 als weißer Feststoff (3,979 g; 52,6%) erhalten wurde.

¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.26 ppm; 500 MHz): 6.86 (d, J = 2.4, 2H), 6.40 (t, J = 2.3, 1H), 3.76 (s, 6H).

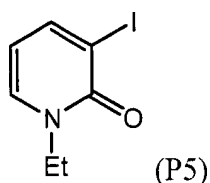
Herstellung 4



[0088] NaOH (8,0 ml; 1,0 N/H₂O) wurde zu einer Lösung des Fluorpyridins P1 (1,6281 g; 7,30 mmol) in THF (10,0 ml) hinzugegeben und das Zweiphasengemisch wurde bei 80°C für 91,5 h gerührt; während dieser Zeit verdampfte das meiste THSCHMP. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und das restliche Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (0–20% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Pyridon P4 als schmutzig weißer Feststoff (504,4 mg; 31,3%) erhalten wurde.

¹H NMR: 11.94 (br s, 1H), 8.10 (dd, J = 7.0, 1.8, 1H), 7.45 (dd, J = 6.5, 1.9, 1H), 5.99 (app t, J = 6.8, 1H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 221.97.

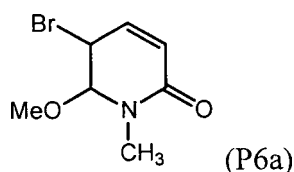
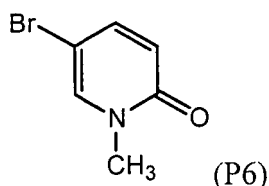
Herstellung 5



[0089] Kalium-tert-butoxid (1,3 ml; 1,0 M/THF) und Ethyliodid (300 µl, 3,751 mmol) wurden zu einer Lösung von Pyridon P4 (256,7 mg; 1,1619 mmol) in THF (3,0 ml) hinzugefügt. Die so erhaltene klare Lösung wurde bei RT für 21,5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung verdünnt und mit EtOAc extrahiert (2×). Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (60% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Pyridon P5 als gelbes Öl (268,4 mg; 92,8%) erhalten wurde.

¹H NMR: 8.08 (dd, J = 7.0, 1.9, 1H), 7.78 (dd, J = 6.8, 1.9, 1H), 6.05 (app t, J = 6.9, 1H), 3.95 (q, J = 7.1, 2H), 1.21 (t, J = 7.0, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 249.94

Herstellung 6

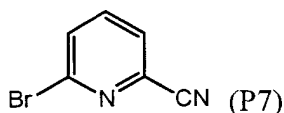


[0090] N-Bromsuccinimid (1,7976 g; 16,472 mmol) wurde zu einer Lösung von im Handel erhältlichem N-Methyl-2-pyridon (1,02 g; 9,347 mmol) in MeOH (15,0 ml) hinzugefügt. Der Reaktionskolben wurde mit Aluminiumfolie abgedeckt und bei RT für 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (30–70% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch die Hauptkomponente P6a als farbloses Öl (965,4 mg) gewonnen wurde. Es wurde auch eine Fraktion erhalten, die Bromid P6 und sein C₃-Br-Regioisomer im Molverhältnis von ca. 4,1/5,3 enthielt, (647,4 mg, farbloses Öl). ¹H-NMR von P6a:

6.78 (ddd, J = 9.5, 5.7, 1.7, 1H), 5.93 (d, J = 9.4, 1H), 5.10 (dd, J = 5.5, 1.6, 1H), 4.97 (app t, J = 1.5, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.01 (s, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 220.07/222.07.

[0091] $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (3,0 ml; 1,0 M/THF) wurde zu einer Lösung von Bromid P6a (960 mg; 4,3624 mmol) in THF (10,0 ml) über 1 h tropfenweise zugegeben. Jeder Tropfen bewirkte das Auftreten einer braunen Suspension, die langsam verschwand. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 30 min gerührt und mit ges. NH_4Cl -Lösung (0,5 ml) gequenchet. Die organische Schicht wurde abgetrennt und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (EtOAc) unterzogen, wodurch Bromid P6 als mattgelber Feststoff (651 mg, von zwei Stufen vereinigte Ausbeute von 37%) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$: 8.03 (d, $J = 2.8$, 1H), 7.52 (dd, $J = 9.6$, 2.9, 1H), 6.34 (d, $J = 9.4$, 1H), 3.40 (s, 3H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 188.02/190.02.

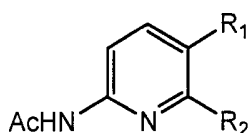
Herstellung 7



[0092] DMF (10 ml) wurde in ein Gemisch von im Handel erhältlichem 2,6-Dibrompyridin (1,0470 g; 4,4194 mmol) und CuCN (402 mg; 4,4886 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 23 h unter Rückfluss erhitzt. Es wurde dann auf RT abgekühlt, mit EtOAc verdünnt und die Suspension wurde filtriert. Die flüchtige Komponente des Filtrats wurde im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (10–15% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Brompyridin P7 als weißer Feststoff (126,5 mg; 15,6%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm; 500 MHz): 7.74 (dd, $J = 7.7$, 1.9, 1H), 7.71 (app t, $J = 7.3$, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.0$, 2.1, 1H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 183.04/185.04.

Herstellungen 8 und 9



P8: $\text{R}_1 = \text{Br}$, $\text{R}_2 = \text{H}$

P9: $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{Br}$

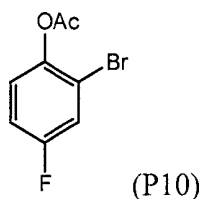
[0093] Triethylamin (0,650 ml; 4,6635 mmol) und Essigsäureanhydrid (1,30 ml; 13,7780 mmol) wurden in eine THF-Lösung (6,0 ml) des entsprechend substituierten Aminopyridins (507,9 mg; 2,94 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 65°C für 20 h gerührt, auf RT abgekühlt und die flüchtige Komponente im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (10–15% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch die acylierten Pyridinverbindungen P8 und P9 als weiße Feststoffe erhalten wurden. Für P8: 94,4% Ausbeute.

$^1\text{H NMR}$: 10.64 (br s, 1H), 8.41 (dd, $J = 2.5$, 0.6, 1H), 8.06 (d, $J = 8.9$, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.9$, 2.5, 1H), 2.09 (s, 3H).

Für P9: 89,6% Ausbeute.

$^1\text{H NMR}$: 10.79 (br s, 1H), 8.08 (app d, $J = 8.0$, 1H), 7.71 (app t, $J = 8.0$, 1H), 7.31 (app d, $J = 7.9$, 1H), 2.08 (s, 3H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 215.01/217.01.

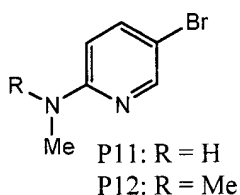
Herstellung 10



[0094] Eine Lösung von 2-Brom-4-fluorphenol (200 mg; 1,05 mmol) in THF (5,0 ml) wurde mit TEA (300 μl ; 2,152 mmol), Essigsäureanhydrid (200 μl ; 2,1 mmol) und einer katalytischen Menge DMAP versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, mit EtOAc verdünnt und mit 1 N HCl, ges. wässriger NaHCO_3 -Lösung und Salzlösung gewaschen. Es wurde anschließend getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Va-

kuum eingengt. Acyliertes Phenol P10 wurde als farbloses Öl (215,6 mg, 82%) gewonnen.

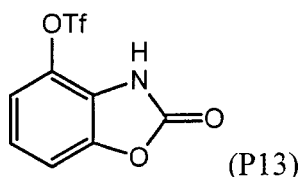
Herstellungen 11 und 12



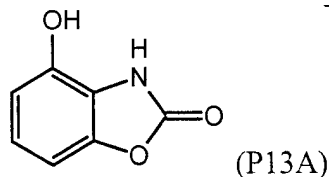
[0095] $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (4,50 ml; 1,0 M/THF) wurde zu einer Lösung von 2-Amino-5-brompyridin (0,5007 g; 2,8939 mmol) in THF (5,0 ml) hinzugefügt und bei RT für 10 min gerührt. Methyljodid (400 μl ; 6,4252 mmol) wurde der vorstehenden Lösung über einige Minuten tropfenweise zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT für 5,5 h gerührt, mit EtOAc verdünnt und mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingengt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (20% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Pyridin P11 (hellrosa Feststoff; 127,8 mg; 23,6%) und Pyridin P12 (hellgelber Feststoff; 297 mg; 51,0%) erhalten wurden.

$^1\text{H NMR}$ von P11: 8.03 (d, $J = 2.4$, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.9$, 2.5, 1H), 6.72 (br m, 1H), 6.43 (dd, $J = 8.9$, 0.7, 1H), 2.73 (d, $J = 4.9$, 3H). $^1\text{H NMR}$ von P12: 8.12 (dd, $J = 2.5$, 0.6, 1H), 7.63 (dd, $J = 9.2$, 2.8m, 1H), 6.61 (dd, $J = 9.2$, 0.6, 1H), 2.99 (s, 6H).

Herstellung 13



Stufe A:



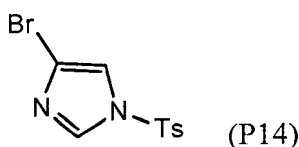
[0096] Phenol P13A wurde aus 2-Nitroresorcinol gemäß EP 701907-A1 hergestellt.

Stufe B:

[0097] DMAP (672,6 mg; 5,51 mmol) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (780 μl ; 1,15 mmol) wurden in eine gekühlte (0°C) Lösung von Phenol P13A (585 mg; 3,87 mmol) in CH_2Cl_2 (5,0 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min gerührt, das Bad wurde entfernt und das Rühren für weitere 30 min fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in 1 N HCl gegossen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingengt. Ein Kieselgelbrei wurde aus dem Rohmaterial hergestellt und einer Flash-Chromatographie (50–100% CH_2Cl_2 /Hexan \rightarrow 20–50% EtOAc/ CH_2Cl_2) unterzogen, wodurch Triflat P13 als hellbrauner Feststoff (640 mg; 58,1%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4 , $\delta = 3.30$ ppm; 300 MHz): 7.35–7.28 (m, 1H), 7.25–7.20 (m, 2H). (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 284.21.

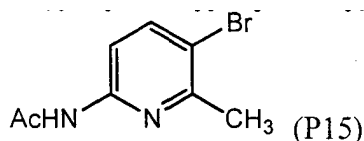
Herstellung 14



[0098] Verbindung P14 wurde nach Tosylierung von 4-Bromimidazol gemäß dem in J. Org. Chem. 1995, 60, 2378–2383 beschriebenen Literaturverfahren hergestellt.

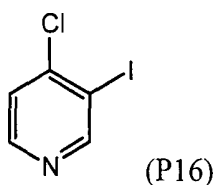
$^1\text{H NMR}$: 8.40 (d, $J = 1.5$, 1H), 8.05 (d, $J = 1.5$, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 7.9$, 2H), 2.42 (s, 3H). (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 300.97/302.97.

Herstellung 15



[0099] Pyridin P15 wurde aus 6-Amino-3-brom-2-methylpyridin gemäß dem vorstehend beschriebenen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen P8 und P9 hergestellt.

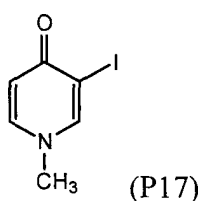
Herstellung 16



[0100] Butyllithium (33,0 ml; 1,6 M/Hexan) wurde zu einer gekühlten (-78°C) Lösung von Diisopropylamin (7,5 ml; 53,51 mmol) in THF (35 ml) hinzugegeben und 45 min gerührt. 4-Chlorpyridin (HCl-Salz; 3,8763 g; 25,84 mmol) wurde chargenweise über 7 min zugesetzt und das trübgelbe Reaktionsgemisch wurde 2 h kräftig gerührt. Eine Lösung von I_2 (6,7560 g; 26,6194 mmol) in THF (15,0 ml) wurde unter Schütteln von Hand tropfenweise über 13 min zugegeben. Nach Abschluss des I_2 -Zusatzes nahm das Reaktionsgemisch eine pastöse Konsistenz an, und ein Spatel wurde verwendet, um es unter Stickstoffatmosphäre zu mischen. Das Kühlbad wurde 70 min später entfernt, und das Reaktionsgemisch wurde über die nächste Stunde auftauen gelassen. Es wurde mit 10%iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (50 ml) gequenchet und mit EtOAc (50 ml, 2 \times) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (5–7% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Iodid P16 als weißer Feststoff (2,772 g; 44,8%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$: 8.98 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$, 1H), 7.71 (d, $J = 5.2$, 1H). (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 239.89.

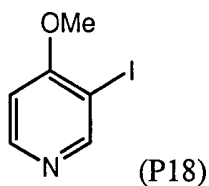
Herstellung 17



[0101] Ein Gemisch von 4-Chlor-3-iodpyridin (P16) (492,9 mg; 2,0586 mmol) und Methyljodid (5,0 ml; 80,31 mmol) wurde in einem Druckrohr 50 h auf 70°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und der Niederschlag wurde filtriert, mit EtOAc gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das N-Methylpyridiniumsalz wurde als schmutzig weißer Feststoff (786,9 mg) erhalten. NaOH-Lösung (5 ml, 1 M/ H_2O) wurde zu diesem Salz hinzugegeben und das so erhaltene heterogene Gemisch wurde etwa 2 h auf 70°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und die flüchtige Komponente im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (0–20% MeOH/EtOAc) unterzogen, wodurch Pyridon P17 als gelber Schaum (473,5 mg; 97,7%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$: 8.29 (d, $J = 2.1$, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.5, 2.3$, 1H), 6.12 (d, $J = 7.4$, 1H), 3.64 (s, 3H). (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 235.95.

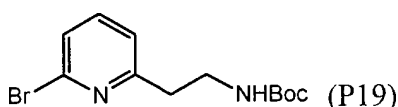
Herstellung 18



[0102] Eine frische Natriummethoxidlösung wurde aus Natrium (222 mg; 9,6564 mmol) und MeOH (10 ml) hergestellt. 4-Chlor-3-iodopyridin (P16) (1,2071 g; 5,023 mmol) wurde in einer Charge zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde bei 75°C für 6 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und ein Kieselgelbrei wurde aus dem Rohmaterial hergestellt und einer Flash-Chromatographie (50% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Methoxypyridin P18 als weißer kristalliner Feststoff (1,0166 mg; 85,8%) erhalten wurde.

¹H NMR: 8.69 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.5, 1H), 7.09 (d, J = 5.5, 1H), 3.91 (s, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 235.96.

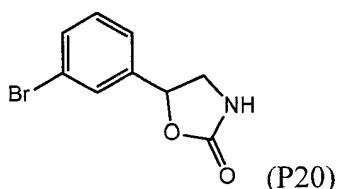
Herstellung 19



[0103] BH₃·Me₂S (2,60 ml von 2,0 M/THF) wurde zu einer Lösung von (6-Bromopyridin-2-yl)acetonitril (hergestellt gemäß Synlett 2000, 10, 1488) (505,6 mg; 2,5661 mmol) in THF (3,0 ml) hinzugefügt. Das Gemisch wurde bei RT für 20 min gerührt und 4,5 h auf 70°C erwärmt. Es wurde auf RT abgekühlt, mit MeOH gequench, und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, wodurch sich ein Rohprodukt ergab. Boc₂O (644,5 mg; 2,95 mmol) und DMAP (9,9 mg; 0,08 mmol) wurden zu einer Suspension des vorstehenden Rohproduktes in THF (7,0 ml) hinzugegeben und das heterogene Gemisch wurde bei RT für 75 min kräftig gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (20–30% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Pyridin P19 als mattgelbes Öl (225,9 mg, vereinigte Ausbeute von 29,2%) erhalten wurde.

¹H NMR: 7.66 (app t, J = 7.6, 1H), 7.47 (d, J = 7.9, 1H), 7.29 (d, J = 7.6, 1H), 6.89 (br t, J = 5.4, 1H), 3.24 (app q, J = 6.7, 2H), 2.81 (t, J = 7.2, 2H), 1.36 (s, 9H). (ESI) m/z (M+H)⁺ 301.1/303.1.

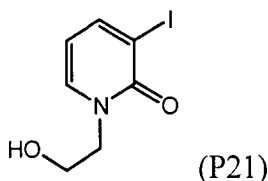
Herstellung 20



[0104] 1,1'-Carbonyldiimidazol (700,2 mg; 4,3182 mmol) wurde zu einer Halbsuspension von 2-Amino-1-(3-bromphenyl)ethanol (hergestellt gemäß J. Med. Chem. 1971, 14, 266) (834 mg; 3,8597 mmol) in THF (10 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT für 15,5 h und bei 70°C für 13,5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und die flüchtige Komponente im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (60–70% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Oxazolidinon P20 zusammen mit einer geringen Verunreinigung als weißer Feststoff (563,7 mg) erhalten wurde.

¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.26 ppm; 500 MHz): 7.54 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 5.60 (app t, J = 8.0, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.00 (app t, J = 8.6, 1H), 3.51 (app t, J = 8.0, 1H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 242.08/244.08.

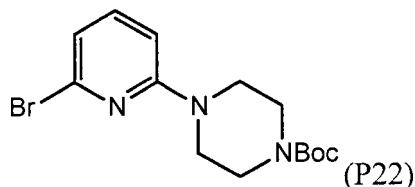
Herstellung 21



[0105] K_2CO_3 (221 mg; 1,599 mmol) und Bromethanol (250 μ l; 3,527 mmol) wurden in eine Lösung von Verbindung P4 (244 mg; 1,1 mmol) in Aceton (4,0 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 8 h auf 65°C erwärmt und auf RT abkühlen gelassen. Kieselgel wurde zu dem Reaktionsgemisch hinzugefügt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der so erhaltene Brei wurde einer Flash-Chromatographie (EtOAc) unterzogen, wodurch Alkohol P21 als viskoses Öl (219,4 mg; 75,0%) erhalten wurde.

1H NMR: 8.08 (dd, $J = 7.4, 1.9$, 1H), 7.66 (dd, $J = 6.7, 1.9$, 1H), 6.02 (app t, $J = 6.9$, 1H), 4.88 (br, s, 1H), 3.98 (t, $J = 5.4$, 2H), 3.61 (m, 2H). (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 265.98.

Herstellung 22

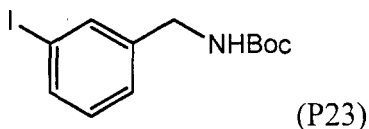


[0106] Acetonitril (10,0 ml) wurde in ein Gemisch von 2,6-Dibrompyridin (1,0236 g; 4,3201 mmol), N-Boc-Piperazin (1,5548 g; 8,3475 mmol) und K_2CO_3 (1,0666 g; 7,7172 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde ca. 64 h unter Rückfluss erhitzt und auf RT abkühlen gelassen. Es wurde mit EtOAc verdünnt, filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (10% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Bromid P22 als weißer Feststoff (1,2496 g; 84,5%) erhalten wurde.

1H NMR: 7.45 (dd, $J = 8.3, 7.7$, 1H), 6.81 (overlapping doublets, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 1.42 (s, 9H). (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 342.14/344.14.

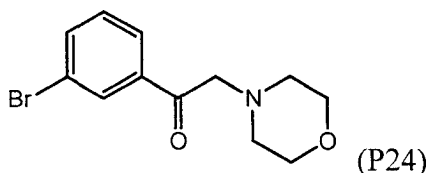
[0107] Die Synthese von analogen Aminadditionsprodukten wurde unter unverdünnten Bedingungen durchgeführt, wobei das Dibromid mit einem Überschuss desamins (z. B. tert-Butyl-N-(2-aminoethyl)carbamate oder Ethanolamin) bis zur vollständigen Umsetzung auf 110°C erhitzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend auf RT abgekühlt und einer üblichen Flash-Chromatographie unterzogen, wodurch die Monoaddukte in einer Ausbeute > 85% erhalten wurden.

Herstellung 23



[0108] TEA (520 μ l; 3,71 mmol), Di-tert-butyl dicarbonat (0,81 g; 3,71 mmol) und DMAP (0,45 g; 3,71 mmol) wurden der Reihe nach zu einer Lösung von 3-Iodobenzylamin-Hydrochlorid (1,00 g; 3,71 mmol) in THF (20 ml) hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde 15 h auf 50°C erwärmt. Nachdem man es auf RT abkühlen gelassen hatte, wurde die flüchtige Komponente im Vakuum entfernt und der Rückstand in EtOAc gelöst und mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch ein Gemisch aus Iodid P23 und DMAP (Molverhältnis 1,3:1,0) als weißer halbfester Stoff (1,60 g) erhalten wurde. Das Gemisch wurde ohne weitere Reinigung zur Kupplung verwendet.

Herstellung 24

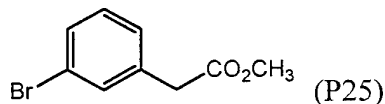


[0109] K_2CO_3 (246,3 mg; 1,7821 mmol) und Morpholin (400 μ l; 4,5868 mmol) wurden in eine Lösung von 2,3'-Dibromacetophenon (512,4 mg; 1,84 mmol) in THF (5,0 ml) gegeben und bei RT gerührt. Eine zähe Suspension bildete sich, unmittelbar nachdem das Morpholin zugesetzt war, und das Reaktionsgemisch wurde

über Nacht gerührt. Kieselgel wurde zu dem Gemisch hinzugefügt und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der so erhaltene Kieselgelbrei wurde einer Flash-Chromatographie (40% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Bromid P24 als farbloser Kristall (468,5 mg; 89,4%) isoliert wurde.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm; 500 MHz): 8.14 (app t, $J = 1.7$, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.35 (app t, $J = 8.0$, 1H), 3.77 (m, 6H), 2.60 (m, 4H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) = 284.16/286.16.

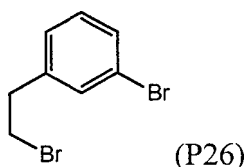
Herstellung 25



[0110] TMS- CHN_2 (10,0 ml von 2,0 M/Hexan) wurde tropfenweise über 35 min zu einer Lösung von 3-Bromphenylethansäure (2,01 g; 9,34 mmol) in Toluol/MeOH (20/8 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 45 min gerührt und mit Essigsäure gequenchet. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, wodurch Ester P25 als gelbes Öl (2,08 g; 97,2%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm; 500 MHz): 7.44 (m, 1H), 7.41 (app dt, $J = 7.0, 2.0$, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (s, 2H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) = 229.0/231.0.

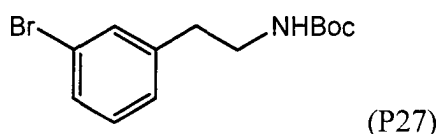
Herstellung 26



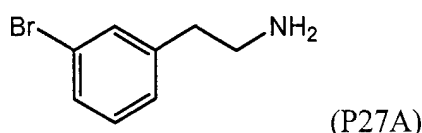
[0111] $\text{Ph}_3\text{P-Br}_2$ (4,90 g; 11,608 mmol) wurde in Chargen über einige Minuten zu einer Lösung von 3-Bromphenylethanol (2,0055 g; 9,9741 mmol) in CH_3CN (30,0 ml) hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde bei RT für 19,25 h gerührt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde mit Hexan/Ether (1:1, 50 ml) verdünnt, kurz geschüttelt und filtriert. Der filtrierte Feststoff wurde mit Hexan/Ether (1:1, 50 ml) gewaschen. Das vereinigte Filtrat wurde im Rotationsverdampfer eingeeengt, wodurch ein farbloses Öl erhalten wurde. Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse des Öls zeigte, dass das gewünschte Dibromid P26 eine Verunreinigung an Ph_3PO in einem Molverhältnis ca. 30:1 enthielt (1,7585 g; ca. 64%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm; 500 MHz): 7.40 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.20 (app t, $J = 7.8$, 1H), 7.15 (m, 1H), 3.55 (t, $J = 7.5$, 2H), 3.14 (t, $J = 7.5$, 2H).

Herstellung 27



Stufe A:



[0112] Carbamat P27 wurde aus 3-Bromphenylacetonitril, gemäß dem für die Synthese von Herstellung 19 beschriebenen Verfahren, in einer vereinigten Ausbeute von 65,7%, hergestellt.

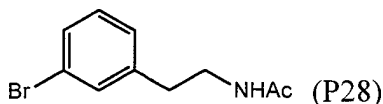
$^1\text{H NMR}$: 7.39-7.38 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.20 (app d, $J = 7.6$, 1H), 6.87 (br m, 1H), 3.14 (app q, $J = 6.3$, 2H), 2.69 (t, $J = 7.2$, 2H), 1.35 (s, 9H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 322.06/324.06.

Stufe B:

[0113] Bei Bedarf konnte das Aminzwischenprodukt P27A durch Herstellung eines Kieselgelbreis aus dem Rohmaterial, erhalten aus dem Reduktionsschritt von Herstellung 19, und Unterziehen einer Flash-Chromatographie (EtOAc; 20% MeOH/CHCl₃) gereinigt werden.

¹H NMR: 7.42 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.24 (app t, J = 7.7, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 2.76 (t, J = 7.2, 2H), 2.63 (t, J = 7.2, 2H), 1.75 (br s, 2H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 200.09/202.09.

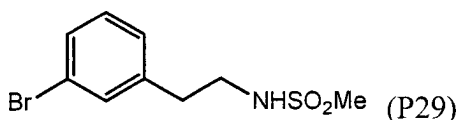
Herstellung 28



[0114] TEA (400 µl; 2,8698 mmol) und Essigsäureanhydrid (230 µl; 2,4377 mmol) wurden in eine Lösung von Amin P27A (311,6 mg; 1,5574 mmol) in THF (5,0 ml) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde bei RT für 15,5 h gerührt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (50–60% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Bromid P28 als schmutzig weißer Feststoff (285,3 mg; 75,7%) erhalten wurde.

¹H NMR: 7.90 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.26 (app t, J = 7.8, 1H), 7.21 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.70 (t, J = 7.4, 2H), 1.77 (s, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 242.11/244.11.

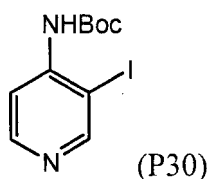
Herstellung 29



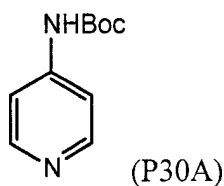
[0115] Methansulfonylchlorid (140 µl; 1,8088 mmol) wurde tropfenweise über 1 min zu einer gekühlten (0°C) Lösung von Amin P27A (297,7 mg; 1,49 mmol) in CH₂Cl₂ (5,0 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 h gerührt, während das Bad auftauen gelassen wurde. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und ein Kieselgelbrei des Rückstandes wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (30–40% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Sulfonamid P29 als farbloses viskoses Öl (317,8 mg; 76,8%) erhalten wurde.

¹H NMR: 7.48 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.08 (t, J = 5.8, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.76 (t, J = 7.4, 2H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 278.08/280.08.

Herstellung 30



Stufe A:



[0116] NaH (1,34 g von 60%; 33,50 mmol) wurde portionsweise über 10 min zu einer Lösung von 4-Aminopyridin (3,07 g; 32,62 mmol) in THF (60 ml) hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 1 h gerührt. Di-tert-butylidicarbonat (7,32 g; 33,54 mmol), gefolgt von weiterem THF (30 ml), wurden zugesetzt und das Gemisch wurde über Nacht gerührt. Es wurde anschließend mit Wasser verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingedunstet.

Der so erhaltene Feststoff wurde aus EtOAc/Hexan umkristallisiert, wodurch Carbamat P30A als hellrosa kristalliner Feststoff (5,97 g; 94,2%) erhalten wurde.

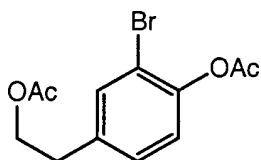
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm; 300 MHz): 8.43 (d, $J = 6.3$, 2H), 7.31 (d, $J = 6.4$, 2H), 6.93 (br s, 1H), 1.52 (s, 9H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 195.0.

Stufe B:

[0117] Butyllithium (8,10 ml von 1,6 M/Hexan; 12,96 mmol) wurde tropfenweise zu einer gekühlten (-78°C) Lösung von Carbamat P30A (1,00 g; 5,149 mmol) und TMEDA (1,96 ml; 13,00 mmol) in THF (15,0 ml) hinzugefügt. Das Bad mit -78°C wurde 15 min später durch ein Bad mit -10°C ersetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 2 h gerührt. Die gelbe Suspension wurde auf -78°C zurückgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von I_2 (3,30 g, 13 mmol) in THF (13,0 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei -78°C für 2 h gerührt, und das Kühlbad wurde entfernt und die Reaktion mit einer THF/ H_2O -Lösung gequenchet. Das Gemisch wurde mit Ether extrahiert; die organische Schicht wurde mit einer wässrigen Natriumhydrogensulfatlösung und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (5% MeOH/EtOAc) unterzogen, wodurch Iodid P30 als gelbes Öl (1,27 g; 77,1%) erhalten wurde.

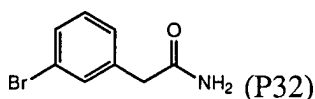
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm; 300 MHz): 8.75 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 5.6$, 1H), 8.10 (d, $J = 5.6$, 1H), 7.04 (br s, 1H), 1.54 (s, 9H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 320.9.

Herstellung 31



[0118] Herstellung 31 wurde aus 2-(3'-Brom-4'-hydroxyphenyl)ethanol durch den Schutz beider Alkoholgruppen hergestellt, wie vorstehend für Herstellung 10 beschrieben.

Herstellung 32

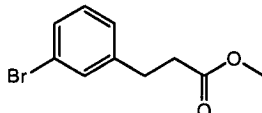
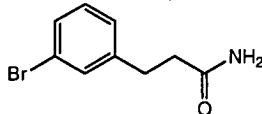


[0119] Wasserfreies Ammoniak wurde 10 min durch eine Lösung von Herstellung 25 (2,34 g; 10,21 mmol) in MeOH (50,0 ml) in einer Parr-Bombe hindurchperlen gelassen. Die Apparatur wurde verschlossen und 28 h auf 100°C erhitzt. Nachdem man sie auf Raumtemperatur abkühlen gelassen hatte, wurde die flüchtige Komponente im Vakuum entfernt, und ein Kieselgelbrei wurde aus dem Rückstand hergestellt und einer Flash-Chromatographie (EtOAc) unterzogen, wodurch Amid P32 als schmutzig weißer, flockiger Feststoff (1,887 g; 86,3%) erhalten wurde.

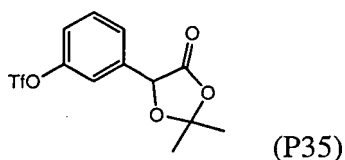
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz): 7.50 (br s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 6.92 (br s, 1H), 3.38 (s, 2H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 213.99/215.99.

Herstellung 33–34

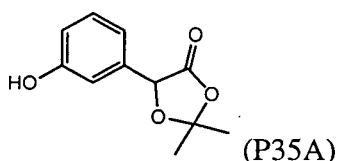
[0120] Ester P33 und Amid P34, dargestellt in der nachstehenden Tabelle, wurden aus 3-(3-Bromphenyl)propionsäure gemäß dem für die Synthese von Ester P25 bzw. Amid P32 beschriebenen Verfahren hergestellt.

Herstellg.		(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
P33			(CDCl ₃ , 500 MHz): 7.35-7.33 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.92 (t, <i>J</i> = 7.77, 2H), 2.62 (t, <i>J</i> = 7.77, 2H).
P34		227.94/ 229.94	(500 MHz): 7.42 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.77 (br s, 1H), 2.79 (t, <i>J</i> = 7.5, 2H), 2.35 (t, <i>J</i> = 7.5, 2H).

Herstellung 35



Stufe A:



[0121] Benzol (10 ml) und 2,2-Dimethoxypropan (900 µl; 7,319 mmol) wurden in einen Kolben mit Hydroxy-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (1,073 g; 6,38 mmol) gegeben. Der Kolben wurde mit einer Dean-Stark-Apparatur ausgerüstet, und das heterogene Reaktionsgemisch wurde 2,75 h unter Rückfluss erhitzt und auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Kieselgel wurde hinzugefügt und die flüchtige Verbindung wurde im Vakuum entfernt und der so erhaltene Kieselgelbrei wurde einer Flash-Chromatographie (20–30% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Phenol P35A als viskoses mattgelbes Öl (1,196 g; 90%) erhalten wurde.

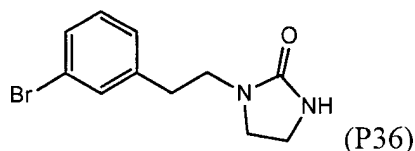
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.29-7.26 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

Stufe B:

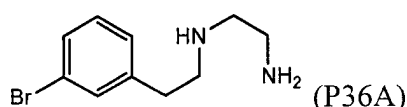
[0122] 2-[N,N-Bis(trifluormethylsulfonyl)amino]pyridin (1,3298 g; 3,7120 mmol) wurde in einer Charge zu einer eiswassergekühlten Lösung von Et₃N (700 µl; 5,0222 mmol) und Alkohol P35A (693,8 mg; 3,3322 mmol) in CH₂Cl₂ (10,0 ml) hinzugefügt und 45 min gerührt. Das Kühlbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch wurde weitere 80 min gerührt. Kieselgel wurde zugesetzt und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und der sich daraus ergebende Kieselgelbrei wurde einer Flash-Chromatographie (15% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Triflat P35 als Öl (1,0407 g, 92%) erhalten wurde.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.57 (d, *J* = 7.2, 1H), 7.51 (app t, *J* = 8.0, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.29 (dd, *J* = 2.3, 1H), 5.43 (s, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).

Herstellung 36



Stufe A:



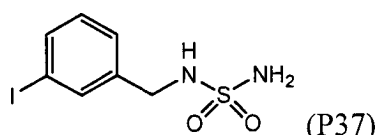
[0123] Herstellung 26 (1,0149 g; 3,845 mmol) wurde zu Ethylendiamin (51,0 ml) hinzugegeben und die so erhaltene Lösung wurde 4,75 h auf 70°C erwärmt. Die gesamte flüchtige Verbindung wurde im Vakuum entfernt und das Rohöl wurde mit EtOAc verrieben, filtriert und das Filtrat wurde im Rotationsverdampfer eingedunstet. Das Rohmaterial wurde präparativer HPLC unterzogen, wodurch ein TFA-Salz von Diamin P36A als gelbes Öl erhalten wurde. Das Salz wurde gemäß dem in den Beispielen 159–173 beschriebenen Verfahren in die freie Base überführt (297 mg). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 243,01/245,01.

Stufe B:

[0124] Carbonyldiimidazol (218,4 mg; 1,3469 mmol) wurde in einer Charge zu einer Lösung des vorstehenden Diamins in THF (7,0 ml) hinzugefügt und 23 h gerührt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde auf eine SCX-Säule (voräquilibriert mit MeOH) aufgegeben und mit MeOH eluiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wodurch Harnstoff P36 zusammen mit einer Imidazolverunreinigung in einem Molverhältnis von jeweils 6,5 bis 1,0 (¹H-NMR) erhalten wurde. Der Feststoff wog 322,7 mg.

¹H NMR: 7.46 (br s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.31-3.26 (m, 4H), 3.18 (m, 2H), 2.74 (t, J = 7.3, 2H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 268.99/270.99.

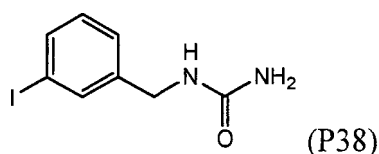
Herstellung 37



[0125] Sulfamid (2,08 g; 21,65 mmol) wurde in einer Charge zu einer Lösung von 3-Iodobenzylamin (1,060 g; 4,548 mmol) in Dioxan (20,0 ml) hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde auf 90°C erhitzt, bis das Benzylamin vollständig verbraucht war (> 20 h). Die flüchtige Komponente wurde entfernt, und ein Kieselgelbrei wurde aus dem Rückstand hergestellt und einer Flash-Chromatographie (40–50% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Sulfamid P37 als weißer Feststoff (1,05 g; 74,0%) erhalten wurde.

¹H NMR: 7.74 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0, 1H), 7.36 (d, J = 7.5, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.65 (s, 2H), 4.04 (d, J = 6.5, 2H). (ESI) m/z (M+Na)⁺ = 334.90.

Herstellung 38

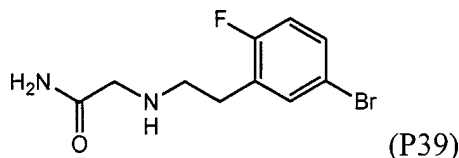


[0126] Essigsäure (1,30 ml; 22,71 mmol) wurde in ein Gemisch aus 3-Iodobenzylamin (1,00 g; 4,30 mmol) und Kaliumcyanat (1,707 g; 21,04 mmol) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 75 min gerührt. Die gesamte

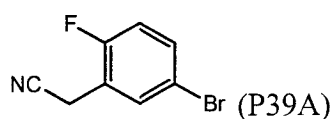
flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und ein Kieselgelbrei wurde aus dem Rückstand hergestellt und einer Flash-Chromatographie (0–10% MeOH/EtOAc) unterzogen, wodurch Harnstoff P38 als weißer flockiger Feststoff (1,139 g, 96%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$: 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.12 (t, $J = 7.8$, 1H), 6.45 (br t, $J = 5.8$, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.13 (d, $J = 6.0$, 2H). (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 276.97.

Herstellung 39

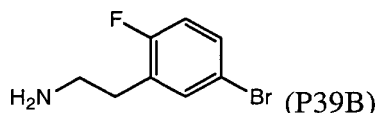


Stufe A:



[0127] Bromid P39A wurde aus 5-Brom-2-fluortoluol gemäß PCT US 00 11643 hergestellt.

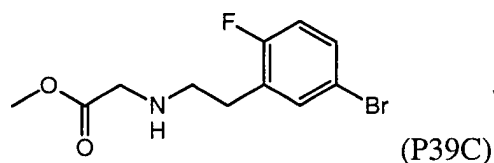
Stufe B:



[0128] $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (8,0 ml; 16,0 mmol) wurde zu einer Lösung von Bromid P39A (2,26 g; 10,56 mmol) in THF (20,0 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 h unter Rückfluss erhitzt, auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, mit MeOH (15,0 ml) und konzentrierter HCl (3,0 ml) versetzt und über Nacht gerührt. Es wurde über 37 min auf 75°C erwärmt, auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 1 N HCl verdünnt und mit Ether gewaschen. Die wässrige Phase wurde vorsichtig mit festem NaOH neutralisiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert (2×). Die vereinigte organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch Amin P39B als farbloses Öl (1,682 g) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$: 7.51 (dd, $J = 6.5$, 2.5, 1H), 4.42 (ddd, $J = 8.8$, 4.5, 2.8, 1H), 7.13 (app t, $J = 9.3$, 1H), 2.75 (app t, $J = 7.0$, 2H), 7.3 (app t, $J = 7.3$, 2H), 1.71 (br s, 2H). (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 218.11/220.11.

Stufe C:



[0129] Methylbromacetat (440 μl ; 4,648 mmol) wurde tropfenweise über 1 min zu einer Lösung von Amin P39B (1,00 g; 4,586 mmol) und Et_3N (2,0 ml; 14,349 mmol) in THF (17,0 ml) hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 15,25 h gerührt. Etwa 3 ml MeOH wurden zugesetzt und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und Wasser verteilt, und die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde einer Flash-Chromatographie (50–80% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Ester P39C als farbloses Öl (975 mg, 73%) erhalten wurde.

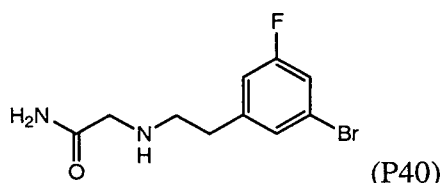
$^1\text{H NMR}$: 7.55 (dd, $J = 6.7$, 2.7, 1H), 7.42 (ddd, $J = 8.8$, 4.5, 2.7, 1H), 7.13 (app t, $J = 9.4$, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.75–2.70 (m, 4H), 2.20 (br s, 1H). (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 290.10/292.10.

Stufe D:

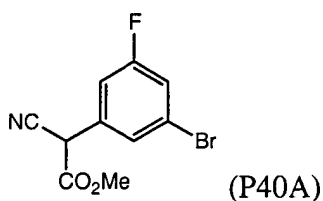
[0130] Wasserfreies Ammoniak wurde 10 min durch eine Lösung von Ester P39C in MeOH (30 ml) in einer Parr-Bombe hindurchperlen gelassen. Die Apparatur wurde verschlossen und 20 h auf 61°C erwärmt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, ein Kieselgelbrei wurde aus dem Rückstand hergestellt und einer Flash-Chromatographie (5–10% MeOH/EtOAc) unterzogen, wodurch Amid P39 als schmutzig weißer Feststoff (826,8 mg; 89,6%) erhalten wurde.

¹H NMR: 7.54 (dd, J = 6.7, 2.7, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.14 (app t, J = 9.2, 1H), 7.02 (br s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.74-2.69 (m, 4H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 275.04/277.04.

Herstellung 40

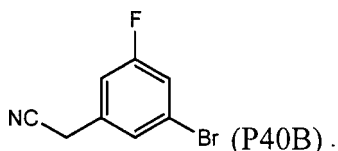


Stufe A:



[0131] Ester P40 wurde aus Brom-3,5-difluorbenzol gemäß Synthesis 1997, 1411 hergestellt.

Stufe B:



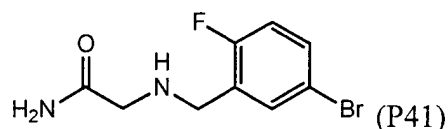
[0132] DMSO (64,0 ml) und Wasser (700 µl) wurden in ein Gemisch aus NaCl (387,8 mg; 6,4676 mmol) und Ester P40A (5,45 g; 19,05 mmol) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 4 h auf 160°C erhitzt, wobei eine heftige Gasentwicklung beobachtet wurde. Nachdem man es auf Raumtemperatur abkühlen gelassen hatte, wurde es mit Wasser (100 ml) verdünnt und unter behutsamem Schütteln, um eine Emulsionsbildung zu verhindern, mit Ether (100 ml, 3×) extrahiert. HCl (1,0 ml von 1 N) wurde zu der wässrigen Phase hinzugefügt und eine weitere Etherextraktion wurde durchgeführt (100 ml, 2×). Die vereinigte organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (7,5% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Nitril P40B als mattgelbes Öl (3,69 g; 86,1%) erhalten wurde. ¹H-NMR: 7.56 (dt, J 8.5, 2.1, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.28 (app d, J = 9.5, 1H), 4.10 (s, 2H). (ESI) m/z (M-H)⁻ = 211.84/213.84.

Stufe C:

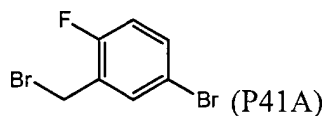
[0133] Nitril P40B wurde über ein Dreistufenverfahren, beschrieben bei der Synthese von Amid P39, zum Amid P40 aufgebaut.

¹H NMR: 7.35 (dt, J = 7.4, 2.0, 1H), 7.31 (app br s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.01 (br s, 1H). 3.04 (s, 2H), 2.71 (s, 4H), 2.30 (br s, 1H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 275.10/277.10.

Herstellung 41



Stufe A:



[0134] Dibromid P41A wurde aus 5-Brom-2-fluortoluol gemäß PCT US 00 11643 hergestellt.

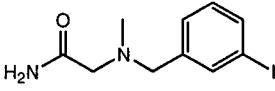
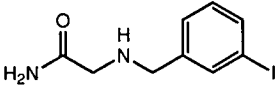
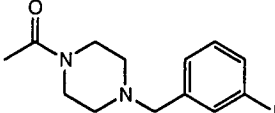
Stufe B:

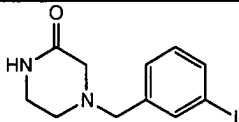
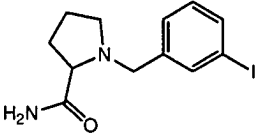
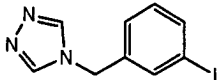
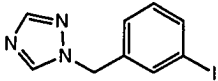
[0135] Dibromid P41A (1,048 g; 3,910 mmol), das HCl-Salz von $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CONH}_2$ (1,632 g; 14,76 mmol), K_2CO_3 (2,736 g; 19,80 mmol) und DMF (30 ml) wurden der Reihe nach in einen Kolben gegeben und das Gemisch wurde 3,75 h auf 60°C erwärmt und auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die gesamte flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen 50%iger gesättigter NaCl-Lösung und EtOAc verteilt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert, und die vereinigte organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (0–5% MeOH/EtOAc) unterzogen, wodurch Amid P41 als weißer Feststoff (614,4 mg; 60,2%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$: 7.68 (dd, $J = 6.6, 2.6$, 1H), 7.48 (ddd, $J = 8.7, 4.7, 2.7$, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.16 (dd, $J = 9.8, 8.6$, 1H), 7.05 (br s, 1H), 3.7 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.79 (br s, 1H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 261.08/263.08.

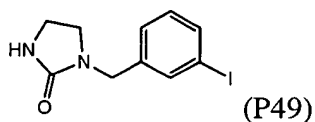
Herstellung 42–48

[0136] Die Amide P42–P48 wurden aus 3-Iodbenzylbromid gemäß dem für Amid P41 beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Verwendung von 1,2,4-Triazol lieferte die regioisomeren Iodide P47 und P48.

Herstellg.		$(M+H)^+$	Weitere Daten (1H NMR)
P42	 <chem>CC(=O)NCCNCC1=CC=C(I)C=C1</chem>	305.10	7.76 (br s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.39 (d, $J = 7.3$, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.13 (app t, $J = 7.8$, 1H), 7.10 (br s, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.15 (s, 3H).
P43	 <chem>NCC(=O)NCC1=CC=C(I)C=C1</chem>	290.96	7.73 (br s, 1H), 7.60 (app d, $J = 7.9$, 1H), 7.34 (app d, $J = 7.6$, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.12 (app t, $J = 7.6$, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.01 (s, 2H).
P44	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CC2=CC=C(I)C=C2</chem>	345.00	7.68 (br s, 1H), 7.63 (app d, $J = 7.9$, 1H), 7.33 (app d, $J = 7.9$, 1H), 7.14 (app t, $J = 7.8$, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.44-3.40 (m, 4H), 2.34 (app t, $J = 5.0$, 2H), 2.28 (app t, $J = 5.0$, 2H), 1.97 (s, 3H).

Herstellg.		(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
P45		317.01	7.75 (br s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.64 (app d, <i>J</i> = 7.9, 1 H), 7.34 (7.6, 1 H), 7.15 (app t, <i>J</i> = 7.8, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.54-2.52 (m, 2H).
P46			7.74 (br s, 1H), 7.61 (app d, <i>J</i> = 7.9, 1H), 7.39 (app d, <i>J</i> = 7.6, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.12 (app t, <i>J</i> = 7.8, 1H), 7.04 (br s, 1H), 3.80 (d, <i>J</i> = 13.4, 1H), 3.32 (mit dem von Wasser überlapptes Signal, 1H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.74-1.69 (m, 3H).
P47		285.93	8.62 (s, 2H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.32 (app d, <i>J</i> = 7.9, 1H), 7.18 (app t, <i>J</i> = 7.8, 1H), 5.25 (s, 2H).
P48		285.99	8.67 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.29 (app d, <i>J</i> = 7.6, 1H), 7.17 (app t, <i>J</i> = 7.8, 1H), 5.39 (s, 2H).

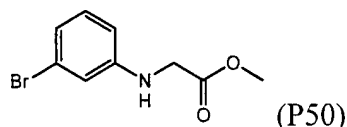
Herstellung 49



[0137] Natriumhydrid (60%; 2,74 g; 68,5 mmol) wurde zu einer Lösung von 2-Imidazolidon (5,82 g; 19,6 mmol) in DMF (100 ml) hinzugefügt und bei Umgebungstemperatur 1,5 h gerührt. 3-Iodobenzylbromid (2,01 g; 6,77 mmol) wurde zugesetzt und weitere 4 h gerührt. Es wurde mit Methanol gequench und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Zwei weitere EtOAc-Extraktionen der wässrigen Schicht wurden vorgenommen. Die vereinigte organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei des Rückstandes wurde einer Flash-Chromatographie (EtOAc) unterzogen, wodurch Harnstoff P49 als weißer Feststoff (793,7 mg; 38,7% Ausbeute) erhalten wurde.

¹H NMR: 7.63 (app d, *J* = 7.6, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.26 (app d, *J* = 7.9, 1H), 7.16 (app t, *J* = 7.6, 1H), 6.46 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.25-3.18 (m, 4H). (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 302.93.

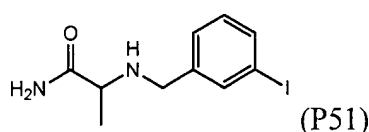
Herstellung 50



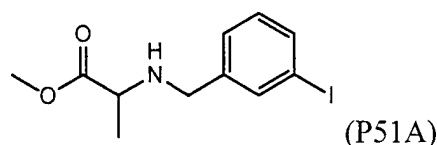
[0138] Kaliumcarbonat (1,93 g; 13,9 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-Bromanilin (2,00 g; 11,6 mmol) und Methylbromacetat (2,15 g; 14,1 mmol) in DMF (50 ml) hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 23 h auf 60°C erwärmt. Es wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt. Wasser wurde zu dem Rückstand hinzugefügt und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingedampft, wodurch Ester P50 als weißer Feststoff (2,8 g; > 95% Ausbeute) erhalten wurde. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

¹H NMR: 7.01 (app t, J = 8.1, 1H), 6.73 (t, J = 2.0, 1H), 6.71-6.70 (m, 1H), 6.54 (dd, J = 8.4, 1.7, 1H), 6.31 (t, J = 6.3, 1H), 3.93 (d, J = 6.4, 2H), 3.65 (s, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ 245.97/243.97.

Herstellung 51



Stufe A:



[0139] Ester P51A wurde aus 3-Iodbenzylbromid gemäß dem für Amid P41 beschriebenen Verfahren hergestellt.

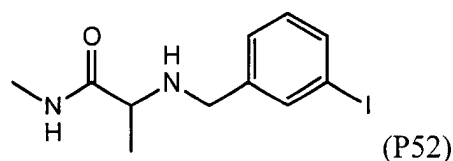
¹H NMR: 7.69 (s, 1H), 7.58 (app d, J = 7.6, 1H), 7.31 (app d, J = 7.3, 1H), 7.11 (app t, J = 7.6, 1H), 3.69 (d, J = 13.7, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.55 (d, J = 14.1, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.58 (br s, 1H), 1.20 (d, J = 7.0, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 320.08.

Stufe B:

[0140] Die Aminolyse von Ester P51A wurde gemäß dem für die Synthese von Amid P39 beschriebenen Verfahren durchgeführt.

¹H NMR (400 MHz): 7.72 (s, 1H), 7.59 (app d, J = 7.6, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.12 (app t, J = 7.8, 1H), 6.98 (br s, 1H), 3.65 (d, J = 14.0, 1H), 3.50 (d, J = 14.0, 1H), 2.99 (q, J = 6.8, 1H), 1.13 (d, J = 7.2, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 305.06.

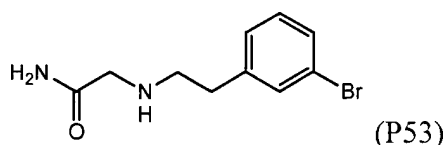
Herstellung 52



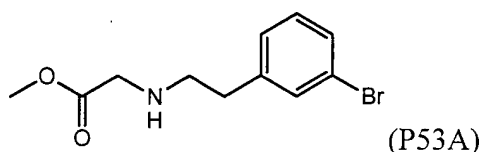
[0141] MeNH₂ (20 ml von 40 Gew.-%/H₂O) wurde in eine Lösung von Ester P51A (1,0091 g; 3,162 mmol) in MeOH (10 ml) in einer Barr-Bombe gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 22,25 h auf 60°C erwärmt. Nachdem man es auf Raumtemperatur abkühlen gelassen hatte, wurde die gesamte flüchtige Komponente im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei wurde aus dem Rückstand hergestellt und einer Flash-Chromatographie (0-2% MeOH/EtOAc) unterzogen, wodurch Amid P52 als viskoses Öl (728 mg; 72,4%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz): 7.78 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.34 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.11 (app t, $J = 7.6$, 1H), 3.62 (d, $J = 14.0$, 1H), 3.49 (d, $J = 14.0$, 1H), 3.00 (q, $J = 6.8$, 1H), 2.60 (d, $J = 4.8$, 3H), 1.12 (d, $J = 6.8$, 3H). (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 319.04.

Herstellung 53



Stufe A:



[0142] Ester P53A wurde aus Amin P27A gemäß dem für die Synthese von Ester P39C beschriebenen Verfahren hergestellt.

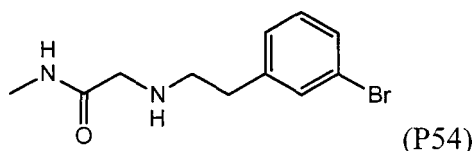
$^1\text{H NMR}$: 7.44 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.76-2.67 (m, 4H), 1.98 (br s, 1H). (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 272.03/274.03.

Stufe B:

[0143] Die Umwandlung von Ester P53A zu Amid P53 wurde gemäß dem für die Synthese von Ester P39C beschriebenen Verfahren durchgeführt.

$^1\text{H NMR}$: 7.43 (s, 1H), 7.38 (app td, $J = 6.5, 2.3$, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.17 (br s, 1H), 7.00 (br s, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.69 (s, 4H), 2.07 (br s, 1H). (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 257.15/259.15.

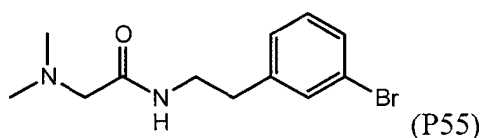
Herstellung 54



[0144] Ester P53A wurde zu Amid P54 gemäß dem für die Synthese von Amid P52 beschriebenen Verfahren umgewandelt.

$^1\text{H NMR}$: 7.61 (br s, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.39 (app dt, $J = 7.3, 1.8$, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.69 (s, 4H), 2.57 (d, $J = 4.5$, 3H). (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 271.09/273.09.

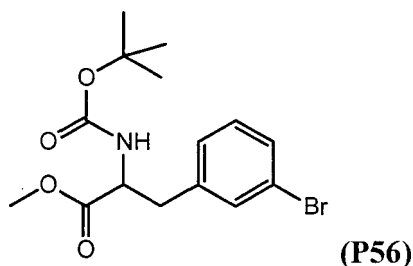
Herstellung 55



[0145] Das HCl-Salz von $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{COCl}$ (1,02 g; 6,454 mmol) wurde in eine Lösung von Amin P27A (602 mg; 3,009 mmol) und Et_3N (3,0 ml; 21,52 mmol) in DMF (20,0 ml) gegeben und das heterogene Gemisch wurde 1 min mit Ultraschall behandelt und kräftig gerührt, bis der Ausgangsstoff vollständig verbraucht war. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und verdünnter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert, und die vereinigte organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene viskose Öl wurde direkt einer Flash-Chromatographie (0–2% MeOH/EtOAc) unterzogen, wodurch Bromid P55 als hellrotes Öl (451,5 mg; 52,6%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$: 7.76 (br m, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 3.35-3.29 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.75 (app t, J = 7, 2H), 2.14 (s, 6H). (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 285.12/287.12.

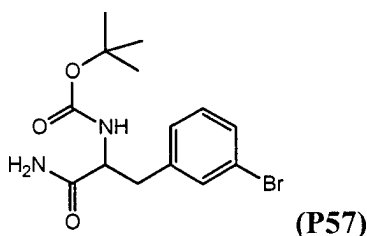
Herstellung 56



[0146] N-Boc-3-Bromphenylalanin wurde zu Ester P56 gemäß dem für die Synthese von Ester P25 beschriebenen Verfahren umgewandelt.

$^1\text{H NMR}$: 7.45 (br s, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.3, 1H), 7.25 (m, 2H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.02 (dd, J = 13.8, 4.6, 1H), 2.84 (dd, J = 13.7, 10.4, 1H), 1.32 (s, 9H). (ESI) m/z ($M+Na$) $^+$ = 379.97/381.97.

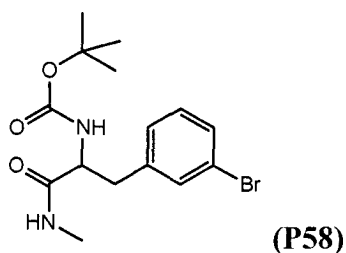
Herstellung 57



[0147] Wasserfreies Ammoniak wurde 30 min durch eine Lösung von Ester P56 (305,2 mg; 0,852 mmol) in MeOH (10,0 ml) hindurchperlen gelassen, und das Reaktionsgemisch wurde bei Umgebungstemperatur 63 h gerührt. Die Entfernung der flüchtigen Komponente im Vakuum lieferte Amid P57 als schmutzig weißen Feststoff (290 mg, > 95%). Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

$^1\text{H NMR}$: 7.48 (br s, 1H), 7.39-7.38 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.03 (br s, 1H), 6.85 (d, J = 8.9, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 13.7, 4.0, 1H), 2.71 (dd, J = 13.7, 10.7, 1H), 1.30 (s, 9H). (ESI) m/z ($M+Na$) $^+$ = 364.98/366.98

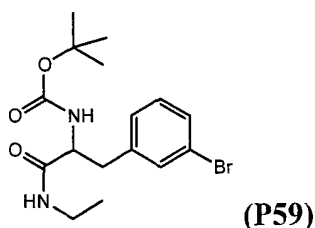
Herstellung 58



[0148] Methylamin (15 ml von 40 Gew.-% in Wasser) wurde zu einer Lösung von Ester P58 (248,7 mg; 0,7225 mmol) in MeOH (5,0 ml) hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde bei Umgebungstemperatur 6 Tage gerührt. Die Entfernung der flüchtigen Komponente im Vakuum lieferte Amid P58 als schmutzig weißen Feststoff (185 mg; es ist nicht ersichtlich, warum die Ausbeute nicht quantitativ ist). Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

$^1\text{H NMR}$: 7.86 (br m, 1H), 7.46 (app s, 1H), 7.38 (app d, J = 6.4, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.5, 1H), 4.2 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 13.6, 4.2, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.59 (d, J = 4.2, 3H), 1.29 (s, 9H). (ESI) m/z ($M+Na$) $^+$ = 381.04/379.04

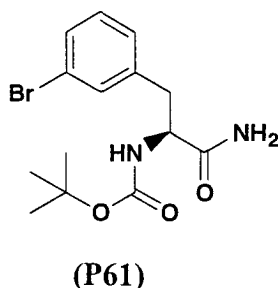
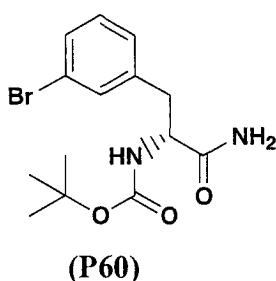
Herstellung 59



[0149] Ethylamin (15,0 ml von 70 Gew.-% in Wasser) wurde zu einer Lösung von Ester P56 (252,1 mg; 0,7324 mmol) in Methanol (5,0 ml) hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde bei 25°C für 68 h gerührt. Die Entfernung der flüchtigen Komponente im Vakuum lieferte Amid P59 als schmutzig weißen Feststoff (270 mg; das sind 8,6 mg über der theoretischen Ausbeute). Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

¹H-NMR: 7.89 (app br t, J = 5.2, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.90 (app d, J = 8.8, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.91 (dd, J = 13.6, 4.5, 1H), 2.71 (dd, J = 13.5, 10.4, 1H), 1.30 (s, 9H), 0.98 (t, J = 7.2, 3H). (ESI) m/z (M-Boc+H)⁺ = 273.09/271.09

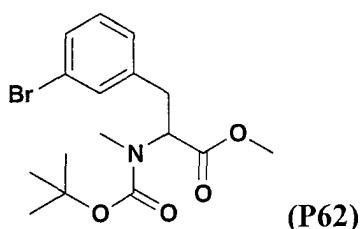
Herstellung 60 und 61



[0150] Isobutylchloroformiat (87,4 mg; 0,640 mmol) wurde zu einer gekühlten (-30°C) Lösung von (R)-N-Boc-3-Bromphenylalanin (202,0 mg; 0,5869 mmol) und N-Methylmorpholin (64,8 mg; 0,641 mmol) in CH₂Cl₂ (3,0 ml) hinzugefügt. Nachdem man das Reaktionsgemisch über 30 min auf -20°C erwärmen gelassen hatte, wurde 15 min Ammoniak hindurchperlen gelassen. Das Kältebad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch wurde weitere 1 h gerührt. Es wurde anschließend zwischen Wasser und CH₂Cl₂ verteilt, und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch Amid P60 als schmutzig weißer Feststoff (200 mg, > 95% Ausbeute) erhalten wurde. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung verwendet. ¹H-NMR: (siehe die Daten für P57). (ESI) m/z (M+Na)⁺ = 365,16/367,16.

[0151] Das (S)-Enantiomer (P61) wurde durch Anwendung des gleichen Verfahrens synthetisiert. ¹H-NMR: (siehe die Daten für P57). (ESI) m/z (M+Na)⁺ = 365,14/367,16.

Herstellung 62

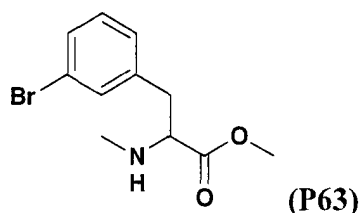


[0152] Natriumhydrid (400 mg von 60%, 10 mmol) wurde zu einer gekühlten (-10°C) Lösung von N-Boc-3-Bromphenylalanin (1,49 g; 4,32 mmol) in DMF (25 ml) hinzugefügt. Nachdem das Gemisch bei -10°C für 0,5 h gerührt wurde, wurde Methyljodid (1,6 g; 67 mmol) zugesetzt; man ließ die Badtemperatur 0°C erreichen und das Reaktionsgemisch wurde 29 h in einem Kühlschrank (ca. 6°C) aufbewahrt. Es wurde mit Wasser (50 ml) auf 0°C gequenchet, und das Produkt wurde mit Ethylacetat (100 ml, 3×) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser (50 ml, 3×), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das sich daraus ergebende Rohmaterial wurde einer Flash-Chromatographie (0-25% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Ester P62 als

Öl (1,5 g, 93% Ausbeute) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$: 7.47-7.39 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 4.85-4.71 (m, 1H), 3.69 and 3.67 (s, 3H), 3.18 (dd, $J = 14, 4.6$, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.60 and 2.57 (s, 3H), 1.32 and 1.25 (s, 9H). (ESI) m/z ($M+\text{Na}$) $^+ = 394.05/396.05$

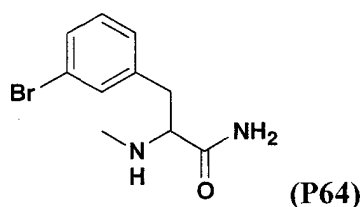
Herstellung 63



[0153] Eine Lösung von Carbat P62 (1,50 g; 4,0 mmol) in TFA/ CH_2Cl_2 (20%; 25 ml) wurde bei Umgebungstemperatur 1 h gerührt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in MeOH gelöst und auf eine SCX-Säule (vorbehandelt mit MeOH) aufgegeben. Die Säule wurde zuerst mit MeOH und dann mit 2 N NH_3 /Methanol gewaschen, wodurch Amin P63 als viskoses Öl (1,10 g, > 95%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400): 7.40-7.38 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.35 (app t, $J = 7.1$, 1H), 2.28 (app d, $J = 7.1$, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (br s, 1H). (ESI) m/z ($M+\text{H}$) $^+ = 272.06/274.06$.

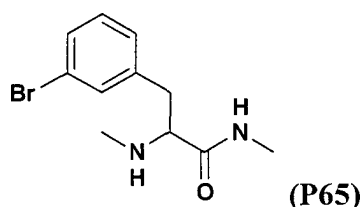
Herstellung 64



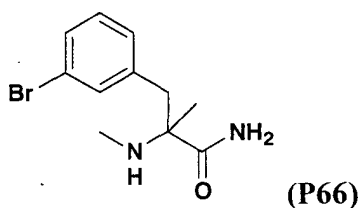
[0154] Wasserfreies Ammoniak wurde 10 min durch eine Lösung von Ester P63 (287,9 mg; 1,058 mmol) in MeOH (30 ml) in einer Parr-Bombe hindurchperlen gelassen. Die Apparatur wurde verschlossen und auf 60°C erwärmt, bis der Ausgangsstoff vollständig verbraucht war (> 2 Tage). Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und ein Kieselgelbrei wurde aus dem Rückstand hergestellt und einer Flash-Chromatographie (5% MeOH/ CHCl_3) unterzogen, wodurch Amid P64 als weißer Feststoff (180 mg; 66,2%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$: 7.42 (br s, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.03 (br s, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.79 (dd, $J = 13.6, 6.0$, 1H), 2.67 (dd, $J = 13.6, 8.4$, 1H), 2.17 (s, 3H). (ESI) m/z ($M+\text{H}$) $^+ = 257.10/259.10$.

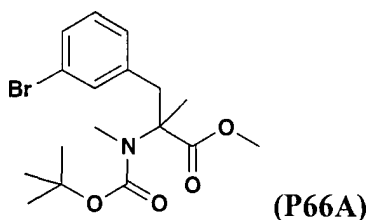
Herstellung 65



[0155] Methylamin (20 ml von 40 Gew.-% in Wasser) wurde zu einer Lösung von Ester P63 (294,6 mg; 1,083 mmol) in MeOH (10,0 ml) in einer Parr-Bombe hinzugefügt, die Apparatur wurde verschlossen und 8,5 h auf 60°C erwärmt. Nachdem sie auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde die flüchtige Komponente im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde auf eine SAX-Säule (vorbehandelt mit MeOH) aufgegeben und mit 2,0 M NH_3 /MeOH eluiert. Ein Kieselgelbrei des sich daraus ergebenden Produktes wurde einer Flash-Chromatographie (EtOAc) unterzogen, wodurch Amid P65 als farbloses Öl erhalten wurde. (ESI) m/z ($M+\text{H}$) $^+ = 271,16/273,16$.



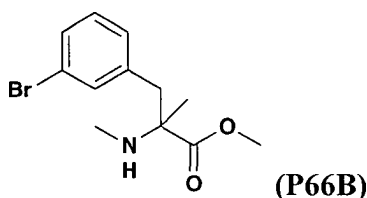
Stufe A:



[0156] Natriumhydrid (2,7 g von 60%; 67,5 mmol) wurde in Chargen zu einer gekühlten (0°C) Lösung von N-Boc-3-Bromphenylalanin (2,5 g; 7,26 mmol) und Methyljodid (14,36 g; 36,47 mmol) in DMF (75 ml) hinzugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch wurde bei Umgebungstemperatur 61 h gerührt. Es wurde anschließend in Wasser gegossen und das Produkt wurde mit Ethylacetat (150 ml, 3×) extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde mit Wasser (3 × 50 ml) und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde einer Flash-Chromatographie (75% Hexan/Ethylacetat) unterzogen, wodurch Ester P66A als farbloses Öl (1,9 g, 68%) erhalten wurde.

¹H NMR: 7.47-7.45 (m, 1H), 7.30-7.26 (app t, J = 7.8, 2H), 7.12 (app d, J = 7.3, 1H), 3.36 (br s, 3H), 3.43 (br s, 1H), 2.89 (br s, 1H), 2.39 (br s, 3H), 1.40 (br s, 9H), 1.31 (br s, 3H). (ESI) m/z (M-Boc+H)⁺ = 286.09/288.09.

Stufe B:



[0157] Von Carbamat P66A wurde gemäß dem bei der Synthese von Ester P63 beschriebenen Verfahren die Schutzgruppe entfernt und in die freie Base überführt.

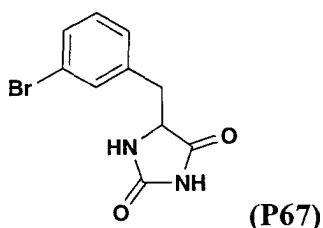
¹H NMR: 7.42-7.40 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.23 (app t, J = 7.8, 1H), 7.14 (app d, J = 7.6, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.06 (s, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 286.09/288.09

Stufe C:

[0158] Wasserfreies Ammoniak wurde durch eine Lösung von Ester P66B (287,9 mg; 1,06 mmol) in MeOH (30 ml) in einer Parr-Bombe hindurchperlen gelassen, und die Apparatur wurde verschlossen und 6 Tage auf 100°C erhitzt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde in CHCl₃ aufgenommen und einer Flash-Chromatographie (100% CHCl₃ → 5% MeOH/CHCl₃) unterzogen, wodurch Amid P66 als weißer Feststoff (180 mg) erhalten wurde.

¹H NMR: 7.39-7.36 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 7.02 (br s, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.04 (s, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 271.16/273.16.

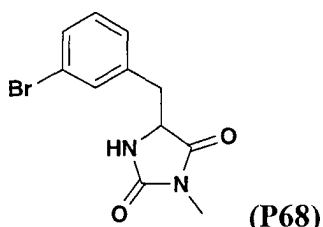
Herstellung 67



[0159] Wasser (5 ml) wurde zu einem Gemisch aus 3-Bromphenylalanin-Hydrochlorid (1,02 g; 3,64 mmol) und Kaliumcyanat (325,3 mg; 4,01 mmol) hinzugefügt, und das Gemisch wurde 3,5 h auf 90°C erhitzt. Weiteres Kaliumcyanat (650 mg; 8,0 mmol) wurde zugesetzt und bei 90°C für 0,5 h weiter gerührt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, konzentrierte HCl (3 ml) wurde zugegeben und anschließend wurde es 0,5 h auf 90°C erhitzt. Nachdem es auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde es mit Wasser verdünnt und die Suspension wurde filtriert und mit Wasser gewaschen und an der Luft trocknen gelassen. Hydantoin P67 wurde als hellbrauner Feststoff (800 mg, 82% Ausbeute) erhalten.

¹H NMR (400 MHz): 10.49 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.26 (app t, J = 7.7, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 13.9, 4.9, 1H), 2.90 (dd, J = 14.0, 5.4, 1H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 269.08/271.08.

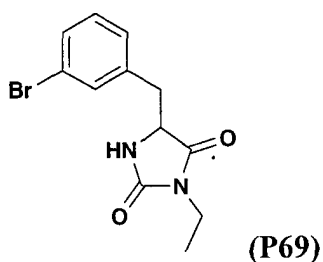
Herstellung 68



[0160] Hydantoin P67 wurde gemäß dem für die Synthese von Ester P25 beschriebenen Verfahren methyliert. Es wurde als schmutzig weißer Feststoff erhalten.

¹H NMR: 8.23 (br s, 1H), 7.43 (app d, J = 7.9, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.25 (app t, J = 7.8, 1H), 7.18 (app d, J = 7.6, 1H), 4.38 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 14, 4.9, 1H), 2.90 (dd, J = 14, 6.1, 1H), 2.69 (s 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 283.08/285.08.

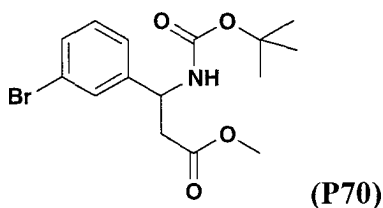
Herstellung 69



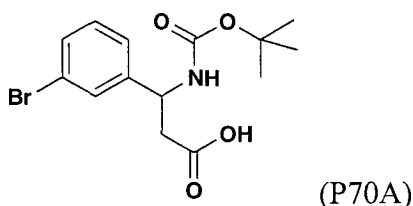
[0161] DMF (3,0 ml), gefolgt von Ethyliodid (104,4 mg; 0,6694 mmol), wurden zu einem Gemisch aus Hydantoin P67 (149,4 mg; 0,5552 mmol) und Kaliumcarbonat (92,8 mg; 0,671 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h auf 90°C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt, und die gesamte flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch Hydantoin P69 als schmutzig weißer Feststoff (150 mg, 91% Ausbeute) erhalten wurde. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

¹H NMR: 8.22 (br s, 1H), 7.42 (app d, J = 8.3, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.24 (app t, J = 7.8, 1H), 7.17 (app d, J = 7.7, 1H), 4.37 (t, J = 4.6, 1H), 3.27-3.13 (m, 2H), 2.96 (d, J = 4.9, 2H), 0.77 (t, J = 6.9, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 297.06/299.06.

Herstellung 70



Stufe A:



[0162] Eine Lösung von Boc-Anhydrid (449,5 mg; 2,060 mmol) in THF (5,0 ml) wurde zu einem Gemisch von 3-Amino-3-(3-bromphenyl)propionsäure (503,4 mg; 2,062 mmol) und Kaliumcarbonat (212,4 mg; 2,121 mmol) in Wasser (5 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25°C für 24 h gerührt. Weiteres Boc-Anhydrid (500 mg; 2,291 mmol) wurde zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde bei 25°C weitere 18 h gerührt. Das meiste THF wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die wässrige Schicht wurde mit 1 N HCl neutralisiert und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser (1 × 50 ml) und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch Carbamat P70A als Öl erhalten wurde, das nach Stehen fest wurde (618 mg; 87,1% Ausbeute). Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

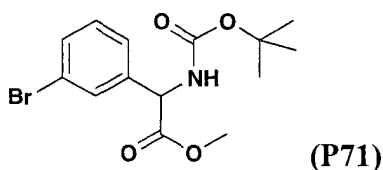
¹H NMR: 12.26 (s, 1H), 7.49 (br m, 2H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 15.7, 8.4, 1H), 2.59 (dd, J = 15.6, 6.7, 1H), 1.35 (s, 9H). (ESI) m/z (M+Na)⁺ 366.02/368.02.

Stufe B:

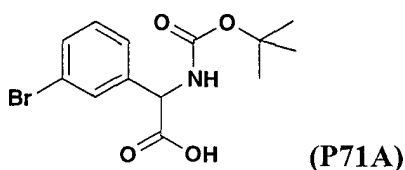
[0163] Ester P70 wurde aus Säure P70A gemäß dem für die Synthese von Ester P25 beschriebenen Verfahren hergestellt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

¹H NMR: 7.53-7.51 (m, 2H), 7.44-7.43 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.75 (dd, J = 15.7, 8.7, 1H), 2.69 (dd, J = 15.9, 6.4, 1H), 1.35 (s, 9H). ¹H NMR: (ESI) m/z (M+Na)⁺ = 379.99/381.99.

Herstellung 71



Stufe A:



[0164] Säure P71A wurde aus 2-Amino-2-(3-bromphenyl)essigsäure gemäß dem für die Synthese von Ester P70A beschriebenen Verfahren hergestellt.

¹H NMR: 12.93 (br s, 1H), 7.70 (d, J = 8.2, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.51 (d, J = 7.9, 1H), 7.41 (d, J = 7.6, 1H), 7.31

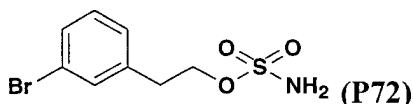
(app t, J = 8, 1H), 5.15 (d, J = 8.5, 1H), 1.39 (s, 9H). (ESI) m/z (M+Na)⁺ = 353.98/351.98.

Stufe B:

[0165] Säure P71A wurde gemäß dem für die Synthese von Ester P70 beschriebenen Verfahren zum Ester P71 aufgebaut.

¹H NMR: 7.89 (d, J = 8.2, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0, 1H), 7.40 (d, J = 7.7, 1H), 7.32 (app t, J = 7.9, 1H), 5.27 (d, J = 8.2, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). (ESI) m/z (M+Na)⁺ = 365.95/367.95.

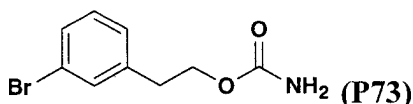
Herstellung 72



[0166] Natriumhydrid (119,8 mg von 60%; 2,995 mmol) wurde zu einer gekühlten, 0°C, Lösung von 3-Bromphenethylalkohol (0,50 g; 2,5 mmol) in DMF (12 ml) hinzugegeben und 45 min gerührt. Sulfamoylchlorid (431,5 mg; 3,735 mmol) wurde zugesetzt und das Gemisch wurde über 15,25 h auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Methanol gequench, mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt und mit Wasser (3 × 25 ml) und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch Sulfamat P72 als weißer Feststoff (682 mg, > 95%) erhalten wurde. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

¹H NMR: 7.52 (br s, 1H), 7.48 (br s, 2H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 2H), 4.24 (t, J = 6.7, 2H), 2.98 (t, J = 6.8, 2H). (ESI) m/z (M+Na)⁺ = 301.91/303.91

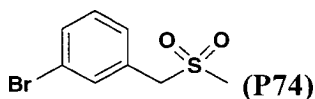
Herstellung 73



[0167] Kaliumcyanat (1,68 g; 20,7 mmol), gefolgt von TFA (2,28 g; 20,0 mmol), wurden in eine Lösung von 3-Bromphenethylalkohol (1,01 g; 5,02 mmol) in CH₂Cl₂ (25,0 ml) gegeben, und das Gemisch wurde bei 25°C für 31 h gerührt. Wasser (100 ml) wurde zugesetzt und die organische Schicht wurde abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (100 ml, 3×) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde umkristallisiert (Hexan/Ethylacetat), wodurch Carbamat P73 als schmutzig weißer Feststoff (720 mg, 58,7% Ausbeute) erhalten wurde.

¹H NMR: δ 7.47 (br s, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 6.51 (br m, 2H), 4.11 (t, J = 6.8, 2H), 2.85 (t, J = 6.8, 2H).

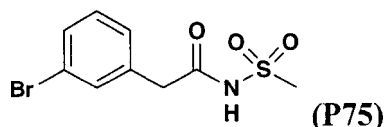
Herstellung 74



[0168] Ein Gemisch von 3-Brombenzylbromid (3,01 g; 12,0 mmol) und Methansulfinsäure-Natriumsalz (3,12 g; 30,6 mmol) in DMF/Wasser (1:9 v/v, 180 ml) wurde 19,75 h auf 45°C erwärmt. Es wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat (150 ml, 3×) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser (3 × 50 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch Sulfon P74 als weißer Feststoff (3,00 g, > 95%) erhalten wurde. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

¹H NMR: 7.62-7.59 (m, 2H), 7.43-7.42 (m, 1H), 7.38 (app t, J = 7.8, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.92 (s, 3H).

Herstellung 75



[0169] Eine Lösung von 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (1,25 g; 6,06 mmol) in CH_2Cl_2 (4,0 ml) wurde über 1 min zu einem gekühlten (0°C) Gemisch von 3-Bromphenylessigsäure (1,00 g; 4,66 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (740,0 mg; 6,057 mmol) und Methansulfonamid (575,9 mg; 6,054 mmol) in Dichlormethan (17 ml) hinzugefügt. Das Gemisch wurde 20,5 h bei Umgebungstemperatur gerührt und filtriert, und das Filtrat wurde im Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde einer Flash-Chromatographie (Ethylacetat; 5% MeOH/ CH_2Cl_2) unterzogen, wodurch ein Gemisch aus Sulfonamid P75 und DMAP als farbloser Gummi (1,8 g; Molverhältnis 1:1 gemäß $^1\text{H-NMR}$) erhalten wurde. Das Gemisch wurde ohne weitere Reinigung für den Kupplungsschritt verwendet.

$^1\text{H NMR}$: 7.45 (s, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.92 (s, 3H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 292.03/294.03.

Herstellungen 76–78

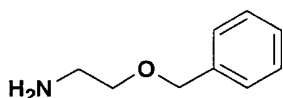
[0170] Die folgenden Verbindungen wurden nach den angegebenen Literaturverfahren hergestellt:

76) 4-Iod-3-o-pyridyl-N,N-diethylcarbamate: Organic Letters 2000, 21, 2291

77) 2-Amino-3-iodopyridin: J. Org. Chem. 1988, 53, 2740 und

78) 2-Brom-1-methyl-1H-imidazol: Aust. J. Chem. 1999, 52, 159.

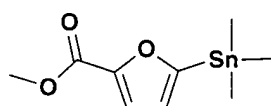
Herstellung 79



[0171] Bei Raumtemperatur wurde Natriumhydrid (3,33 g; 83,5 mmol) in kleinen Teilen zu einer Lösung des Ethanolamins (5,04 ml; 83,5 mmol) in THF (90 ml) hinzugegeben, und das Gemisch wurde unter Rückfluss 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und Benzylchlorid (7,7 ml; 67,1 mmol) wurde zugesetzt. Das Gemisch wurde nochmals unter Rückfluss 15 h gerührt. Wasser (6 ml) wurde hinzugefügt, um die Reaktion zu quenchen. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohmaterial wurde einer Flash-Chromatographie (Ethylacetat, Methanol) unterzogen, wodurch ein klares Öl (7,57 g; 60%) erhalten wurde.

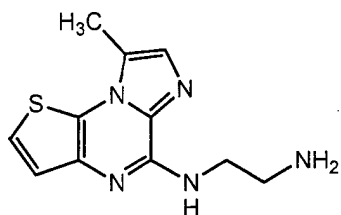
$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400MHZ): 7.32 (m, 5H), 4.47 (s, 2H), 3.39 (t, $J = 5.8$, 2H), 2.69 (t, $J = 5.8$, 2H), 1.51 (br, 2H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 152.21.

Herstellung 80

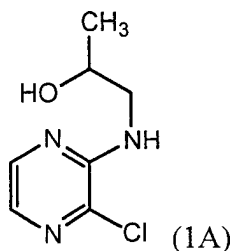


[0172] Eine Lösung von Hexamethyldizinn (2,924 g; 8,93 mmol) in Toluol (10 ml) wurde mit Methyl-5-brom-2-furoat (500 mg; 2,44 mmol) und Triethylamin (0,68 ml; 4,88 mmol) versetzt. Nachdem Stickstoff 5 min durch das Gemisch hindurchperlen gelassen wurde, wurde $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (96,0 mg; 0,083 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 35 min mit einem Ölbad mit 100°C erhitzt. Das dunkle Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, durch eine Celite-Einlage filtriert, mit EtOAc gewaschen, und das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben, und der hellbraune Feststoff wurde filtriert und mit reichlich Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet (490 mg der Titelverbindung wurden gewonnen). m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 289.

Beispiel 1

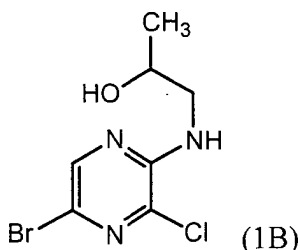


Stufe A:



1-Amino-2-propanol (25,0 ml; 0,3239 mol) wurde zu einer Lösung von 2,3-Dichlorpyrazin (19,7 g mit 95% Reinheit; 0,1256 mol) in 1,4-Dioxan (81,0 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 6,75 h mit einem Ölbad (voräquiliert auf 110!!°C) erhitzt. Es wurde dann aus dem Ölbad entfernt und auf RT abkühlen gelassen. Die zwei Phasen wurden getrennt, und die obere Schicht wurde einem Vakuum ausgesetzt, um die flüchtigen Komponenten zu entfernen. Der viskose Rückstand wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt und einige Male im Rotationsverdampfer eingengt, wodurch das restliche Dioxan entfernt und die Rohverbindung 1A erhalten wurde.

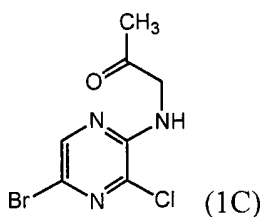
Stufe B:



[0173] N-Bromsuccinimid (26,09 g; 0,1466 mol) wurde langsam zur einer Lösung des Rohproduktes 1A in CHCl₃ (170 ml) hinzugefügt und das so erhaltene Reaktionsgemisch wurde 3,15 h unter Rückfluss erhitzt, auf RT abgekühlt, mit Wasser (100 ml, 2×) und Salzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Es wurde anschließend filtriert und im Vakuum eingengt, wodurch die Bromidverbindung 1B als dichter gelber Feststoff erhalten wurde.

¹H NMR (CDCl₃, d = 7.281 ppm; 500 MHz): 8.03 (s, 1H), 5.61 (br s, 1H), 4.08 (br m, 1H), 3.66 (ddd, J = 13.9, 6.5, 3.2, 1H) 3.34 (ddd, J = 13.9, 7.9, 5.2, 1H), 2.23 (br s, 1H), 1.29 (d, J = 6.3, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 267.94.

Stufe C:

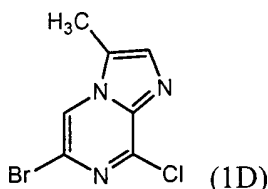


[0174] DMSO (30 ml; 0,4228 mol) wurde über 30 min tropfenweise zu einer gekühlten (-78°C) Lösung von Oxalylchlorid (20,3 ml; 0,2327 mol) in CH₂Cl₂ (250 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 70 min gerührt, und anschließend wurde eine Lösung des Rohalkohols von Stufe B über 70 min dazugegeben und bei

-78°C weiter gerührt. Eine halbe Stunde später wurde TEA (60,0 ml) über 10 min zugesetzt, und dann eine halbe Stunde später wurde das Kältebad entfernt und das Reaktionsgemisch wurde in der nächsten Stunde auf RT auftauen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (3×) und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (CHCl₃) unterzogen, wodurch Keton 1C als gelber Feststoff (26,18 g, von drei Stufen vereinigte Ausbeute von 78,8%) erhalten wurde.

¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.26 ppm; 500 MHz): 8.02 (s, 1H), 5.97 (br s, 1H), 4.29 (d, J = 4.7, 2H), 2.28 (s, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 265.98.

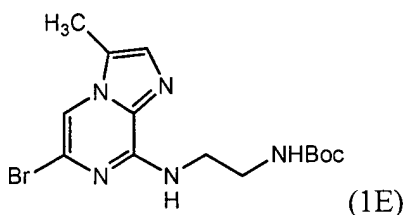
Stufe D:



[0175] Trifluoressigsäureanhydrid (40,0 ml; 0,2832 mol) wurde tropfenweise über 30 min zu einer gerührten Lösung von Keton 1C von Stufe C (26,18 g; 0,0990 mol) in Trifluoressigsäure (65,0 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2,25 h gerührt und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohöl wurde in CHCl₃ gelöst und mit einer ausreichenden Menge an ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, dass die Waschflüssigkeit einen leicht alkalischen pH-Wert hatte. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (50% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Imidazopyrazin 1D als schmutzig weißer, flockiger Feststoff (22,60 g, 92,6%) erhalten wurde.

¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.26 ppm; 500 MHz): 8.00 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 2.53 (s, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 247.91.

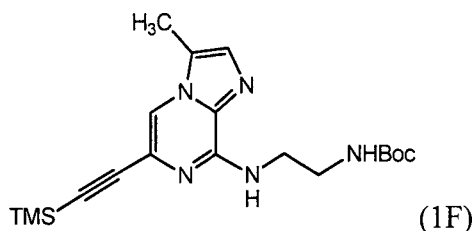
Stufe E:



[0176] Imidazopyrazin 1D (8,23 g; 33,3888 mmol) wurde zu einer Lösung von tert-Butyl-N-(2-aminoethyl)carbammat (6,20 g; 38,6968 mmol) und TEA (9,0 ml; 64,5716 mmol) in THF (60,0 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 17 h mit einem Ölbad (ca. 65°C) erwärmt, auf RT abgekühlt und der Niederschlag filtriert. Kieselgel wurde zu dem Filtrat hinzugegeben und im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Kieselgelbrei wurde einer Flash-Chromatographie (50–70% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Bromid 1E als schmutzig weißer Feststoff (11,149 g, 90,2% Ausbeute) erhalten wurde.

¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.26 ppm; 500 MHz): 7.37 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.37 (br s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 3.73 (app q, J = 5.7, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.4 (d, J = 0.7, 3H), 1.43 (s, 9H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 369.96/371.96.

Stufe F:

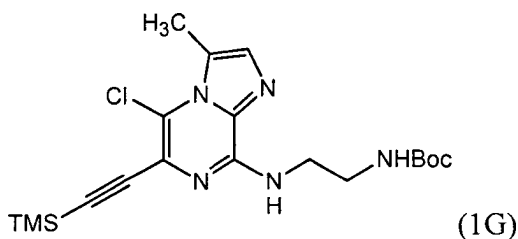


[0177] Ein Gemisch aus Pd(Ph₃P)₄ (2,9180 g; 2,525 mmol) und CuI (0,8034 g; 2,204 mmol) wurde in ein Druckrohr, das eine Lösung von Bromid 1E (22,67 g; 61,229 mmol), Trimethylsilylacetylen (20,0 ml; 0,1415 mol) und TEA (36,0 ml; 0,2582 mol) in DMF (200 ml) enthielt, gegeben. Der Reaktionskolben wurde mit Stickstoff gespült, verschlossen und ca. 16 h auf 64°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend auf RT

abkühlen gelassen und der Niederschlag wurde filtriert. Das Filtrat wurde einem Vakuum ausgesetzt, um das DMF und andere flüchtige Komponenten zu entfernen. Ein Kieselgelbrei wurde aus dem Rückstand hergestellt und einer Flash-Chromatographie (50–60% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Alkin 1F als gelber Schaum (23,90 g) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ = 7.26 ppm; 500 MHz): 7.50 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.22 (app br s, 1H), 5.09 (app br s, 1H), 3.76 (app q, J = 5.8, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 0.28 (s, 9H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 388.1.

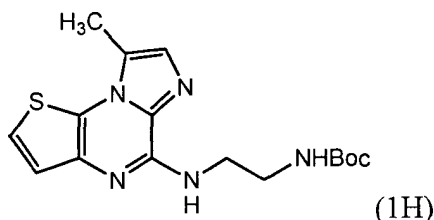
Stufe G:



[0178] N-Chlorsuccinimid (9,1477 g; 68,51 mmol) wurde zu einer Lösung von Alkin 1F (23,90 g; 61,67 mmol) in THF (200 ml) hinzugegeben, und das so erhaltene Reaktionsgemisch wurde 6 h mit einem Ölbad (ca. 64°C) erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 gelöst und mit Wasser (2 \times) und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohmaterial wurde einer Flash-Chromatographie unterzogen (die Probe wurde auf eine Säule mit dem Elutionsmittel aufgegeben; 30–40% EtOAc/Hexan), wodurch ein reines Chlorid 1G und eine verunreinigte Fraktion erhalten wurden. Die verunreinigte Fraktion wurde wie vorstehend weiter gereinigt, um einen reineren Stoff zu gewinnen. Chlorid 1G wurde als hellgelber Feststoff (20,07 g, von zwei Stufen vereinigte Ausbeute von 77,7%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$: 7.61 (br t, J = 5.7, 1H), 7.35 (d, J = 0.7, 1H), 6.93 (br t, J = 5.4, 1H), 3.45 (app q, J = 5.9, 2H), 3.17 (app q, J = 5.9, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 0.25 (s, 9H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 422.24.

Stufe H:



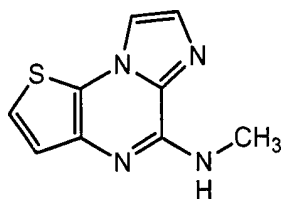
[0179] DMF (54,0 ml) wurde zu einem Gemisch von Chloralkin 1G (3,1377 g; 7,4353 mmol) und $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (5,48 g; 22,82 mmol; der Feststoff wurde mit Mörser und Pistill zerkleinert; 99,99% rein) hinzugefügt. Das so erhaltene heterogene Reaktionsgemisch wurde 65 min mit einem auf 100°C voräquilibrierten Ölbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abkühlen gelassen und die flüchtige Komponente im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei des Rückstandes wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (50% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Amin 1H als hellgelber Feststoff (1,46 g, ca. 56%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$: 7.52 (d, J = 5.5, 1H), 7.36 (d, J = 0.9, 1H), 7.33 (br t, J = 5.7, 1H), 7.25 (d, J = 5.5, 1H), 6.96 (br t, J = 5.1, 1H), 3.53 (app q, J = 6.1, 2H), 3.22 (app q, J = 6.0, 2H), 2.69 (d, J = 0.8, 3H), 1.36 (s, 9H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 348.05.

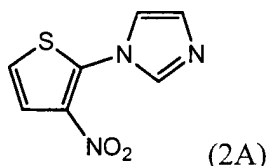
Stufe I: Beispiel 1

[0180] Von der Boc-geschützten Verbindung 1H wurde durch Behandlung mit 20% TFA/ CH_2Cl_2 und Rühren des Reaktionsgemisches bei RT für 0,5–1,0 h die Schutzgruppe entfernt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde mit MeOH versetzt und zweimal im Rotationsverdampfer eingeeengt, wobei die meiste TFA entfernt wurde. Das so erhaltene Rohmaterial wurde in entweder MeOH und/oder DMF gelöst und über eine präparative HPLC gereinigt, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 1 erhalten wurde. (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 248,27.

Beispiel 2



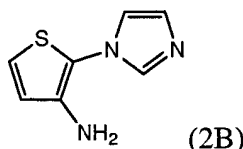
Stufe A:



[0181] DMF (40 ml) wurde in einen Kolben gegeben, der Imidazol (2,891 g; 42,4647 mmol) und 1-Chlor-2-nitrothiophen (2,9047 g; 17,7571 mmol) enthielt, und das Reaktionsgemisch wurde 13,5 h auf 90°C erhitzt. Es wurde auf RT abkühlen gelassen und filtriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohmaterial wurde zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei des Rückstandes wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (75–90% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch der gekuppelte Stoff (2A) als mattgelber Kristall (2,46 g; 71,0%) erhalten wurde.

¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.26 ppm; 500 MHz): 7.86 (s, 1H), 7.65 (d, J = 6.2, 1H), 7.28 (d, J = 6.3, 1H), 7.27 (1H, überlapptes Signal), 7.22 (m, 1H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 196.03.

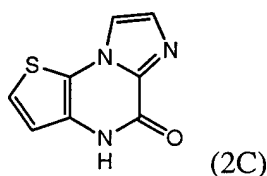
Stufe B:



[0182] MeOH (80 ml) wurde in eine Hydrierungsapparatur gegeben, die Nitrothiophen 2A (2,32 g; 11,885 mmol), 10% Pd/C (930 mg) enthielt, und bei 40 psi hydriert. Man ließ die Reaktion insgesamt 22,25 h ablaufen, der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Rotationsverdampfer eingeeengt. Das so erhaltene Rohöl wurde einer Flash-Chromatographie (0–5% MeOH/EtOAc) unterzogen, wodurch Amin 2B als dunkelgelbes Öl, das langsam zu einem wachartigen Feststoff kristallisierte, erhalten wurde (1,72 g; 87,6%).

¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.26 ppm; 500 MHz): 7.65 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.07 (d, J = 5.9, 1H), 6.61 (d, J = 6.0, 1H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 166.21.

Stufe C:

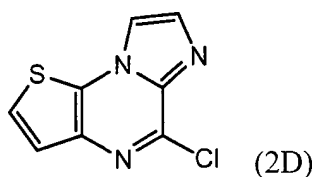


[0183] Es wurde o-Dichlorbenzol (30 ml) in einen Kolben, der Verbindung 2B (1,639 g; 9,9201 mmol) und 1,1'-Carbonyldiimidazol (1,961 g; 12,0937 mmol) enthielt, gegeben. Das heterogene Reaktionsgemisch wurde 5,75 h auf 140°C erhitzt und anschließend auf RT abkühlen gelassen. Es wurde mit Ether (150 ml) verdünnt, und der Feststoff wurde filtriert und mit reichlich Ether gewaschen. Der braune Feststoff wurde in einen Kolben überführt, der EtOAc (20 ml) enthielt, 15 min gerührt, filtriert und mit EtOAc (20 ml) gewaschen. Der Feststoff wurde dann in einen Kolben überführt, der Wasser (10 ml) enthielt, 10 min gerührt, filtriert und mit reichlich Wasser gewaschen. Der so erhaltene Feststoff wurde im Vakuum getrocknet, wodurch 1,35 g des cyclisierten

Stoffs 2C erhalten wurden.

$^1\text{H NMR}$: 12.06 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 1.1$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 5.7$, 1H), 6.97 (d, $J = 5.7$, 1H) (ESI) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 192.01$.

Stufe D:



[0184] N,N-Diethylanilin (2,0 ml; 12,57 mmol) und POCl_3 (20 ml) wurden zu der verunreinigten tricyclischen Verbindung 2C (1,28 g) hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem es auf RT abgekühlt war, wurde das meiste flüchtige POCl_3 im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die wässrige Schicht wurde mit festem Na_2CO_3 neutralisiert, und eine EtOAc-Extraktion wurde vorgenommen. Die vereinigte organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (40–50% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Chlorid 2D als weißer Feststoff (0,8593 g, von zwei Stufen vereinigte Ausbeute von 43,6%) erhalten wurde.

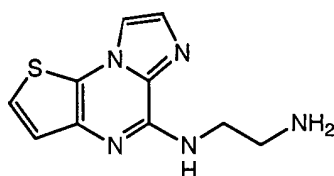
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm; 500 MHz): 7.93 (d, $J = 0.85$, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 5.7$, 1H), 7.37 (d, $J = 5.7$, 1H).

Stufe E: Beispiel 2

[0185] Ein Methylaminüberschuss (2,0 ml, 40 Gew.-%/ H_2O) wurde zu einer Suspension von Verbindung 2D (74,2 mg; 0,3539 mmol) in THF (3,0 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT für 13,75 h und bei 60°C für 1,75 h gerührt, und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (40% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Beispiel 2 als weißer flockiger Feststoff (56 mg; 77,5%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm; 500 MHz): 7.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 5.6$, 1H), 7.16 (d, $J = 5.5$, 1H), 6.09 (br s, 1H), 3.22 (d, $J = 5.1$, 3H). (ESI) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 205.05$.

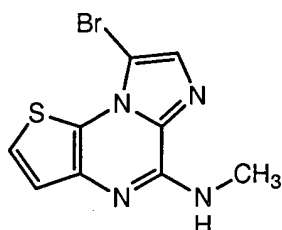
Beispiel 3



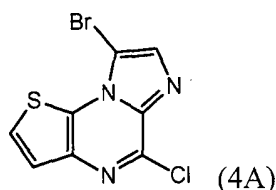
[0186] Ein Ethylendiaminüberschuss (2,5 ml) wurde zu Chlorid 2D (74 mg; 0,353 mmol) hinzugefügt, und das so erhaltene Reaktionsgemisch wurde bei RT für 27 h gerührt. Das meiste Ethylendiamin wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und ges. NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die wässrige Schicht wurde mit NaCl gesättigt, und weitere EtOAc-Extraktionen wurden durchgeführt, bis kein Produkt mehr abgetrennt wurde, wie mit DC ermittelt. Die vereinigte organische Schicht wurde direkt einer Flash-Chromatographie (MeOH) unterzogen, wodurch ein viskoses Öl, das schließlich zu einem weißen Feststoff kristallisierte, erhalten wurde (59,6 mg, 72%).

$^1\text{H NMR}$: 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 5.7$, 1H), 7.34 (br t, $J = 5.6$, 1H), 7.24 (d, $J = 5.7$, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.80 (app t, $J = 6.5$, 2H). (ESI) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 234.02$.

Beispiel 4



Stufe A:



[0187] N-Bromsuccinimid (134,0 mg; 0,7529 mmol) wurde in Chargen über einige Minuten zu einer gekühlten (0°C) Lösung von Verbindung 2D (152,5 mg; 0,7274 mmol) hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde 2,25 h gerührt. Kieselgel wurde in das Reaktionsgemisch gegeben, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der so erhaltene Kieselgelbrei wurde einer Flash-Chromatographie (15–20% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Bromid 4A als flockiger weißer Feststoff (196,4 mg; 93,6%) erhalten wurde.

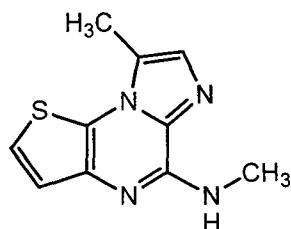
¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.26 ppm; 500 MHz): 7.83 (s, 1H), 7.53 (d, J = 5.7, 1H), 7.44 (d, J = 5.7, 1H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 287.83/289.83.

Stufe B: Beispiel 4

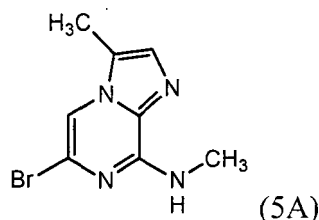
[0188] Ein Methylaminüberschuss (2,0 ml, 40 Gew.-%/H₂O) wurde zu einer Suspension von Chlorid 4A (105 mg; 0,3639 mmol) in THF (3,0 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT für 16,25 h gerührt, und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (40% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Beispiel 4 als weißer flockiger Feststoff (94,2 mg; 91,4%) erhalten wurde.

¹H NMR: 7.71 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.56 (d, J = 5.6, 1H), 7.29 (d, J = 5.7, 1H), 2.97 (d, J = 4.9, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 282.90/284.90.

Beispiel 5



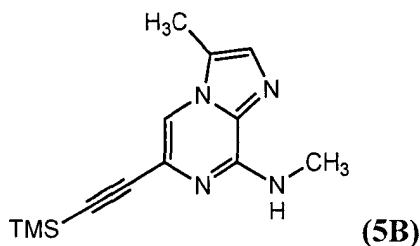
Stufe A:



[0189] Methylamin (30,0 ml, 40 Gew.-% in Wasser) wurde zu einer Lösung von Chlorid 1D (21,65 g; 87,8331 mmol) in THF (100 ml) in einem Druckrohr hinzugefügt. Eine zähe Suspension bildete sich innerhalb von 10 min. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT für 5,5 h gerührt und anschließend für weitere 20 h in einem Kühlschrank aufbewahrt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, und der Feststoff wurde mit reichlich Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, wodurch Amin 5A als schmutzig weißer Feststoff (17,6 g) erhalten wurde. Das Filtrat lieferte bei Aufbewahrung bei RT über einige Stunden eine zweite Ausbeute (3,36 g schmutzig weißer Feststoff, vereinigte Ausbeute von > 98%).

¹H NMR: 7.85 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.27 (d, J = 0.7, 1H), 2.91 (d, J = 4.9, 3H), 2.38 (d, J = 0.9, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = (241.11/243.11).

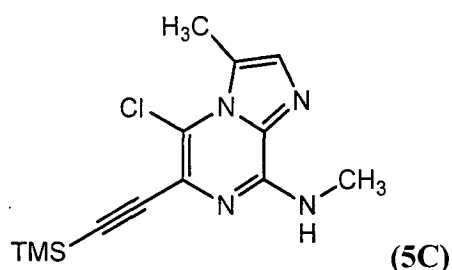
Stufe B:



[0190] Bromid 5A (17,60 g; 73,00 mmol) wurde zu Alkin 5B nach dem Verfahren von Beispiel 1, Stufe F, außer dass (a) 30% weniger Katalysator und Cokatalysator verwendet wurden und (b) die Säule mit 40–60% EtOAc/Hexan eluiert wurde, umgewandelt. Amin 5B wurde als gelber Feststoff (17,88 g) gewonnen.

$^1\text{H NMR}$ 7.85 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 0.6$, 1H), 2.92 (d, $J = 4.9$, 3H), 2.40 (s, 3H), 0.25 (s, 9H). (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 259.42.

Stufe C:



[0191] N-Chlorsuccinimid (10,4825 g; 78,50 mmol) wurde zu einer Lösung von Verbindung 5B (17,88 g; 69,20 mmol) in THF (200 ml) hinzugegeben, und das so erhaltene Reaktionsgemisch wurde 14 h mit einem Ölbad (ca. 60°C) erwärmt. Es wurde auf RT abkühlen gelassen, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CHCl_3 (350 ml) gelöst, mit Wasser (150 ml, 3 \times) und Salzlösung gewaschen, und die organische Schicht wurde im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei wurde aus dem Rohmaterial hergestellt und einer Flash-Chromatographie (30% EtOAc/Hexan, bis alle Verunreinigungen mit höherem R_f -Wert eluiert waren; dann 50% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Chlorid 5C als schmutzig weißer Feststoff (16,52 g, von zwei Stufen vereinigte Ausbeute von 77,3%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$: 7.66 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 0.9$, 1H), 2.89 (d, $J = 4.9$, 3H), 2.69 (d, $J = 1.0$, 3H), 0.26 (s, 9H). (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 293.27.

Stufe D: Beispiel 5

[0192] Eine gerührte Suspension von Chloralkin 5C (17,68 g; 60,37 mmol) in DMF (310 ml, durchperlt mit Argon) wurde mit zerkleinertem Natriumsulfid-Nonahydrat (43,5 g; 181,12 mmol; 99,99% Reinheit) bei RT versetzt. Nach 5 min zeigte die LC/MS-Analyse des Reaktionsgemisches eine vollständige Desilylierung. Das Gemisch wurde dann ca. 1 h auf 80°C erhitzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Chloroform gelöst und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Chloroform (3 \times) extrahiert und die vereinigte organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde einer Flash-Chromatographie (50–100% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) unterzogen, wodurch Beispiel 5 als gelblicher Feststoff (8,35 g; 63,4%) erhalten wurde.

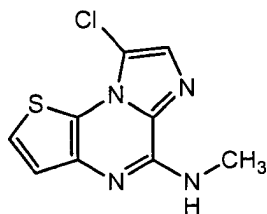
Alternatives Verfahren zur Herstellung von Beispiel 5:

[0193] Alternativ zu den Stufen A–D wurde Beispiel 5 aus Beispiel 4 folgendermaßen hergestellt: Tetramethylzinn (2,4 ml; 17,326 mmol) wurde in eine Suspension von Beispiel 4 (704 mg; 2,4863 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (185,1 mg; 0,2637 mmol) und KF (311 mg; 5,3528 mmol) in DMF (19,0 ml) gegeben. Nachdem über 30 s Stickstoff durch das heterogene Gemisch hindurchperlen gelassen wurde, wurde es 13,75 h auf 90°C erhitzt. Es wurde auf RT abkühlen gelassen und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (50% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch ein Gemisch aus Beispiel 5 und Ph_3PO in einem Molverhältnis von 10:1 ($^1\text{H-NMR}$) (351 mg) erhalten wurde. Ein Teil des verunreinigten Produktes wurde über eine präparative HPLC weiter gereinigt, und das so erhaltene TFA-Salz von Beispiel 5 wurde in die freie Base überführt: das Salz wurde in Wasser gelöst; das

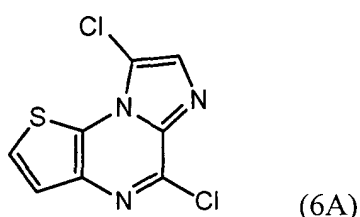
wässrige Medium wurde mit NaHCO_3 -Lösung alkalisch gemacht und mit EtOAc extrahiert; die organische Schicht wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

$^1\text{H NMR}$: 7.51 (d, $J = 5.5$, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 0.9$, 1H), 7.27 (d, $J = 5.6$, 1H), 2.96 (d, $J = 4.8$, 3H), 2.69 (d, $J = 0.8$, 3H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 218.98.

Beispiel 6



Stufe A:



[0194] N-Chlorsuccinimid (103,4 mg; 0,7744 mmol) wurde zu einer Lösung von Verbindung 3D (150,9 mg; 0,7198 mmol) in THF (4,0 ml) hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde bei RT für 16 h gerührt. Kieselgel wurde dem Gemisch zugesetzt, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der so erhaltene Kieselgelbrei wurde einer Flash-Chromatographie (20–30% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Dichlorid 6A als weißer flockiger Feststoff (157,4 mg; 89,6%) erhalten wurde.

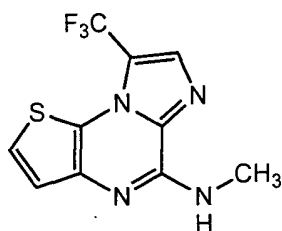
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm; 500 MHz): 7.78 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 5.5$, 1H), 7.47 (d, $J = 5.8$, 1H).

Stufe B: Beispiel 6

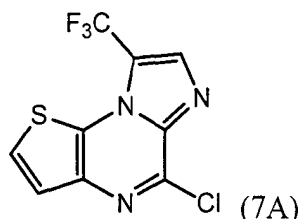
[0195] THF (3,0 ml) und Methylamin (3,0 ml von 2,0 M/THF) wurden in ein Druckrohr gegeben, das Dichlorid 6A (51,3 g; 0,2102 mmol) enthielt, und das Reaktionsgemisch wurde 3,25 h auf 70°C erwärmt. Es wurde in einen Kolben überführt, der NaHCO_3 (29 mg) und einige Tropfen Wasser enthielt, kurz geschüttelt, und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (25–30% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Beispiel 6 als weißer Feststoff (41,5 mg; 82,7%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$: 7.71 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 5.7$, 1H), 7.30 (d, $J = 5.6$, 1H), 2.98 (d, $J = 4.6$, 3H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 238.88.

Beispiel 7



Stufe A:



[0196] $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (70 μl ; 0,550 mmol) wurde in eine Suspension von Verbindung 4A (156 mg; 0,5406 mmol) und CuI (13,1 mg; 0,0688 mmol) in DMF (2,0 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4,25 h auf 80°C erhitzt, $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (70 μl) wurde zugesetzt, es wurde weitere 4 h erhitzt, weiteres $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (100 μl) wurde zugesetzt, und es wurde abschließend 23 h erhitzt. Das Erhitzen wurde beendet und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (15% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Verbindung 7A als weißer Feststoff (17 mg) erhalten wurde.

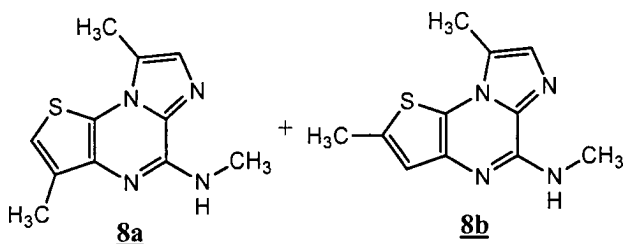
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ = 2.50 ppm; 500 MHz): 8.21 (s, 1H), 7.57 (d, J = 5.8, 1H), 7.52 (d, J = 5.8, 1H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) = 277.91.

Stufe B: Beispiel 7

[0197] Methylamin (0,5 ml von 2,0 M/THF) wurde in eine Lösung von vorstehend hergestelltem Chlorid 7A in THF (1,0 ml) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde bei RT für 15,5 h gerührt. Es wurde zwischen EtOAc und 50%iger ges. NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (20% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch verunreinigtes Beispiel 7 erhalten wurde. Es wurde über eine präparative HPLC gereinigt, und das so erhaltene TFA-Salz wurde in die freie Base überführt, wie in Beispiel 5 beschrieben. Reines Beispiel 7 wurde als weißer Feststoff (9,8 mg, vereinigte Ausbeute von 6,7%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ = 7.26 ppm; 500 MHz): 7.89 (s, 1H), 7.33 (d, J = 5.7, 1H), 7.29 (d, J = 5.8, 1H), 6.09 (br s, 1H), 3.22 (d, J = 5.1, 3H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) = 272.97.

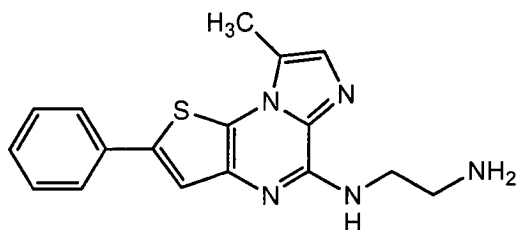
Beispiele 8a und 8b



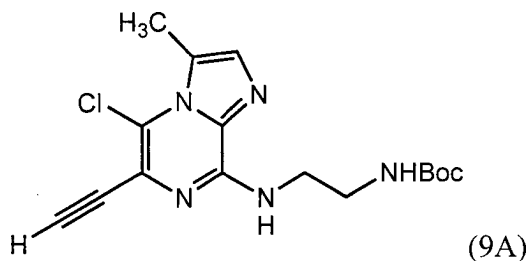
[0198] Butyllithium (500 μl von 1,6 M/Hexan; 0,80 mmol) wurde über 2 min zu einer gekühlten (-78°C) Lösung von Beispiel 5 (81,0 mg; 0,3712 mmol) in THF (3,0 ml) hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde 33 min gerührt. Methyljodid (50 μl ; 0,8032 mmol) wurde tropfenweise über 2 min zugesetzt, und das Rühren wurde bei -78°C für weitere 8,75 h fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit MeOH gequench und zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (35–50% EtOAc/Hexan) unterzogen, wobei reines Amin 8a und verunreinigtes Amin 8b erhalten wurden. Amin 8b wurde über eine präparative HPLC gereinigt, und das so erhaltene TFA-Salz wurde in die freie Base überführt, wie für Beispiel 5 beschrieben, wodurch die Beispiele 8a (18,1 mg, 21%) und 8b (17,2 mg, 20%) erhalten wurden.

$^1\text{H NMR}$ von 8a: 7.37 (br q, J = 4.5, 1H), 7.34 (d, J = 0.85, 1H), 7.17 (d, J = 1.2, 1H), 3.00 (d, J = 4.8, 3H), 2.68 (d, J = 0.70, 3H), 2.34 (d, J = 1.1, 3H). $^1\text{H NMR}$ von 8b: 7.34 (m, 1H), 7.31 (d, J = 0.85, 1H), 7.00 (d, J = 1.3, 1H), 2.94 (d, J = 4.8, 3H), 2.65 (d, J = 0.7, 3H), 2.53 (d, J = 1.1, 3H). Für beide Proben, (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) = 232.92.

Beispiel 9



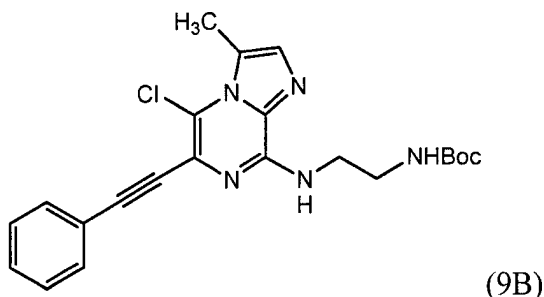
Stufe A:



[0199] K_2CO_3 (615 mg; 4,4498 mmol) wurde zu einer Lösung von Verbindung 1G (9,178 g; 21,7488 mmol) in MeOH (140 ml) hinzugegeben, und das Gemisch wurde 46 h gerührt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt und der so erhaltene Rückstand wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt und mit Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und im Vakuum eingedunstet. Chlorid 9A wurde als grauer Feststoff (7,51 g; 98,7%) erhalten.

1H NMR: 7.64 (t, $J = 5.7$, 1H), 7.36 (d, $J = 0.6$, 1H), 6.93 (t, $J = 5.4$, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.44 (app q, $J = 6.1$, 2H), 3.17 (app q, $J = 6.0$, 2H), 2.70 (d, $J = 0.6$, 3H), 1.36 (s, 9H). (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 350.15.

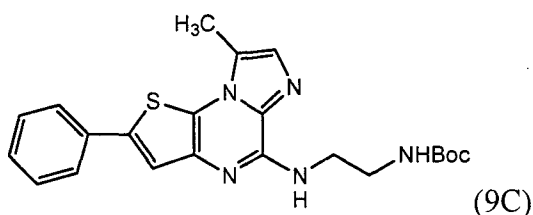
Stufe B:



[0200] Ein Gemisch aus $Pd(Ph_3P)_4$ (22,8 mg; 0,1973 mmol) und CuI (6,7 mg; 0,0352 mmol) wurde zu einer Lösung von Alkin 9A (70,8 mg; 0,2024 mmol), Iodobenzol (196,8 mg; 0,9647 mmol) und TEA (150 μ l; 1,076 mmol) in DMF (2,0 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT für 15 h gerührt. Die flüchtigen Komponenten wurden im Vakuum entfernt, und ein Kieselgelbrei des Rückstandes wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (35% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Alkin 9B als schmutzig weißer Schaum (71,6 mg, 83%) erhalten wurde.

1H NMR ($CDCl_3$, $\delta = 7.26$ ppm; 500 MHz): 7.62 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 6.25 (br s, 1H), 5.11 (br s, 1H), 3.75 (app q, $J = 5.7$, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 426.17.

Stufe C:



[0201] DMF (2,0 ml) wurde zu einem Gemisch aus Chlorid 9B (70,3 mg; 0,1651 mmol) und Na₂S·9H₂O (239 mg; 0,995 mmol; 99,99%) hinzugegeben. Das heterogene Gemisch wurde 45 min auf 100°C erwärmt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und 50%iger ges. NaCl-Lösung verteilt. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei wurde aus dem Rohmaterial hergestellt und einer Flash-Chromatographie (50–60% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch das cyclisierte, Boc-geschützte Produkt 9C als oranger Schaum (52 mg; 74% Ausbeute) erhalten wurde.

¹H-NMR (CDCl₃, δ = 7.26 ppm; 500 MHz): 7.65 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.22 (br s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 3.78 (app q, J = 5.7, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ = 77.0 ppm; 125.7 MHz): 156.2, 147.8, 140.1, 136.7, 133.8, 132.5, 130.1, 129.1, 128.1, 125.5, 123.9, 119.5, 119.4, 79.3, 41.1, 41.0, 28.4, 10.4. Anal. Berechnet für C₂₂H₂₅N₅O₂S: C 62,38; H 5,94; N 16,53. Gefunden: C 62,21; H 5,89; N 16,49. HRMS berechnet für (M+H)⁺ 424,1807; gefunden 424,1815.

Stufe D: Beispiel 9

[0202] Amin 9C (52 mg; 0,1228 mmol) wurde mit 25% TFA/CH₂Cl₂ (4,0 ml) versetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 1,25 h gerührt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde mit 2 ml MeOH und 1,0 ml einer 1,0 M NaOH/H₂O-Lösung versetzt und im Rotationsverdampfer wieder eingeeengt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (kurze Säule; MeOH) unterzogen, wobei das entschützte Beispiel 9 als schmutzig weißer Feststoff (29,3 mg, 76%) erhalten wurde. (ESI) m/z (M+H)⁺ = 324,15.

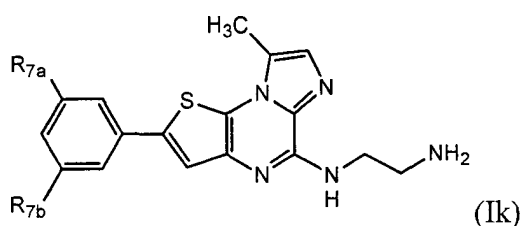
[0203] Ein Teil der vorstehend erhaltenen Verbindung (24 mg; 0,0743 mmol) wurde unter leichtem Erwärmen in 2-Propanol (9,0 ml) gelöst, und die Lösung wurde zur Entfernung von Partikeln filtriert. HCl (75 µl von 1,00 M/H₂O; 0,075 mmol) wurde dem Filtrat zugesetzt und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, wodurch das HCl-Salz von Amin 9 als schmutzig weißer Feststoff erhalten wurde. ¹H-NMR des HCl-Salzes: 7.77 (d, J = 7.3, 2H), ~ 7.77 (br s, 3H, overlapped with the doublet, RNH₃⁺), 7.72 (s, 1H), 7.68 (app t, J = 5.7, 1H), 7.47 (app t, J = 7.7, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (app t, J = 7.5, 1H), 3.74 (app q, J = 5.8, 2H), 3.14 (app t, J = 6.1, 2H), 2.75 (s, 3H).

HRMS berechnet für (M+H)⁺ 324,1283, gefunden 324,1287.

[0204] In einer anderen Ausführungsform, wenn die reine Verbindung 9C dem Protokoll der Boc-Entschützung unterworfen wird, liefert die Entfernung der flüchtigen Komponente ein reines TFA-Salz.

¹H-NMR: 7.81 (br s, 3H), 7.77 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (t, J = 5.8, 1H), 7.47 (m, J = 7.8, 2H), 7.43 (d, J = 0.9, 1H), 7.37 (m, 1H), 3.75 (app q, J = 5.9, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.76 (d, J = 1.0, 3H).

Beispiele 10–12

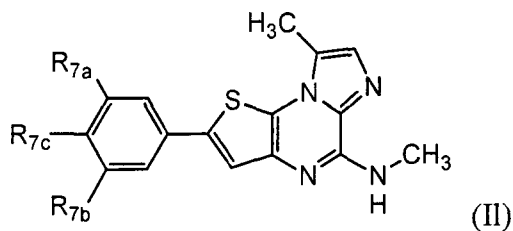


[0205] Verbindungen mit der vorstehenden Formel (Ik), wobei die Substituenten R₇ die in Tabelle 1 aufgeführten Bedeutungen haben, wurden nach dem in Beispiel 9 beschriebenen Verfahren hergestellt, außer dass anstelle von Iodbenzol bei Stufe B entsprechend substituierte Iodbenzolverbindungen verwendet wurden (z. B. P3 bei Beispiel 12). Bei Stufe D kann MeOH anstelle 2-Propanol für die Bildung des HCl-Salzes verwendet werden. Bei Beispiel 12 wurden Entfernen der Schutzgruppe und Reinigung gemäß Beispiel 1, Stufe I durchgeführt.

TABELLE 1

Bsp.	R _{7a}	R _{7b}	ESI (M+H) ⁺
10	-CH ₃	H	338.13
11	-CH ₃	-CH ₃	352.18
12	-OCH ₃	-OCH ₃	384.25

Beispiele 13–16

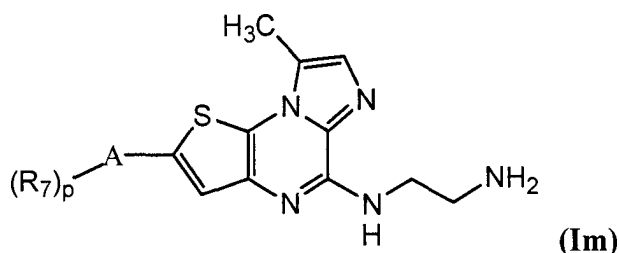


[0206] Verbindungen mit der Formel (II), wobei die Substituenten R₇ die in Tabelle 2 aufgeführten Bedeutungen haben, wurden nach dem nachstehend bei Beispiel 56, Stufe B, beschriebenen Verfahren unter Verwendung entsprechend substituierter Iodbenzolverbindungen als Kupplungskomponenten hergestellt. Bei den Beispielen 15 und 16 wurde das von Stufe C erhaltene Rohmaterial mit einer Kombination aus Flash-Chromatographie und präparativer HPLC gereinigt, und das sich daraus ergebende TFA-Salz wurde in die freie Base überführt, wie bei Beispiel 5 beschrieben.

TABELLE 2

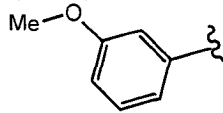
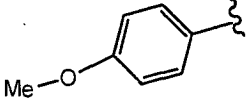
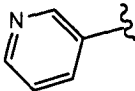
Bsp.	R _{7a}	R _{7c}	R _{7b}	(M+H) ⁺
13	-CH ₃	H	H	309.13
14	H	-CH ₂ CH ₃	H	323.12
15	-CH ₃	H	-CH ₃	323.13
16	-CH ₃	-CH ₃	H	323.12

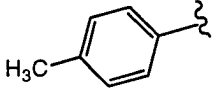
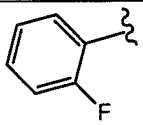
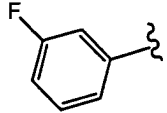
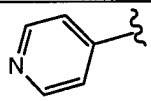
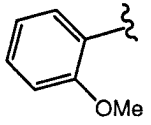
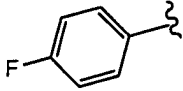
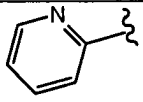
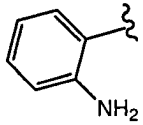
Beispiele 17–27



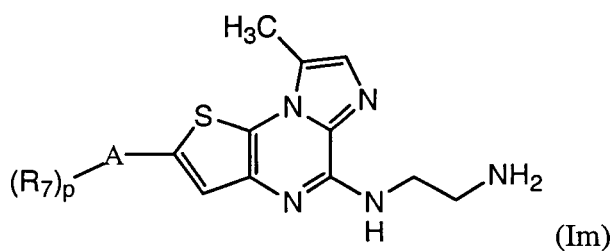
[0207] Verbindungen mit der Formel (Im), wobei A-(R₇)_p zusammen die in Tabelle 3 aufgeführten Werte haben, wurden hergestellt, wie in Beispiel 9 beschrieben, außer dass bei Stufe B entsprechend substituierte Aryl- oder Heteroarylhalogenide verwendet wurden und bei Stufe C (Cyclisierung) die wässrige Aufarbeitung weggelassen wurde.

TABELLE 3

Bsp.	A-(R ₇) _p	(M+H) ⁺	¹ H-NMR
17		354.08	
18		354.10	
19		325.13	

Bsp.	A-(R ₇) _p	(M+H) ⁺	¹ H-NMR
20		338.05	
21		342.06	
22		342.06	
23		325.06	8.70 (d, J = 6.4, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.5, 2H), 7.81 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 3.75 (app q, J = 5.9, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.77 (s, 3H).
24		354.05	
25		341.99	
26		325.02	
27		339.21	

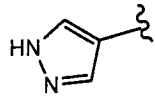
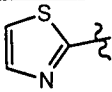
Beispiele 28–55

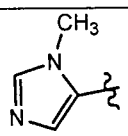
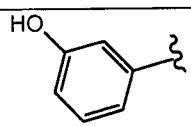
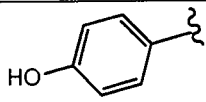
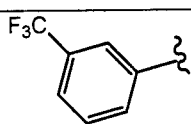
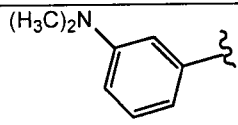
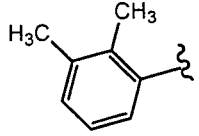
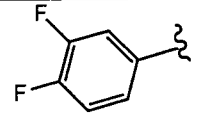
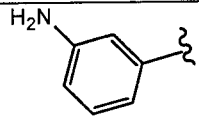


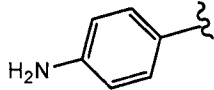
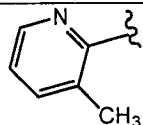
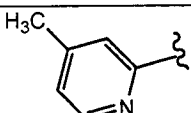
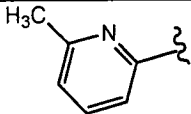
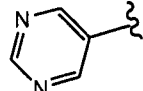
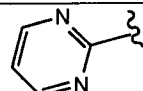
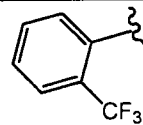
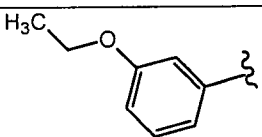
[0208] Verbindungen mit der Formel (Im), wobei A-(R₇)_p zusammen die in Tabelle 4 aufgeführten Werte haben, wurden hergestellt, wie in Beispiel 9 beschrieben, außer dass bei Stufe B (Kupplung) entsprechend sub-

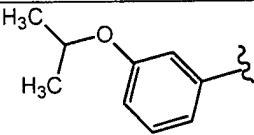
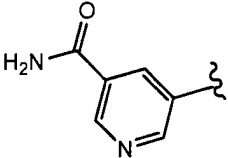
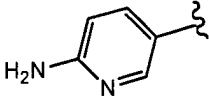
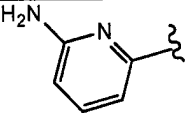
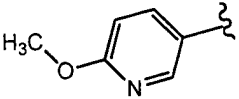
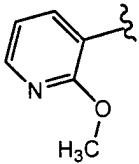
stituierte Halogenide anstatt Iodbenzol verwendet wurden und das Reaktionsgemisch auf etwa 60°C erwärmt wurde, bis das Chloralkin vollständig verbraucht war; bei Stufe C (Cyclisierung) die wässrige Aufarbeitung weggelassen wurde und bei Stufe D (Entfernen der Schutzgruppe) das bei Beispiel 1, Stufe I beschriebene Verfahren zum Entfernen der Schutzgruppe verwendet wurde, um die Verbindungen ohne Schutzgruppe als TFA-Salz herzustellen. Bei Beispiel 55 wurde P14 bei Stufe B verwendet und anschließend wurde die Tosylgruppe während des Cyclisierungsschrittes entfernt.

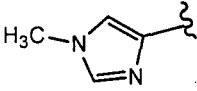
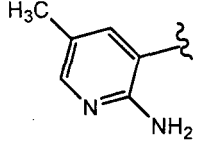
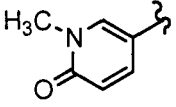
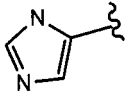
TABELLE 4

Bsp.	A-(R ₇) _p	(M+H) ⁺	¹ H-NMR
28		314.19	8.06 (br s, 2H), 7.79 (br s, 3H), 7.63 (br t, J = 5.7, 1H), 7.40 (d, J = 0.9, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.73 (app q, J = 5.9, 2H), 3.14 (m 2H), 2.71 (d, J = 0.9, 3H).
29		331.13	7.87 (d, J = 3.3, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (d, J = 3.3, 1H), 7.79 (br t, J = 5.7, 1H), 7.85-7.80 (breites Signal, 3H), 7.45 (d, J = 0.9, 1H), 3.74 (app q, J = 5.8, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.75 (s, 3H)

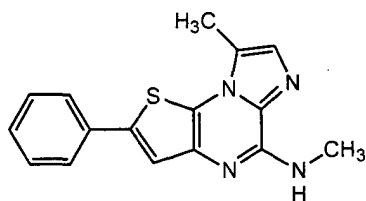
Bsp.	A-(R ₇) _p	(M+H) ⁺	¹ H-NMR
30		328.20	9.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (br s, 3H), 7.81 (br t, J = 5.8, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (app q, J = 6.0, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.72 (s, 3H).
31		340.19	
32		340.20	
33		392.15	
34		367.23	
35		352.21	
36		360.15	
37		339.16	7.83 (br s, 3H), 7.71 (br t, J = 5.7, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.0, 1H), 7.22 (app t, J = 7.8, 1H), 7.14 (br d, J = 7.3, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.75 (br d, J = 7.0, 1H), 3.74 (app q, J = 5.9, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.75 (s, 3H)

Bsp.	A-(R ₇) _p	(M+H) ⁺	¹ H-NMR
38		339.19	
39		339.18	
40		339.18	
41		339.13	
42		326.12	9.24 (s, 2H), 9.16 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (br s, 3H), 7.78 (br t, J = 5.8, 1H), 7.46 (d, J = 0.8, 1H), 3.75 (app q, J = 5.9, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.76 (d, J = 0.6, 3H)
43		326.13	
44		392.14	
45		368.22	7.84 (br s, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (br t, J = 5.6, 1H), 7.43 (d, J = 0.9, 1H), 7.36 (app t, J = 7.9, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.93 (ddd, J = 8.2, 2.3, 0.7, 1H), 4.12 (q, J = 6.9, 2H), 3.74 (app q, J = 5.9, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.75 (d, J = 0.6, 3H), 1.36 (t, J = 6.9, 3H)

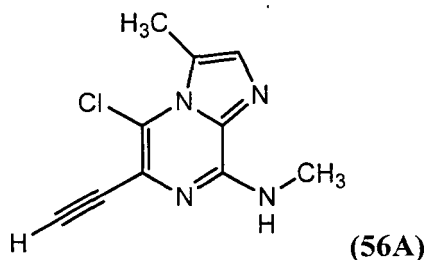
Bsp.	A-(R ₇) _p	(M+H) ⁺	¹ H-NMR
46		382.24	
47		368.17	
48		340.12	8.36 (d, J = 2.1, 1H), 8.24 (d, J = 8.6, 1H), 7.82 (br s, 3H), 7.72 (br t, J = 5.7, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (d, J = 0.9, 1H), 6.99 (d, J = 9.2, 1H), 3.73 (app q, J = 5.8, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.73 (s, 3H).
49		340.18	
50		355.20	
51		355.13	

Bsp.	A-(R ₇) _p	(M+H) ⁺	¹ H-NMR
52		328.34	
53		354.19	
54		355.14	
55		314.13	

Beispiel 56



Stufe A:



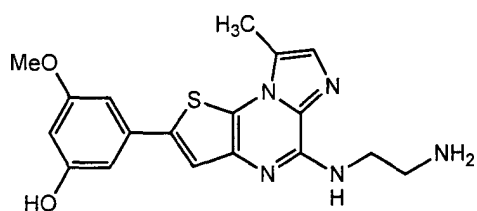
[0209] Die Trimethylsilylverbindung 5C wurde gemäß dem Verfahren bei Beispiel 9, Stufe A desilyliert, wodurch Chloralkin 56A erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$: 7.69 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 0.9$, 1H), 4.44 (s, 1H), 2.89 (d, $J = 4.9$, 3H), 2.69 (s, 3H). (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 221.13.

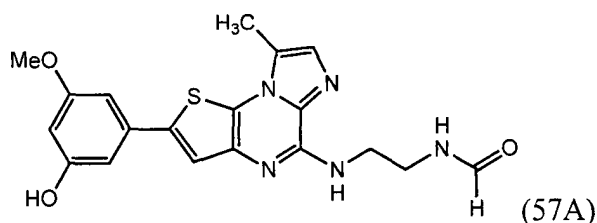
Stufe B:

[0210] Es wurde dem Kupplungsverfahren von Beispiel 9, Stufe B, gefolgt, außer dass das Reaktionsgemisch auf 60°C erwärmt wurde, bis das Chloralkin vollständig verbraucht war. Die so erhaltene Phenylalkinylverbindung wurde dann nach Beispiel 9, Stufe C, cyclisiert, wodurch vorstehendes Beispiel 56A als freie Base erhalten wurde. (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 295,12.

Beispiel 57



Stufe A:



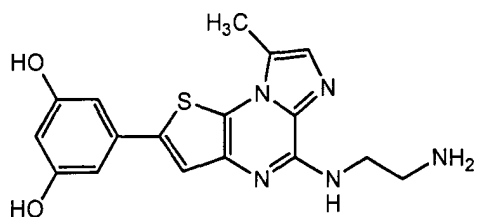
[0211] DMF (1,5 ml) wurde in ein Gemisch aus der Boc-geschützten Vorstufe von Beispiel 12 (50,8 mg; 0,1050 mmol) und NaSMc (52,3 mg; 0,7461 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde in ein Ölbad mit 100°C überführt und innerhalb von Minuten wurde eine zähe Suspension gebildet. Das heterogene Gemisch wurde bei 100°C für 16 h gerührt. LC/MS des rohen Reaktionsgemisches zeigte das Vorhandensein von Amin 57A. Um die Abspaltung der Boc-Gruppe zu gewährleisten und NaSMc zu quenchen, wurde DMF im Vakuum ent-

fernt und der Rückstand wurde 30 min mit 20% TFA/CH₂Cl₂ (2,5 ml) behandelt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit MeOH azeotropiert (2×). Das Rohmaterial wurde in MeOH gelöst und einer Reinigung mit präparativer HPLC unterzogen, wodurch das TFA-Salz von Amin 57A erhalten wurde.

Stufe B: Beispiel 57

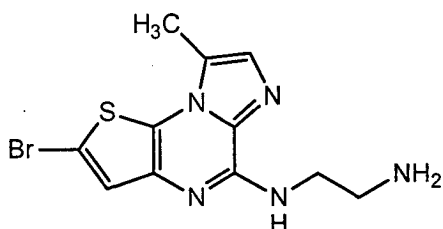
[0212] Das TFA-Salz von Amin 57A wurde mit Hydrazin (2,0 ml) versetzt und bei 100°C für 4,5 h gerührt. Das Hydrazin wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in MeOH/H₂O (2:1) gelöst und über eine präparative HPLC gereinigt, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 57 als schmutzig weißer Feststoff (10,7 mg) erhalten wurde. (ESI) m/z (M+H)⁺ = 370,18.

Beispiel 58

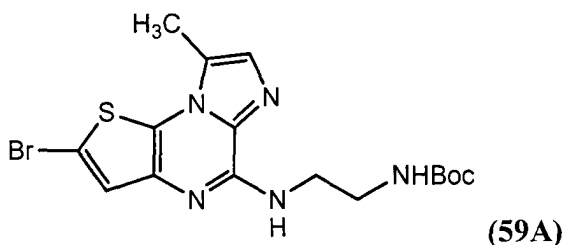


[0213] BBr₃ (1,5 ml von 1,0 M/CH₂Cl₂) wurde tropfenweise über 3 min zu einer gekühlten (-25°C) Lösung der Boc-geschützten Vorstufe von Beispiel 12 (125 mg; 0,2585 mmol) in CH₂Cl₂ (2,0 ml) hinzugegeben. Eine gelbe Suspension zeigte sich, nachdem der erste Tropfen BBr₃ zugesetzt war. Das heterogene Reaktionsgemisch wurde 5,5 h gerührt, während das Bad auf ca. 0°C auftauen gelassen wurde. Das Bad wurde entfernt und die Seite des Reaktionskolbens wurde mit CH₂Cl₂ (3,0 ml) gewaschen. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 1 h gerührt, anschließend mit MeOH gequench und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohmaterial wurde in Wasser gelöst und über eine präparative HPLC gereinigt, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 58 als schmutzig weißer Feststoff (77 mg) erhalten wurde. (ESI) m/z (M+H)⁺ = 356,17.

Beispiel 59



Stufe A:



[0214] N-Bromsuccinimid (1,42 g; 7,9780 mmol) wurde in Chargen über 5 min zu einer gekühlten (Eiswasser) Suspension desamins von Beispiel 1, Stufe H (2,59 g; 7,4545 mmol) in THF (47,0 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 17 h gerührt, während das Bad auftauen gelassen wurde. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der sich daraus ergebende feste Rückstand in CHCl₃ (300 ml; vorgewaschen mit NaHCO₃-Lösung) gelöst und mit Wasser (150 ml, 3×) und Salzlösung gewaschen. Er wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (50–70% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Bromid 59A als schmutzig weißer, flockiger Feststoff (2,7570 g; 86,8% Ausbeute) erhalten wurde.

¹H NMR: 7.49 (br t, J = 5.8, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (d, J = 0.8, 1H), 6.96 (br t, J = 5.4, 1H), 3.52 (app q, J = 6.0,

2H), 3.21 (app q, J = 5.9, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 425.90/427.90.
HRMS berechnet für (M+H)⁺ 426,0599, gefunden 426,0599.

Stufe B:

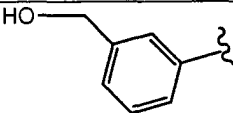
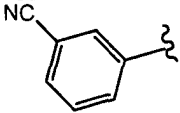
[0215] Verbindung 59A wurde nach dem bei Beispiel 1, Stufe I beschriebenen Verfahren entschützt. Der nach der Entfernung der flüchtigen Komponenten erhaltene Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit EtOAc gewaschen. Die wässrige Schicht wurde zur Trockne eingedampft. Das sich daraus ergebende Rohmaterial wurde in MeOH gelöst und einer präparativen HPLC unterzogen, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 59 erhalten wurde.

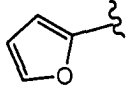
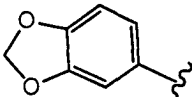
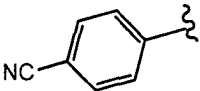
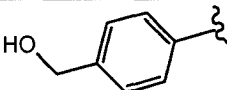
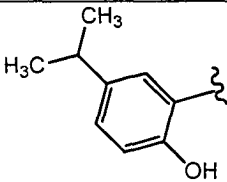
¹H NMR: 7.81 (br s, 3H), 7.74 (br t, J = 5.8, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, J = 0.9, 1H), 3.71 (app q, J = 6.0, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.65 (d, J = 0.6, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 327.7.

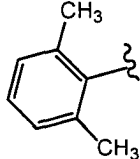
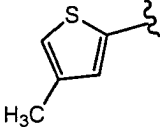
Beispiele 60–68

[0216] Zur Herstellung von Verbindungen mit der vorstehenden Formel (Im) (wie in den Beispielen 28–55), wobei A-(R₇)_p zusammen die in nachstehender Tabelle 5 aufgeführten Werte haben, wurden jeweils 1,0 ml MeOH, Toluol und ges. NaHCO₃-Lösung in ein Druckrohr gegeben, das Bromid 59A (99,9 mg; 0,2343 mmol), (R₇)_pA-B(OH)₂ (1,5–1,8 Moläquiv.) und Pd(Ph₃P)₄ (10,2 mg; 0,0087 mmol) enthielt. Stickstoff wurde einige Minuten durch das Zweiphasenreaktionsgemisch hindurchperlen gelassen, und es wurde mindestens 9 h auf 80°C erhitzt. Als Bromid 9A vollständig verbraucht war, wurde das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt und zwischen Salzlösung und EtOAc verteilt. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei wurde aus dem Rohmaterial hergestellt und einer Flash-Chromatographie unterzogen, wodurch die Verbindung der Beispiele 60–68, wobei die Ethylaminseitenkette Boc-geschützt war, erhalten wurde. Entfernen der Schutzgruppe nach dem Verfahren des Beispiels 59, Stufe B lieferte Beispiele 60–68 als TFA-Salz. Hin und wieder konnte das nach dem Aufarbeitungsschritt des Verfahrens zum Entfernen der Schutzgruppe erhaltene Rohmaterial durch Verreiben von MeOH gereinigt werden.

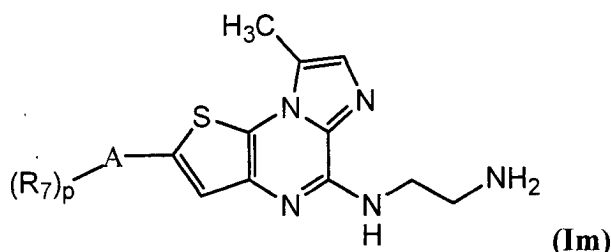
TABELLE 5

Bsp.	A-(R ₇) _p	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
60		354.0	(TFA-Salz): 7.84 (br s, 3H), 7.71-7.66 (m, 4H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.6, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.75 (app q, J = 5.8, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.76 (d, J = 0.6, 3H).
61		349.1	(TFA-Salz): 8.28 (app t, J = 1.6, 1H), 8.08 (ddd, J = 8.1, 1.9, 1.2, 1H), 7.93 (br s, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.9, 1.2, 1H), 7.73

Bsp.	A-(R ₇) _p	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
			(br t, J = 5.7, 1H), 7.66 (app t, J = 7.9, 1H), 7.44 (d, J = 0.9, 1H), 3.75 (app q, J = 5.9, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.75 (d, J = 0.9, 3H)
62		314.0	(TFA-Salz): 7.82 (br s, 3H), 7.78 (dd, J = 1.8, 0.6, 1H), 7.71 (br t, J = 5.7, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, J = 0.9, 1H), 6.94 (d, J = 3.3, 1H), 6.66 (dd, J = 3.7, 1.9, 1H), 3.74 (app q, J = 6.0, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.73 (d, J = 0.6, 3H).
63		368.1	(TFA-Salz): 7.85 (br s, 3H), 7.66 (br t, J = 5.7, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (d, J = 0.9, 1H), 7.40 (d, J = 1.8, 1H), 7.21 (dd, J = 8.1, 2.0, 1H), 7.00 (d, J = 8.0, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.74 (app q, J = 5.9, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.73 (d, J = 1.0, 3H)
64		349.1	
65		354.0	
66		382.1	

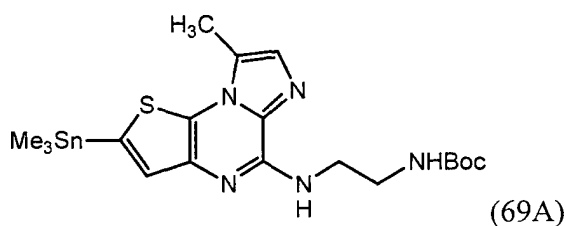
Bsp.	A-(R ₇) _p	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
67			(TFA salt): 7.83 (br s, 3H), 7.66 (br t, J = 5.8, 1H), 7.43 (d, J = 0.9, 1H), 7.27 (dd, J = 8.1, 7.2, 1H), 7.19 (d, J = 7.6, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.75 (app q, J = 5.9, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.19 (s, 6H)
68		344.0	

Beispiele 69–87



[0217] Verbindungen mit der vorstehenden Formel (Im), wobei A-(R₇)_p zusammen die in Tabelle 6 aufgeführten Werte haben, wurden gemäß den nachstehenden Stufen A und B hergestellt.

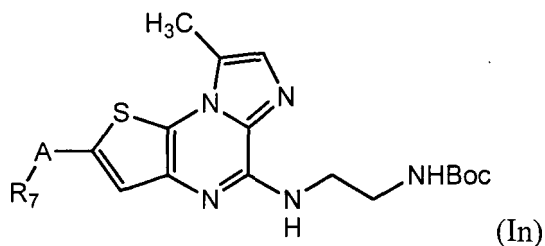
Stufe A:



[0218] Eine Lösung von Hexamethyldizinn (8,40 g; 25,64 mmol) in Toluol (40 ml) wurde mit Bromid 59A (3,00 g; 7,0 mmol) und TEA (1,96 ml; 14,06 mmol) versetzt. Nachdem Stickstoff 5 min durch das Gemisch hindurchperlen gelassen wurde, wurde Pd(Ph₃P)₄ (0,28 g; 0,24 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 35 min mit einem Ölbad mit 100°C erhitzt. Das dunkle Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt, durch eine Celite-Einlage filtriert, mit EtOAc gewaschen, und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Das so erhaltene Öl wurde mit 5% EtOAc/Hexan verrieben und der schwarze Niederschlag durch Filtration abgetrennt. Das Filtrat wurde nochmals zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Hexan versetzt, zum Sieden erhitzt und auf RT abkühlen gelassen. Die Seite des Kolbens wurde gekratzt, um die Kristallisation auszulösen, und der Feststoff bei RT stehen gelassen. Der gelbe/braune Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit Hexan gewaschen und im Vakuum lufttrocknen gelassen, wodurch Stannan 69A mit Spuren von Ph₃PO und Amin 1H als Verunreinigungen gebildet wurde (2,90 g, ca. 80% Ausbeute).

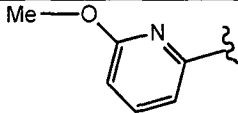
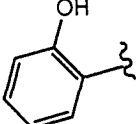
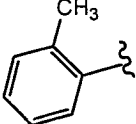
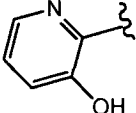
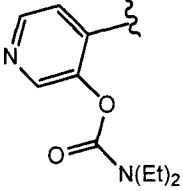
¹H NMR: 7.33 (d, J = 0.6, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 6.99 (br t, J = 5.2, 1H), 3.53 (app q, J = 6.0, 2H), 3.22 (app q, J = 5.9, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 0.40 (s, 9H; 2 Satellitenpeaks beobachtet mit J = 57.3, 60.2). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 511.88.

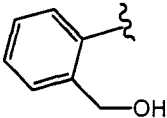
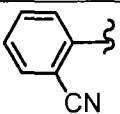
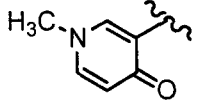
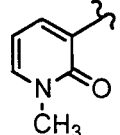
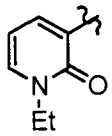
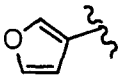
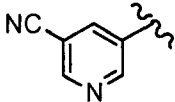
Stufe B:

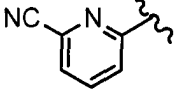
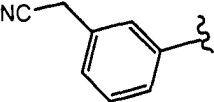
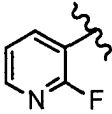
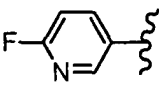
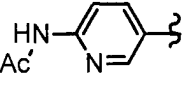
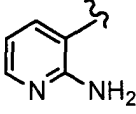
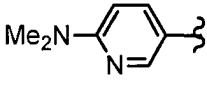


[0219] Ein Gemisch aus $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (10,9 mg; 0,0155 mmol) und CuI (4,0 mg; 0,0210 mmol) wurde zu einer Lösung von Stannan 69A (79,0 mg; ca. 0,1548 mmol) und entsprechend ausgewählten $(\text{R}_7)_p\text{A-Br}$ oder $(\text{R}_7)_p\text{A-I}$ (2–3 Moläquival.) (siehe z. B. Herstellungen 1–78 oder im Handel erhältliche Ausgangsstoffe) in THF (2,0 ml) hinzugefügt. (Eine Katalysator"vormischung" konnte aus $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ und CuI durch gemeinsames Mischen und Zerkleinern gemäß den angegebenen relativen Mengen zur mehrfachen Verwendung hergestellt werden.) Stickstoff wurde einige Minuten durch die Lösung hindurchperlen gelassen, und das Reaktionsgemisch wurde in ein Ölbad mit 70°C überführt. Nachdem Stannan 69A vollständig verbraucht war, wurde ein Kieselgelbrei aus dem Reaktionsgemisch hergestellt und dem üblichen Flash-Chromatographie-Protokoll unterzogen, wodurch die tricyclische Arylverbindung der vorstehenden Formel (In) erhalten wurde. Auch das Stille-Produkt war mit Amin 1H und Ph_3PO in unterschiedlichem Maße verunreinigt. Von dem verunreinigten Produkt wurde die Schutzgruppe entfernt, wie bei Beispiel 1, Stufe I, beschrieben, wodurch die Beispiele 69–87 als TFA-Salz erhalten wurden.

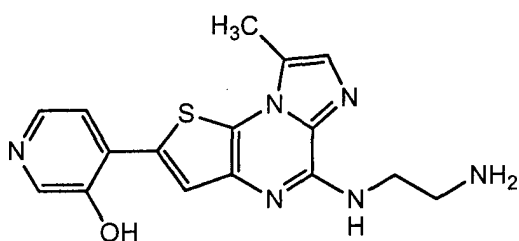
TABELLE 6

Bsp.	A-(R ₇) _p	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
69		355.19	
70		340.20	(TFA-Salz): 10.55 (s, 1H), 7.82 (br s, 3H), 7.79 (dd, J = 8.0, 1.6, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (br t, J = 5.5, 1H), 7.41 (d, J = 0.9, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 8.0, 1.0, 1H), 6.91 (m, 1H), 3.75 (app q, J = 5.8, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.75 (s, 3H).
71		338.22	
72		341.03	
73		440.20	

Bsp.	A-(R ₇) _p	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
74		354.0	
75		349.0	
76		355.20	
77		355.18	(TFA-Salz): 8.29 (dd, J = 7.3, 1.8, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 6.6, 1.7, 1H), ~7.82 (br s, 3H, überlappendes Signal), 7.61 (br t, J = 5.6, 1H), 7.41 (d, J = 0.9, 1H), 6.48 (app t, J = 6.9, 1H), 3.74 (app q, J = 5.9, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.77 (d, J = 0.6, 3H).
78		369.19	
79		313.9	(TFA-Salz): 8.22 (app t, J = 1.1, 1H), 7.81 (app t, J = 1.7, 1H), 7.79 (br s, 3H), 7.65 (br t, J = 5.7, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (d, J = 0.9, 1H), 6.98 (dd, J = 2.0, 0.8, 1H), 3.73 (app q, J = 5.9, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.72 (d, J = 0.9, 3H)
80		350.18	(TFA-Salz): 9.28 (d, J = 2.4, 1H), 8.97 (d, J = 1.8, 1H), 8.74 (app t, J = 2.1, 1H), 8.00 (s, 1H),

Bsp.	A-(R ₇) _p	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
			7.82 (br s, 3H), 7.76 (br t, J = 5.7, 1H), 7.46 (d, J = 0.9, 1H), 3.75 (app q, J = 5.9, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.76 (d, J = 0.6, 3H)
81		350.19	
82		362.9	(TFA-Salz): 7.81 (br s, 3H), 7.77 (br d, J = 7.6, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.51 (app t, J = 7.8, 1H), 7.44 (d, J = 0.9, 1H), 7.36 (br d, J = 7.6, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.75 (app q, J = 5.9, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.76 (s, 3H)
83		343.17	
84		343.14	
85		382.16	
86		340.13	
87		368.12	

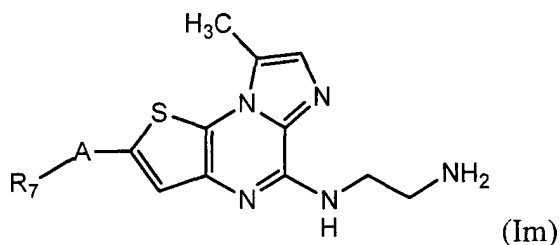
Beispiel 88



[0220] Beispiel 88 kann durch Zugabe von MeOH (2,0 ml) und NaOH (1 ml von 1,0 M/H₂O) zu der Boc-geschützten Vorstufe von Beispiel 73 (68 mg; 0,1260 mmol) und Rühren des heterogenen Reaktionsgemisches bei 75°C über 17 h hergestellt werden. Da das Entfernen der Schutzgruppe noch nicht vollständig war, wurden

MeOH (2,0 ml) und ein NaOH-Überschuss (244 mg; 610 mmol) zugesetzt und wurde das Erwärmen für weitere 3 h fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1,0 N HCl neutralisiert, und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (0–100% MeOH/EtOAc) unterzogen, wobei die Boc-geschützte Vorstufe von Beispiel 88 (ca. 30 mg, 54%) erhalten wurde. Das Entfernen der Schutzgruppe wurde durchgeführt, wie bei Beispiel 1, Stufe I, beschrieben, wodurch Beispiel 88 erhalten wurde. (ESI) m/z (M+H)⁺ = 341,11.

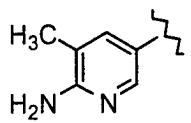
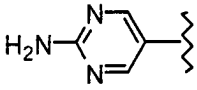
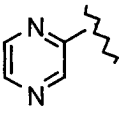
Beispiele 89–106

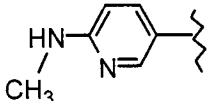
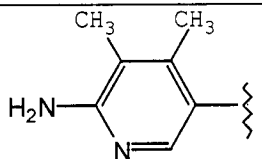
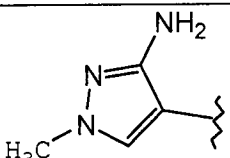
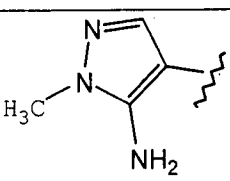
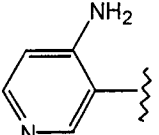
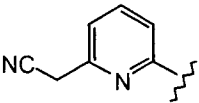
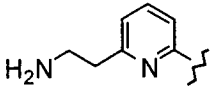
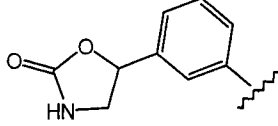
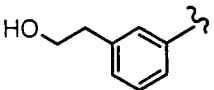


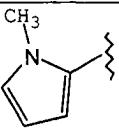
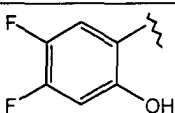
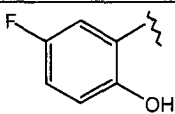
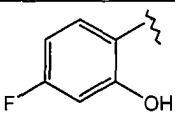
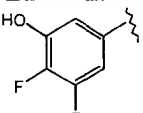
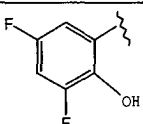
[0221] Zur Herstellung von Verbindungen mit der vorstehenden Formel (Im), wobei A-R₇ zusammen die in Tabelle 7 aufgeführten Werte haben, wurden die Verbindung 69A (82,2 mg; ca. 0,1611 mmol), der Kupplungspartner ((R₇)_pA-Br oder (R₇)_pA-I, 2–3 Moläquiv.) (siehe z. B. Herstellungen 1–78 oder im Handel erhältliche Ausgangsstoffe), PdCl₂(Ph₃P)₂ (0,0158 mmol), KF (19,4 mg; 0,3339 mmol) und DMF (2,0 ml) der Reihe nach in ein Fläschchen gegeben. Stickstoff wurde ca. 1 min durch das heterogene Reaktionsgemisch hindurchperlen gelassen, und es wurde ein Ölbad mit 90°C überführt und mindestens 6 h erhitzt. Als das Stannan 69A vollständig verbraucht war, wurde das DMF im Vakuum entfernt, und ein Kieselgelbrei wurde aus dem so erhaltenen Rohmaterial hergestellt und einer Flash-Chromatographie unterzogen, wodurch die gewünschte Verbindung erhalten wurde.

[0222] Von den Boc-geschützten Aminen wurde die Schutzgruppe entfernt, wie bei Beispiel 1, Stufe I, dargestellt, wobei das TFA-Salz erhalten wurde. Von der Boc-geschützten Vorstufe von Beispiel 100 wurde jedoch die Schutzgruppe nach dem vorstehend für die Beispiele 60–68 dargestellten Verfahren entfernt. Beispiel 101 wurde durch Wechseln des Stannans und der Halogenidgruppen an den Kupplungspartnern hergestellt. Bei den Beispielen 102–106 wurde ein acyliertes Phenol (z. B. P 10 oder ein Analogon davon) als Kupplungspartner verwendet und das so erhaltene Produkt wurde unter Verwendung eines bekannten Protokolls (K₂CO₃/MeOH/Wasser) deacyliert und die Boc-Schutzgruppe entfernt, wie bei Beispiel 59, Stufe B, wodurch die gewünschte Verbindung erhalten wurde.

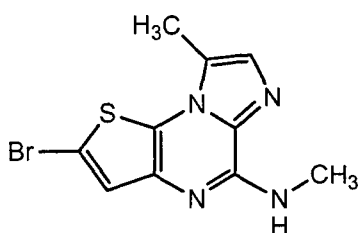
TABELLE 7

Bsp.	A-R ₇	(M+H) ⁺	¹ H NMR
89		354.10	
90		341.10	
91		326.11	(MeOH, $\delta = 3.31$ ppm; TFA-Salz): 9.17 (d, J = 1.5, 1H), 8.56 (dd, J = 2.4, 1.5, 1H), 8.45 (d, J = 2.4, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.45 (d, J = 0.9, 1H), 3.92 (t, J = 5.7, 2H), 3.33 (t, J = 5.8, 2H), 2.84 (d, J = 0.9, 3H).

Bsp.	A-R ₇	(M+H) ⁺	¹ H NMR
92		354.10	
93		368.20	
94		343.20	
95		343.16	
96		340.13	
97		364.13	
98		368.19	
99		409.18	
100		368.0	(TFA-Salz): 7.83 (br s, 3H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.43 (d, J = 0.6, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.6, 1H), 3.75 (app q, J = 5.8, 2H), 3.67 (t, J = 6.9, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.79 (t, J = 6.9, 2H), 2.76 (s, 3H).

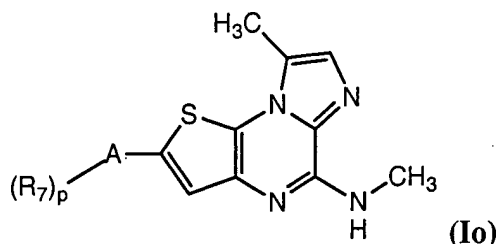
Bsp.	A-R ₇	(M+H) ⁺	¹ H NMR
101		327.0	(TFA-Salz): 7.84 (br s, 3H), 7.67 (br t, J = 5.8, 1H), 7.42 (d, J = 1.0, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (app t, J = 2.2, 1H), 6.36 (dd, J = 3.8, 1.7, 1H), 6.10 (dd, J = 3.7, 2.8, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (app q, J = 5.9, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.71 (d, J = 0.7, 3H).
102		375.9	
103		357.9	
104		357.9	
105		375.9	
106		375.9	

Beispiel 107



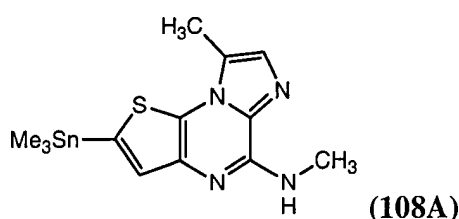
[0223] N-Bromsuccinimid (5,7055 g; 32,0552 mmol) wurde in Chargen, über 5 min, zu einer gekühlten (0°C) Lösung von Beispiel 5 (6,00 g; 27,4876 mmol) in Chloroform (250 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 8 h bei 0°C und weitere 16 h, während das Bad auf 10°C auftauen gelassen wurde, gerührt. Das Kühlbad wurde entfernt und 1 h später wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (100 ml, 3×) und Salzlösung gewaschen. Es wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie mit einer kurzen Säule (50–60% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Beispiel 107 als flockiger grauer Feststoff (6,56 g; 80,3%) erhalten wurde.

¹H NMR: 7.54 (br m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 2.96 (d, J = 4.8, 3H), 2.63 (s, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 297.10/299.10



[0224] Verbindungen mit der Formel (Io), wobei A-(R₇)_p zusammen die in nachstehender Tabelle 8 aufgeführten Werte haben, wurden gemäß den nachstehenden Stufen A und B hergestellt.

Stufe A:



[0225] Die Stannylierung von Beispiel 107 (4,064 g; 13,6752 mmol) wurde gemäß dem für Verbindung 69A beschriebenen Verfahren vorgenommen. Das Reaktionsgemisch war zunächst völlig heterogen, homogenisierte sich jedoch nach Erwärmen. Nach 40 min Erwärmen wurde das Gemisch auf RT abgekühlt und durch eine Celite-Einlage filtriert, und das Filtrat wurde im Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wurde mit Ether (ca. 100 ml) verrieben, und der aschgraue Feststoff wurde filtriert und mit reichlich Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet (3,2929 g von 108A wurden gewonnen). LC/MS- und ¹H-NMR-Analyse der Probe zeigten, dass sie geringe Verunreinigungen einschließlich Beispiel 5 enthält; gemäß LC/MS war das Verhältnis von Stannan 108A zu Beispiel 5 größer als 30.

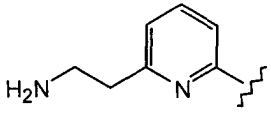
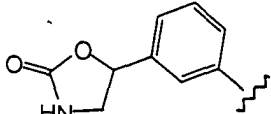
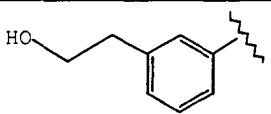
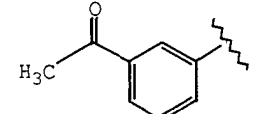
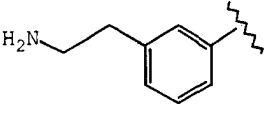
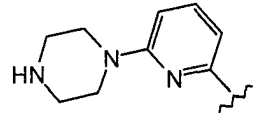
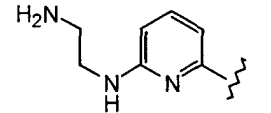
¹H NMR: 7.32 (überlappte Signale, 3H), 2.96 (d, J = 4.9, 3H), 2.69 (d, J = 0.9, 3H), 0.40 (s, 9H; 2 Satellitenpeaks beobachtet mit J = 57.3, 59.9). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 383.06.

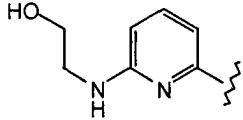
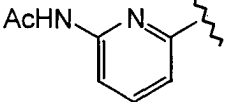
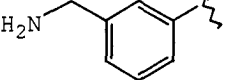
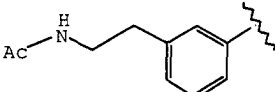
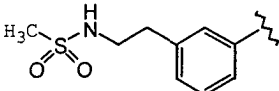
Stufe B:

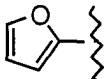
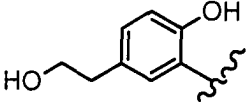
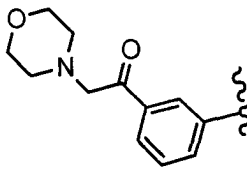
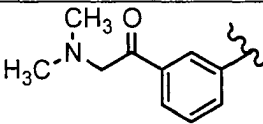
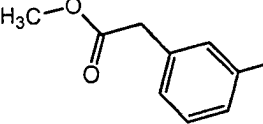
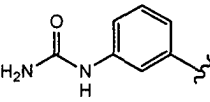
[0226] Verbindungen der Beispiele 108–126 wurden aus Stannan 108A nach dem vorstehend für die Beispiele 89–106 beschriebenen Kupplungsverfahren, unter Verwendung des gewünschten Kupplungspartners ((R₇)_pA-Br oder (R₇)_pA-I) (siehe z. B. Herstellungen 1–34 oder im Handel erhältliche Verbindungen), hergestellt. Das sich daraus ergebende Produkt wurde mit Flash-Chromatographie, Umkristallisieren und/oder präparativer HPLC gereinigt und wurde als freie Base oder TFA-Salz erhalten. Bei den Beispielen 109, 118 und 115 wurde die Schutzgruppe von der linken Aminoseitenkette (z. B. gebunden an die Pyridyl- oder Phenylringe) unter Standardbedingungen (TFA/CH₂Cl₂) entfernt. Bei Beispiel 122 wurde die Verbindung nach dem vorstehend für die Beispiele 102–106 beschriebenen Verfahren deacyliert.

TABELLE 8

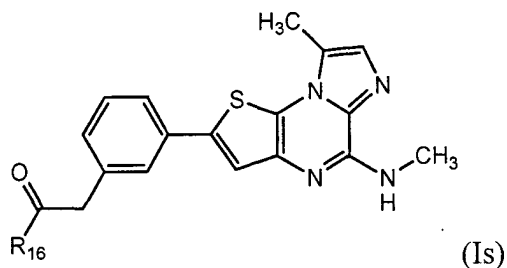
Bsp.	A-(R ₇) _p	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
108		335.16	

Bsp.	A-(R ₇) _p	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
109		339.21	
110		380.15	(TFA-Salz): 7.80 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.53 (app t, J = 7.8, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.7, 1H), 5.68 (app t, J = 8.1, 1H), 3.93 (app t, J = 8.7, 1H), 3.43 (app t, J = 8.3, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.75 (d, J = 0.6, 3H).
111		339.0	(Freie Base): 7.73 (s, 1H), 7.60-7.59 (m, 2H), 7.46 (br q, J = 4.8, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.21 (app d, J = 7.6, 1H), 4.68 (t, J = 5.2, 1H), 3.67 (m, 2H), 2.99 (d, J = 4.6, 3H), 2.79 (t, J = 7.0, 2H), 2.73 (d, J = 0.6, 3H).
112		337.0	
113		338.0	
114		380.22	
115		354.24	

Bsp.	A-(R ₇) _p	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
116		355.20	(TFA-Salz): 7.84 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 8.1, 7.5, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.0, 1H), 6.47 (d, J = 8.3, 1H), 3.61 (t, J = 6.1, 2H), 3.39 (t, J = 6.1, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.75 (d, J = 0.6, 3H).
117		353.16	
118		324.0	(TFA-Salz): 8.23 (br s, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.52 (app t, J = 7.8, 1H), 7.43 (d, J = 7.9, 1H), 7.41 (d, J = 0.9, 1H), 4.12 (q, J = 5.8, 2H), 3.00 (d, J = 3.4, 3H), 2.74 (d, J = 0.6, 3H).
119		380.23	(Freie Base): 7.95 (br t, J = 5.4, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (br d, J = 7.9, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.45 (br q, J = 4.4, 1H), 7.37 (app t, J = 7.6, 1H), 7.36 (d, J = 0.9, 1H), 7.19 (d, J = 7.7, 1H), 2.99 (d, J = 4.8, 3H), 2.77 (t, J = 7.4, 2H), 2.73 (d, J = 0.6, 3H), 1.80 (s, 3H).
120		416.17	(Freie Base): 7.78 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.63 (d m, J = 7.7, 1H), 7.47

Bsp.	A-(R ₇) _p	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
			(q, J = 4.7, 1H), 7.39 (app t, J = 7.6, 1H), 7.36 (d, J = 0.9, 1H), 7.24 (d, J = 7.6, 1H), 7.13 (t, J = 5.8, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.99 (d, J = 4.9, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.84 (t, J = 7.5, 2H), 2.74 (d, J = 0.6, 3H).
121		285.09	(TFA-Salz): 7.78 (d, J = 1.2, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.96 (d, J = 3.4, 1H), 6.66 (dd, J = 3.4, 1.9, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.71 (d, J = 0.9, 3H).
122		355.0	
123		422.24	
124		380.22	
125		367.16	(Freie Base): 7.75 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.48 (m, 1H, NH), 7.41 (app t, J = 7.8, 1H), 7.36 (d, J = 0.9, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.99 (d, J = 4.5, 3H), 2.73 (d, J = 0.7, 3H).
126		353.15	

Beispiele 127–129



[0227] Die Beispiele 127–129 mit der vorstehenden Formel (Is), wobei R_{16} OH (Bsp. 127); NH_2 (Bsp. 128) und Morpholinyl (Bsp. 129) ist, wurden jeweils aus Beispiel 125 wie folgt hergestellt:

Beispiel 127:

[0228] NaOH (200 μ l von 1,0 M/ H_2O) wurde zu einer Suspension von Beispiel 125 (33 mg; 0,090 mmol) in MeOH (2,0 ml) hinzugegeben und das Gemisch wurde bei 70°C für 2,5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit MeOH verdünnt und einer präparativen HPLC unterzogen, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 127 als gelber Feststoff (25 mg) erhalten wurde. (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 353,15.

Beispiel 128:

[0229] MeOH (5,0 ml) wurde in eine Parr-Bombe, die Beispiel 125 (40,7 mg; 0,1111 mmol) enthielt, gegeben und trockenes Ammoniakgas wurde 5 min hindurchperlen gelassen. Die Apparatur wurde verschlossen und 16,25 h auf 70°C erwärmt. Sie wurde auf RT abgekühlt und die Suspension filtriert und mit MeOH gewaschen. Der Feststoff wurde in DMF gelöst und einer präparativen HPLC unterzogen, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 128 als schmutzig weißer Feststoff (17,5 mg) erhalten wurde.

¹H NMR: 7.72 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.6, 1H), 7.63 (app br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.40 (app t, J = 7.6, 1H), 7.26 (d, J = 7.6, 1H), 6.94 (br s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.75 (d, J = 0.6, 3H). (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 352,15.

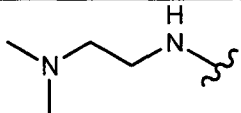
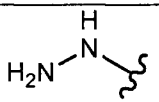
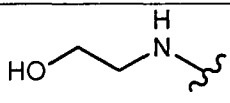
Beispiel 129:

[0230] Ein Gemisch aus Morpholin (2,0 ml) und Beispiel 125 (43,1 mg; 0,1176 mmol) wurde 46,5 h auf 120°C erhitzt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt und das so erhaltene Rohmaterial wurde durch eine SAX-Säule (vorgewaschen mit MeOH; Säule eluiert mit MeOH) zur Entfernung von Verunreinigung (z. B. Beispiel 127) hindurchgeleitet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und ein Kieselgelbrei wurde aus dem Rückstand hergestellt und einer Flash-Chromatographie (0–5% MeOH/EtOAc) unterzogen, wodurch Beispiel 129 als hellgelber halbfester Stoff (17,5 mg) erhalten wurde. (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 422,19.

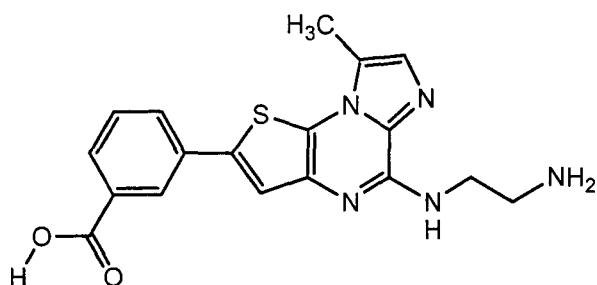
Beispiele 130–132

[0231] Die Beispiele 130–132 mit der vorstehenden Formel (Is) wurden aus Beispiel 125 und den entsprechenden Aminen gemäß dem für Beispiel 129 beschriebenen Verfahren hergestellt, mit einer geringfügigen Veränderung darin, dass das Reaktionsgemisch auf 110°C erhitzt wurde, bis der Ester vollständig verbraucht war. Bei den Beispielen 130 und 132 wurde die flüchtige Komponente im Vakuum entfernt und der Rohrückstand wurde über eine präparative HPLC gereinigt. Bei Beispiel 131, nachdem man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen gelassen hatte, wurde die Suspension filtriert und mit reichlich EtOAc und MeOH gewaschen.

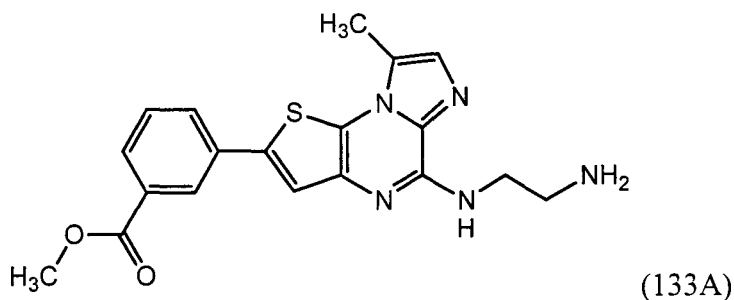
TABELLE 9

Bsp.	R ₁₆ in (Is)	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
130		423.34	
131		367.19	
132		396.32	

Beispiel 133



Stufe A:

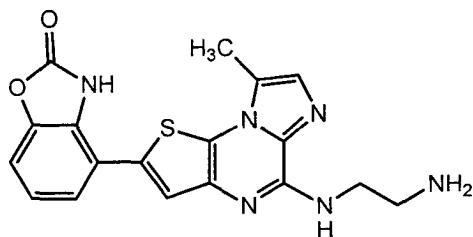


[0232] Das TFA-Salz von Verbindung 133A wurde nach dem gleichen Verfahren, das vorstehend für die Beispiele 69–87 beschrieben ist, erhalten.

Stufe B:

[0233] Verbindung 133A wurde mit MeOH (2,0 ml) und NaOH (0,20 ml von 1,0 M/H₂O; 0,20 mmol) versetzt und 95 min mit einem Ölbad (ca. 65°C) erwärmt. Es wurde auf RT abgekühlt, mit MeOH verdünnt und über eine präparative HPLC gereinigt. Das TFA-Salz von Beispiel 130 wurde als schmutzig weißer Feststoff (ca. 13 mg) erhalten. (ESI) m/z (M+H)⁺ = 368,21.

Beispiel 134



[0234] Eine Lösung von Stannan 69A (100 mg; 0,196 mmol) und Verbindung P13 (ca. 3 Moläquiv.) in Dioxan (3,0 ml) wurde mit Stickstoff entgast und mit $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (7,0 mg; 0,0061 mmol) und LiCl (30 mg; 0,708 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 100°C für 16 h gerührt, auf RT abgekühlt, mit EtOAc verdünnt und über Kieselgel eingeeengt. Der so erhaltene Kieselgelbrei wurde einer Flash-Chromatographie unterzogen, wodurch die Boc-geschützte Vorstufe von Beispiel 134 erhalten wurde. Von der Verbindung wurde die Schutzgruppe entfernt, wie bei den Beispielen 60–68 beschrieben.

$^1\text{H NMR}$: 11.95 (s, 1H), 7.83 (br s, 3H), 7.72 (br t, $J = 5.7$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 0.9$, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.9, 0.6$, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.9, 0.6$, 1H), 7.20 (app t, $J = 8.1$, 1H), 3.75 (app q, $J = 5.8$, 2H), 3.17 (app br s, 2H), 2.76 (s, 3H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 381.0.

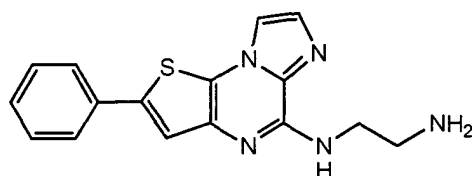
Beispiele 135–136

[0235] Zur Herstellung von Verbindungen mit der vorstehenden Formel (Im), wobei A-R₇ wie in Tabelle 10 sind, wurden Toluol/Aceton/Wasser (1:1:0,5; 4,5 ml) und K_2CO_3 zu einem Gemisch aus Bromid 59A (100 mg; 0,2346 mmol) und (A-R₇)B(OH)₂ (ca. 2,0 Moläquiv.) hinzugefügt. Nachdem einige Minuten Stickstoff durch das Zweiphasengemisch hindurchperlen gelassen wurde, wurde das Gemisch mit dem $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ -Komplex (2 mg; 0,002 mmol) versetzt und bis zum vollständigen Verbrauch des Bromids auf 70°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt, mit EtOAc verdünnt und mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Es wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei wurde aus dem Rohmaterial hergestellt und einem üblichen Flash-Chromatographie-Protokoll unterzogen, wobei sich Boc-geschützte Amine ergaben. Die Verbindungen wurden entschützt, wie bei den Beispielen 60–68 beschrieben, wodurch die Beispiele 135 und 136 als TFA-Salz erhalten wurden.

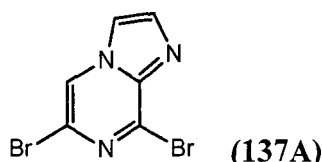
TABELLE 10

Bsp.	A-R ₇	(M+H) $^+$
135		313.0
136		328.0

Beispiel 137



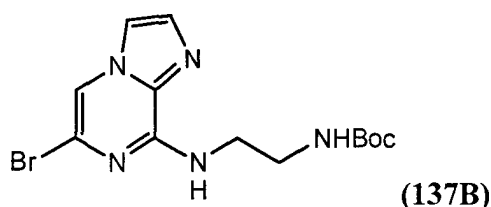
Stufe A:



[0236] Ethanol (10,0 ml) und Chloracetaldehyd (2,6953 g einer Lösung von 50 Gew.-% in Wasser; 17,17 mmol) wurden in ein Druckrohr, das 2-Amino-3,5-dibrompyrazin (2,015 g; 7,97 mmol) enthielt, gegeben. Das heterogene Reaktionsgemisch wurde bei 70°C gerührt. Das Reaktionsgemisch nahm ein homogenes Aussehen an, nachdem das Erwärmen einsetzte, und 3 h später begann Ausfällung aufzutreten. Nach insgesamt 22 h Erwärmen wurde das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit EtOH (ca. 10 ml) gewaschen und einem Hochvakuum ausgesetzt, wodurch verunreinigtes Imidazopyrazin 137A als aschgrauer Feststoff (1,699 g) erhalten wurde.

¹H NMR: 9.03 (s, 1H), 8.24 (d, J = 0.9, 1H), 7.91 (d, J = 1.2, 1H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 277.79.

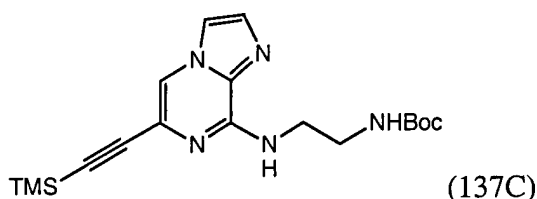
Stufe B:



[0237] Das verunreinigte Imidazopyrazin 137A wurde zu einer Lösung von tert-Butyl-N-(2-aminoethyl)carbammat (1,1232 g; 7,0104 mmol) in THF (10,0 ml) hinzugefügt. In weniger als einer Minute bildete das homogene Reaktionsgemisch einen Feststoffschmp. TEA (2,0 ml; 14,349 mmol) wurde zugesetzt und das Gemisch wurde bei RT für 3,75 h und bei 64°C für 4,5 h gerührt. Die Seite des Kolbens wurde mit THF (8,0 ml) gewaschen, und es wurde weitere 2 h erwärmt. Es wurde auf RT abgekühlt und der Niederschlag abfiltriert und mit EtOAc gewaschen. Ein Kieselgelbrei wurde aus dem Filtrat hergestellt und einer Flash-Chromatographie (40–50% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Bromid 137B als mattgelber Feststoff (1,495 g, von zwei Stufen vereinigte Ausbeute von 52,7%) erhalten wurde.

¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.26 ppm; 300 MHz): 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.1, 1H), 7.45 (d, J = 1.5, 1H), 6.69 (br s, 1H), 5.14 (br s, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 355.93/357.93.

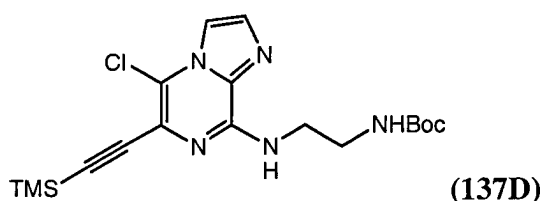
Stufe C:



[0238] Die Kupplung von Bromid 137B mit Trimethylsilylacetylen wurde gemäß Beispiel 1, Stufe F durchgeführt, wodurch Alkin 137C als schmutzig weißer Feststoff in einer Ausbeute von 80,4% erhalten wurde.

¹H NMR: 8.11 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.3, 1H), 7.60 (br t, J = 5.2, 1H), 7.53 (d, J = 1.2, 1H), 6.94 (br t, J = 5.2, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.24 (s, 9H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 374.16.

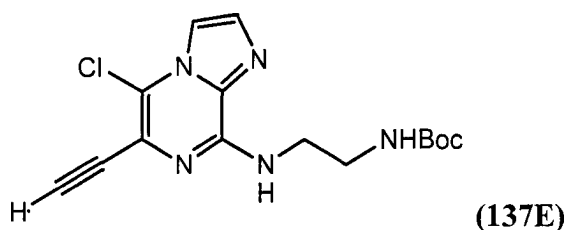
Stufe D:



[0239] Die Chlorierung von Verbindung 137C wurde gemäß Beispiel 1, Stufe G durchgeführt, wodurch Chlorid 137D als schmutzig weißer, dichter Feststoff in einer Ausbeute von 87,8% erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ = 7.26 ppm; 500 MHz); 7.67 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.27 (app br s, 1H), 4.99 (app br s, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.30 (s, 9H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 408.09.

Stufe E:



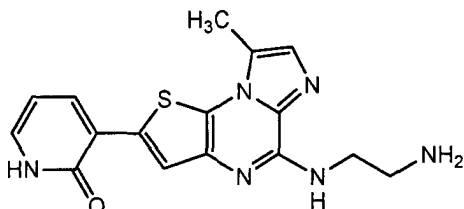
[0240] Beispiel 137D wurde desilyliert, wie in Beispiel 9 beschrieben, wodurch Chloralkin 137 E als schmutzig weißer Feststoff erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$: 8.00 (d, J = 1.2, 1H), 7.82 (br t, J = 5.7, 1H), 7.67 (d, J = 1.2, 1H), 6.93 (br t, J = 5.5, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.47 (app q, J = 6.1, 2H), 3.19 (app q, J = 6.1, 2H), 1.36 (s, 9H).

Stufe F: Beispiel 137

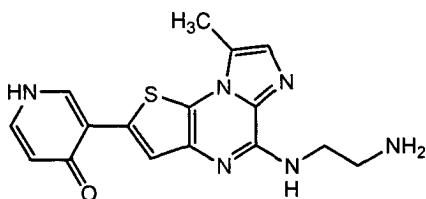
[0241] Chloralkin 137E wurde mit einem Iodbenzol gekuppelt und cyclisiert, wie vorstehend bei den Beispielen 17–27 beschrieben. Entfernen der Schutzgruppe, gefolgt von HCl-Salzbildung, liefen ebenso ab, wie bei Beispiel 9, Stufe D, beschrieben, wodurch Beispiel 137 als HCl-Salz erhalten wurde. $^1\text{H-NMR}$ des Salzes: 8.28 (d, J = 0.9, 1H), 7.78-7.70 (m, 8H), 7.48 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 3.75 (app q, J = 5.9, 2H), 3.14 (app t, J = 6.1, 2H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 310.31.

Beispiel 138



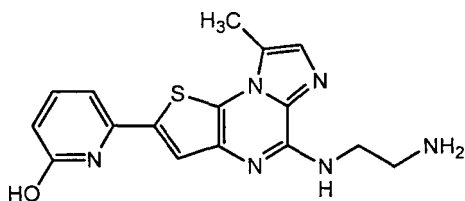
[0242] BBr_3 (1,5 ml; 1,0 M/ CH_2Cl_2) wurde zu einer gekühlten (0°C) Lösung der Boc-geschützten Vorstufe von Beispiel 51 (Methylether) (70 mg; 0,154 mmol) in CH_2Cl_2 (2,0 ml) hinzugegeben und 50 min gerührt. Das Bad wurde entfernt, und das heterogene Reaktionsgemisch wurde weitere 14 h gerührt und mit MeOH gequenchet. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde in MeOH/ H_2O gelöst und über eine präparative HPLC gereinigt, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 138 als hellgelber Feststoff (13,7 mg) erhalten wurde. (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 341,12.

Beispiel 139



[0243] Beispiel 139 wurde nach einem Verfahren, das dem bei den Beispielen 28–55 vorstehend beschriebenen ähnlich ist, ausgehend von P18, hergestellt. In diesem Fall erfolgte O-Demethylierung während des Cyclisierungsschrittes. (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 341,12.

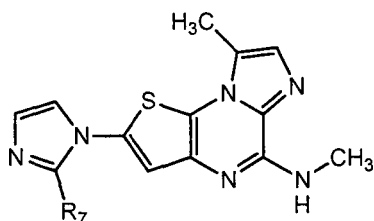
Beispiel 140



[0244] Ein Gemisch aus MeOH (3,0 ml) und 48%iger HBr (1,0 ml) wurde zu der Boc-geschützten Vorstufe von Beispiel 69 (115 mg; 0,2530 mmol) hinzugefügt. Das so erhaltene heterogene Gemisch wurde bei RT für 40 min gerührt. Wasser (1,0 ml) wurde zugesetzt und 20 min später wurde es in ein Ölbad mit 70°C überführt und 2,5 h erwärmt. Die LC/MS-Analyse zeigte, dass der Methylether nicht angegriffen wurde und nur die Boc-Gruppe abgespalten wurde. Das heterogene Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und die Suspension (ein HBr-Salz von Beispiel 69) wurde filtriert und mit MeOH gewaschen und im Vakuum getrocknet (schmutzig weißer Feststoff; 116,8 mg).

[0245] Trimethylsilylchlorid (150 µl; 1,1819 mmol) wurde zu einer Suspension des HBr-Salzes von Beispiel 69 und NaI (165,7 mg; 1,1435 mmol) in CH₃CN (4,0 ml) hinzugegeben. Das heterogene Gemisch wurde bei RT für 22 h gerührt. Weiteres NaI (142,1 mg; 0,9807 mmol) und Trimethylsilylchlorid (150 µl; 1,1819 mmol) wurden zugesetzt und das Gemisch wurde bei RT für 26 h und bei 70°C für 24 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit MeOH (4,0 ml) gequench und 10 min auf 70°C erwärmt. Es wurde auf RT abgekühlt und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt. Das Rohmaterial wurde in DMF gelöst und über eine präparative HPLC gereinigt, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 140 als gelber Feststoff (39 mg) erhalten wurde. (ESI) m/z (M+H)⁺ = 341,12.

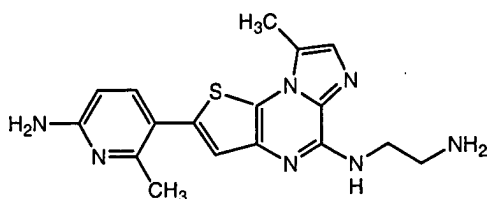
Beispiele 141–142



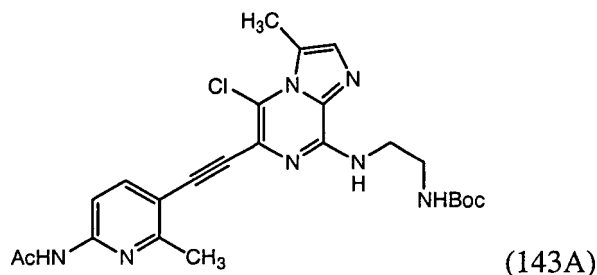
[0246] Zur Herstellung von Beispiel 141, wobei R₇ = Wasserstoff, wurden CuI (51,2 mg; 0,2689 mmol), Imidazol (1,067 g; 15,69 mmol) und Beispiel 107 (51,9 mg; 0,1746 mmol) in einem Fläschchen gemischt und 63 h auf 120°C erhitzt. Die LC/MS-Analyse des Rohgemisches zeigte, dass es Beispiel 141 und das debromierte Produkt, d. h. Beispiel 5, in einem Verhältnis von 3:2 enthält. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt, in MeOH gelöst und über eine präparative HPLC gereinigt. Das TFA-Salz von Beispiel 141 wurde als gelber dichter Schaum mit einer geringen Menge einer nicht identifizierten Verunreinigung erhalten (26,9 mg). ¹H NMR: 9.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.76 (überlappende Signale, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.42 (d, J = 0.9, 1H), 2.99 (d, J = 2.4, 3H), 2.70 (d, J = 0.9, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 285.16.

[0247] Beispiel 142, wobei R₇ = Methyl, wurde als freie Base nach dem gleichen Verfahren wie bei Beispiel 141, beginnend mit 2-Methylimidazol anstelle von Imidazol, hergestellt. (ESI) m/z (M+H)⁺ = 299,12.

Beispiel 143

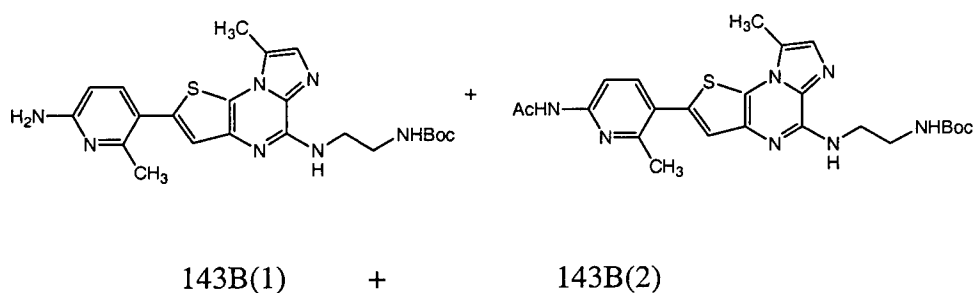


Stufe A:



[0248] Aminopyridin P15 wurde mit Beispiel 9A gemäß dem bei den Beispielen 28–55 beschriebenen Verfahren gekuppelt, wodurch sich 143A ergab.

Stufe B:

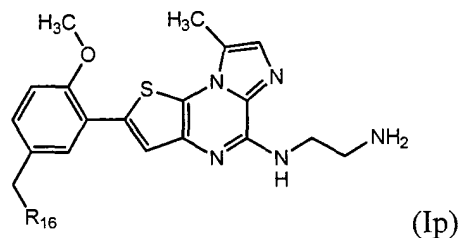


[0249] Verbindung 143A wurde gemäß dem bei den Beispielen 28–55 beschriebenen Verfahren cyclisiert, wodurch ein Gemisch aus 143B(1) und 143B(2) mit einem HPLC-Verhältnis von ca. 1:5 gebildet wurde (20 mg).

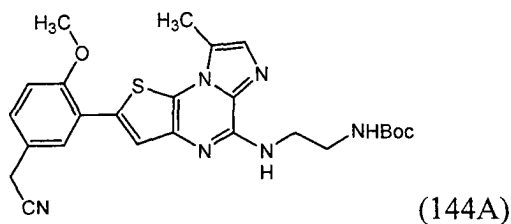
Stufe C:

[0250] Hydrazin (2,0 ml) wurde zu dem Gemisch von Stufe B hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde bei 100°C für 2 h gerührt. Nachdem man es auf RT abkühlen gelassen hatte, wurde das Hydrazin im Vakuum entfernt, wobei die Rohverbindung 143B(1) erhalten wurde. Die Boc-Gruppe von 143B(1) wurde nach Beispiel 1, Stufe I, abgespalten, wodurch Beispiel 143 als TFA-Salz erhalten wurde. (ESI) m/z (M+H)⁺ = 354,26.

Beispiele 144–146



Stufe A:



[0251] Verbindung 144A wurde durch Kupplung von 3-Brom-4-methoxyphenylacetonitril mit Verbindung 69A gemäß dem bei den Beispielen 89–106 beschriebenen Verfahren hergestellt.

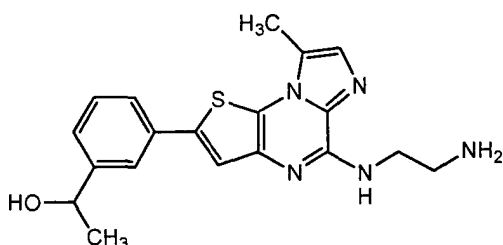
Stufe B: Beispiele 144–146

[0252] BBr_3 (380 μl von 1,0 M/ CH_2Cl_2) wurde zu einer gekühlten (-30°C) Lösung von Verbindung 144A (61,7 mg) in CH_2Cl_2 (2,0 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h gerührt, während das Bad auf 0°C auftauen gelassen wurde. Es wurde mit MeOH gequenchet, das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde über eine präparative HPLC gereinigt. Drei Verbindungen mit der vorstehenden Formel (Ip), wobei R₁₆ die in Tabelle 11 aufgeführten Werte hat, wurden als TFA-Salze isoliert: Beispiel 144 (18,7 mg), Beispiel 145 (6,2 mg) und Beispiel 146 (4,2 mg).

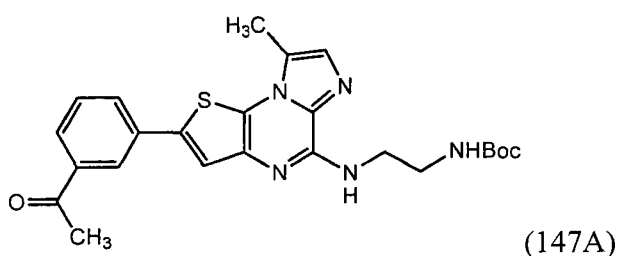
TABELLE 11

Bsp.	R ₁₆	(M+H) ⁺
144	-CN	393.0
145	-C(=O)NH ₂	411.0
146	-CO ₂ Me	426.0

Beispiel 147



Stufe A:



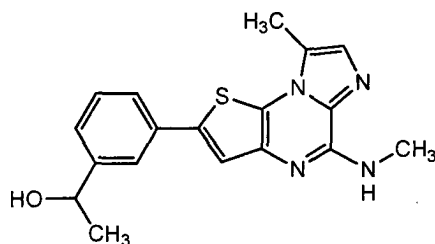
[0253] Verbindung 147A wurde nach dem Verfahren der Beispiele 89–106 unter Verwendung von 3-Iodacetophenon als Halogenidkupplungskomponente hergestellt.

Stufe B:

[0254] Verbindung 147A (51,1 mg; 0,11 mmol) wurde in EtOH (8,0 ml) gelöst und mit NaBH₄ (7,0 mg; 0,185 mmol) versetzt, und das Reaktionsgemisch wurde bei RT für 2 h gerührt. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt war, wurde der Rückstand in EtOAc gelöst und mit ges. NH₄Cl-Lösung und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingedampft, wodurch die Boc-geschützte Vorstufe von Beispiel 147 als gelber Feststoff (46 mg) erhalten wurde. Von der Verbindung wurde nach dem Verfahren bei Beispiel 59 die Schutzgruppe entfernt, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 147 erhalten wurde.

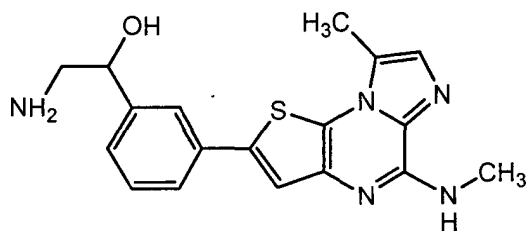
¹H-NMR: 7.86 (br s, 3H), 7.69-7.64 (m, 3H), 7.43-7.39 (m, 3H), 7.33 (br d, J = 7.3, 1H), 4.79 (q, J = 6.3, 1H), 3.75 (app q, J = 5.5, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.5, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 368.1.

Beispiel 148



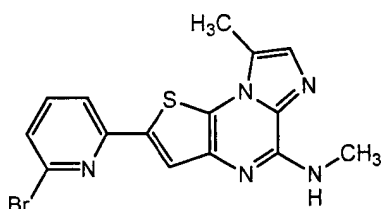
[0255] Die gleichen Kupplungs- und Reduktionsverfahren, wie bei Beispiel 147 beschrieben, wurden auf Beispiel 108A angewandt, wodurch Beispiel 148 als freie Base hergestellt wurde. (ESI) m/z (M+H)⁺ = 339,0.

Beispiel 149

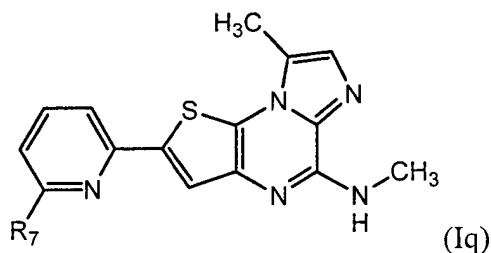


THF/H₂O (3,0 ml eines 3:1-Gemisches) und LiOH (31,5 mg) wurden zu Beispiel 110 (44 mg; 0,1451 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 7,5 h auf 70°C erwärmt, weiteres LiOH (54 mg) wurde zugesetzt, dann 14,25 h später wurde Wasser (0,5 ml) zugegeben, und 8,45 h danach wurde THF (2,0 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 53 h erwärmt und auf RT abkühlen gelassen. Es wurde mit MeOH verdünnt, mit TFA schwach angesäuert und auf eine mit MeOH vorgewaschene SCX-Säule aufgegeben. Die Säule wurde mit MeOH gewaschen und die Verbindung mit 2,0 M NH₃/MeOH eluiert. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in MeOH gelöst und über eine präparative HPLC gereinigt, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 149 als schmutzig weißer Schaum erhalten wurde. Umkristallisieren aus MeOH lieferte einen schmutzig weißen Feststoff (ca. 5,5 mg). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 354,13.

Beispiel 150



[0256] 2,6-Dibrompyridin wurde mit Stannan 108A gemäß dem bei den Beispielen 69–87 beschriebenen Verfahren gekuppelt, wodurch Beispiel 150 zusammen mit geringen Verunreinigungen erhalten wurde.

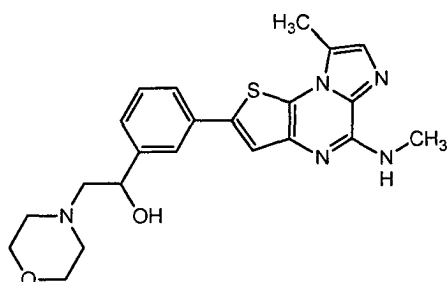


[0257] Ein Gemisch aus Beispiel 150 (25,3 mg; ca. 0,0676 mmol) und einem geeigneten R_7 -H-Amin (d. h. N,N-Dimethylethylendiamin (504,6 mg; 5,718 mmol) bei Beispiel 151) wurde 6,5 h auf 110°C und 37 h auf 120°C erhitzt. Es wurde auf RT abkühlen gelassen, mit MeOH verdünnt und über eine präparative HPLC gereinigt, wodurch das TFA-Salz des Pyridins der vorstehenden Formel (Iq), wobei R_7 , wie in Tabelle 12, je nach dem ausgewählten Amin, ist, erhalten wurde. Das Salz wurde gemäß dem bei Beispiel 5 beschriebenen Verfahren in die freie Base überführt, wodurch das gewünschte Pyridin als gelber Schaum (z. B. 10,5 mg bei Beispiel 151) erhalten wurde.

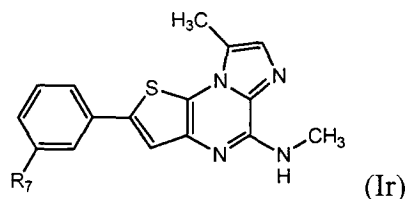
TABELLE 12

Bsp.	R_7	$(M+H)^+$
151	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2$	382.16
152		408.20
153		381.19
154		395.22

Beispiel 155



[0258] NaBH_4 (14,2 mg; 0,375 mmol) wurde zu einer gekühlten (0°C) Suspension von Beispiel 123 (42 mg; 0,100 mmol) in MeOH (3,0 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2,15 h bei 0°C und 2 h bei RT gerührt. NaBH_4 (14,3 mg; 0,3780 mmol) wurde zugesetzt und 22,5 h weiter gerührt. Die Reaktion wurde mit Aceton (1,0 ml) gequench und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (0–10% MeOH/EtOAc) unterzogen, wodurch Beispiel 155 erhalten wurde. Der Alkohol wurde über eine präparative HPLC weiter gereinigt, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 155 als schmutzig weißer Feststoff (35 mg) erhalten wurde. (ESI) m/z $(M+H)^+ = 424,31$.

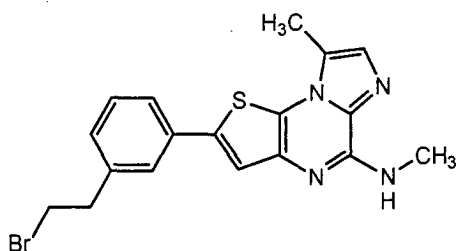


Verbindungen mit der Formel (Ir), wobei R₇ die in Tabelle 13 aufgeführten Werte hat, wurden nach dem gleichen Verfahren wie bei Beispiel 155 hergestellt, beginnend mit dem entsprechenden Keton, das hergestellt wurde, wie vorstehend bei den Beispielen 108–126 beschrieben (z. B. wurde Beispiel 124 zur Herstellung von Beispiel 157 verwendet).

TABELLE 13

Bsp.	R ₇	(M+H) ⁺	¹ H NMR
156		405.24	(TFA-Salz): 14.29 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.74 (app t, J = 1.7, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.68 (app t, J = 1.5, 1H), 7.48 (app t, J = 7.7, 1H), 7.41 (d, J = 0.9, 1H), 7.38 (d, J = 7.7, 1H), 6.11 (br s, 1H), 5.05 (dd, J = 8.4, 3.2, 1H), 4.51 (dd, J = 13.8, 3.4, 1H), 4.35 (dd, J = 13.9, 8.4, 1H), 3.00 (d, J = 3.7, 3H), 2.75 (d, J = 0.9, 3H).
157		382.22	

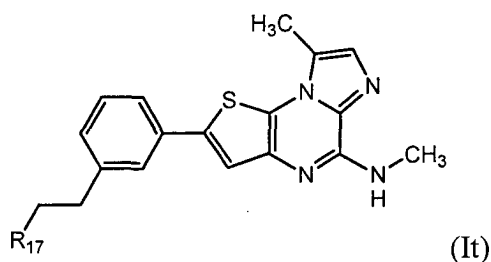
Beispiel 158



[0259] Stannan 108A (80,8 mg; 0,2120 mmol), Dibromid P26 (132,8 mg; ca. 0,4869 mmol), PdCl₂(Ph₃P)₂ (13,0 mg; 0,0185 mmol), KF (27,5 mg; 0,4733 mmol) und DMF (2,6 ml) wurden der Reihe nach in ein Fläschchen gegeben. Stickstoff wurde ca. 1 min durch das heterogene Gemisch hindurchperlen gelassen; es wurde 4,5 h auf 90°C erhitzt und auf RT abkühlen gelassen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und ein

Kieselgelbrei wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (50–60% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch das verunreinigte Beispiel 158 (33 mg) erhalten wurde.

Beispiele 159–173

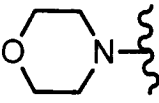
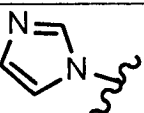
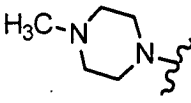
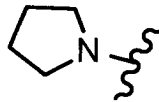
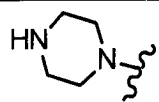
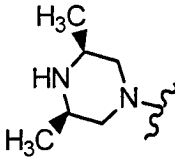


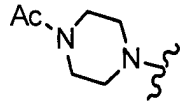
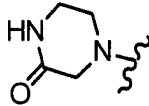
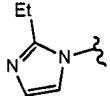
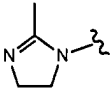
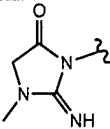
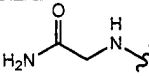
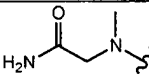
[0260] Zur Herstellung von Verbindungen mit der Formel (It), wobei R_{17} die in Tabelle 14 aufgeführten Werte hat, wurden ein geeigneter Heterocyclus oder ein geeignetes Amin (d. h. Morpholin bei Beispiel 159 (150 μ l; 1,720 mmol)) und K_2CO_3 (13,1 mg; 0,0948 mmol) in ein Fläschchen, das das verunreinigte Beispiel 158 (< 33 mg) enthielt, gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 90°C für 2,75 h gerührt, auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst und über eine präparative HPLC gereinigt, wodurch das TFA-Salz der gewünschten Verbindung erhalten wurde. Das TFA-Salz wurde folgendermaßen in die freie Base überführt:

Das von der präparativen HPLC erhaltene Material wurde in MeOH gelöst und auf eine mit MeOH vorgewaschene SCX-Säule aufgegeben. Die Säule wurde mit Methanol gewaschen und anschließend wurde die Verbindung mit 2,0 M $NH_3/MeOH$ aus der Säule eluiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wodurch die Form der freien Base der gewünschten Verbindung erhalten wurde.

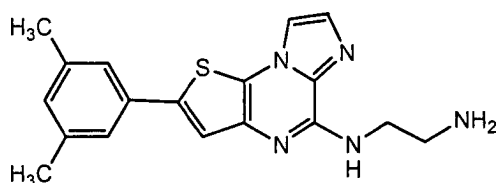
[0261] Bei den Beispielen 172 und 173 wurden die entsprechenden Ausgangsstoffe, welche als HCl-Salze verfügbar waren, durch Anwendung der vorstehenden SCX-Verfahrensweise in die freie Base überführt, bevor sie dem Alkylierungsschritt unterzogen wurden.

TABELLE 14

Bsp.	R ₁₇	(M+H) ⁺	¹ H NMR
159		408.18	
160		389.20	
161		421.27	
162		392.24	
163		407.25	
164		435.31	

Bsp.	R ₁₇	(M+H) ⁺	¹ H NMR
165		449.27	
166		421.21	(Freie Base): 7.76 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.47 (q, J = 4.7, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.7, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.99 (d, J = 4.9, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.73 (d, J = 0.6, 3H), 2.67-2.64 (m, 4H).
167	-N(CH ₃) ₂	366.27	
168	-NH(CH ₂) ₂ OH	382.23	
169		417.16	
170		405.13	
171		434.09	
172		395.18	
173		409.18	

Beispiel 174



[0262] Das HCl-Salz von Beispiel 174 wurde hergestellt, wie bei Beispiel 137 beschrieben, unter Verwendung von 5-Iod-m-xyloI anstelle von Iodbenzol.

¹H-NMR: 8.24 (d, J = 0.9, 1H), 7.82 (br s, 3H), 7.77 (br t, J = 5.7, 1H), 7.70 (d, J = 1.2, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 3.76 (app q, J = 5.9, 2H), 3.15 (app t, J = 6.1, 2H), 2.34 (s, 6H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 338.21.

[0263] Me_3Al (350 μl von 2,0 M/Hexan) wurde zu einer Halblösung des entsprechenden Piperazins (0,7151 mmol) in THF (2,0 ml) hinzugefügt und die sich daraus ergebende Lösung wurde 15 min gerührt. Beispiel 125 (42,3 mg; 0,1154 mmol) wurde in einer Charge zugesetzt und das heterogene Gemisch wurde 14,25 h auf 70°C erwärmt. Es wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und mit MeOH gequenchet. Nachdem die flüchtige Komponente im Vakuum entfernt war, wurde der Rückstand mit feuchtem DMF versetzt, der Niederschlag abfiltriert, und das Filtrat wurde einer präparativen HPLC unterzogen. Der so erhaltene Stoff wurde gemäß dem für die Beispiele 155–164 beschriebenen Verfahren in die freie Base überführt.

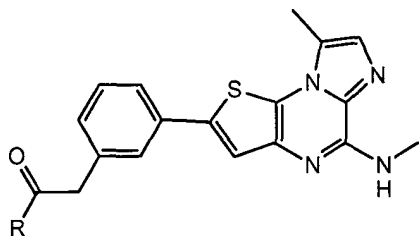
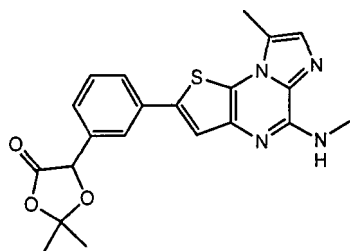


TABELLE 15

Bsp.	R	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
175		421.14	
176		435.23	

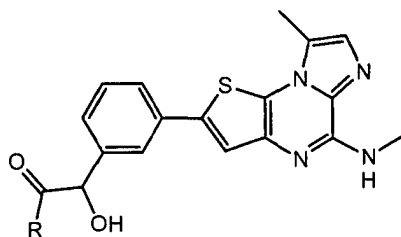
Beispiel 177



[0264] LiCl (30,8 mg; 0,7266 mmol) und $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (9,1 mg; 0,0079 mmol) wurden der Reihe nach in ein Gemisch aus Stannan 108A (80,6 mg; 0,2115 mmol) und Triflat P35 (149,6 mg; 0,4397 mmol) in Dioxan (3,0 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mit N_2 gespült und 4,5 h auf 90°C erhitzt. Nachdem man es auf Raumtemperatur abkühlen gelassen hatte, wurde die flüchtige Komponente im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (60–75% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Beispiel 177 (86,5 mg) als schmutzig weißer Feststoff, der Verunreinigungen von Beispiel 5 und Ph_3PO enthielt, erhalten wurde. Die Probe wurde aus EtOAc umkristallisiert, wobei das reine Beispiel 177 als mattgelber Feststoff (32,1 mg) erhalten wurde.

¹H NMR: 7.83 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.53 (app t, J = 7.8, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.40 (app d, J = 7.7, 1H), 7.37 (d, J = 1.0, 1H), 5.84 (s, 1H), 2.99 (d, J = 4.7, 3H), 2.74 (d, J = 0.6, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.69 (s, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 409.12.

Beispiele 178–182



[0265] Die Beispiele 178–182 mit der vorstehenden Formel, wobei R OH (Bsp. 178), NH₂ (Bsp. 179), N-Methylpyrrolidinyl (Bsp. 180), Morpholinyl (Bsp. 181), OMe (Bsp. 182) ist, wurden jeweils aus Beispiel 177 folgendermaßen hergestellt:

Beispiel 178:

[0266] Die aus dem Umkristallisieren von Beispiel 177 gewonnene Mutterlauge wurde im Rotationsverdampfer eingengt, und das so erhaltene Rohmaterial wurde mit MeOH (4,0 ml) und NaOH (260 µl von 1,0 M/H₂O; 0,260 mmol) versetzt und 5 h auf 70°C erwärmt. Nachdem man auf Raumtemperatur abkühlen gelassen hatte, wurde die flüchtige Komponente im Vakuum entfernt und das Rohmaterial wurde mit präparativer HPLC, gefolgt von Umkristallisieren (MeOH) gereinigt, wodurch Beispiel 178 in Form der freien Base als schmutzig weißer Feststoff (6 mg) erhalten wurde. (ESI) m/z (M+H)⁺ = 369,19.

Beispiel 179:

[0267] Wasserfreies NH₃ wurde 7 min durch ein Gemisch aus MeOH (8,0 ml) und Beispiel 177 (51,6 mg; 0,1264 mmol) in einer Parr-Bombe hindurchperlen gelassen. Die Apparatur wurde verschlossen und 27 h auf 70°C erwärmt. Es wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, und die Suspension wurde filtriert und mit MeOH gewaschen, wodurch Beispiel 179 als schmutzig weißer Feststoff (27,6 mg) erhalten wurde. (ESI) m/z (M+H)⁺ = 368,22.

Beispiel 180:

[0268] Ein Gemisch aus N-Methylpiperazin (1,0 ml) und Beispiel 177 (40,2 mg; 0,0985 mmol) wurde 4,25 h auf 70°C erwärmt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und das Rohmaterial wurde einer präparativen HPLC unterzogen, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 180 erhalten wurde. Das Salz wurde gemäß dem für die Beispiele 159–173 beschriebenen Verfahren in die freie Base überführt, wodurch Beispiel 180 als schmutzig weißer Schaum (24,7 mg) erhalten wurde. (ESI) m/z (M+H)⁺ = 451,23.

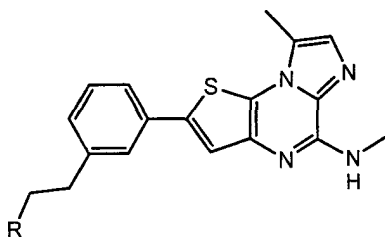
Beispiel 181:

[0269] Ein Gemisch aus Morpholin (1,0 ml) und Beispiel 177 (43,7 mg; 0,1071 mmol) wurde 2 h auf 70°C erwärmt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt und das so erhaltene Rohmaterial wurde einer präparativen HPLC unterzogen, wodurch Beispiel 181 als hellgelber Feststoff (15,8 mg) erhalten wurde. Interessanterweise lag der aus der Reinigung mit präparativer HPLC erhaltene Stoff in Form der freien Base vor, bestätigt durch ¹⁹F-NMR. (ESI) m/z (M+H)⁺ = 438,10.

Beispiel 182:

[0270] MeOH (5,0 ml) wurde in ein Gemisch aus K₂CO₃ (9,3 mg; 0,0673 mmol) und Beispiel 177 (47 mg; 0,1152 mmol) gegeben, und das heterogene Reaktionsgemisch wurde 2 h kräftig gerührt. Ein Kieselgelbrei wurde direkt aus dem Reaktionsgemisch hergestellt und einer Flash-Chromatographie (0–5% MeOH/EtOAc) unterzogen, wodurch Beispiel 182 als schmutzig weißer Feststoff (13,0 mg) erhalten wurde. (ESI) m/z (M+H)⁺ = 383,17.

Beispiele 183–190



[0271] Die Beispiele 183–190 mit der vorstehenden Formel, wobei R in Tabelle 16 dargestellt ist, wurden aus Beispiel 113 in Form der freien Base folgendermaßen hergestellt:

Beispiel 183:

[0272] Et₃N (40 µl; 0,287 mmol) und Me₂NSO₂Cl (30 µl; 0,2793 mmol) wurden in eine Suspension von Beispiel 113 (43,7 mg; 0,1296 mmol) in THF (2,0 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h gerührt, weiteres Me₂NSO₂Cl (50 µl; 0,466 mmol) wurde zugesetzt und es wurde 24 h gerührt. MeOH (2,5 ml) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde kurz unter Rückfluss erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde einer Reinigung mit präparativer HPLC unterzogen, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 183 als weißer Feststoff (42,7 mg) erhalten wurde.

Beispiel 184:

[0273] MeOH (2,0 ml) wurde in ein Gemisch aus Beispiel 113 (30,5 mg; 0,090 mmol) und Kaliumcyanat (118,7 mg; 1,4633 mmol) gegeben. Zwei Pipettentropfen Essigsäure wurden zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde 1,75 h kräftig gerührt. Es wurde anschließend mit DMF verdünnt, filtriert und einer präparativen HPLC unterzogen, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 184 als schmutzig weißer Feststoff (20,5 mg) erhalten wurde.

Beispiel 185:

[0274] K₂CO₃ (10,1 mg; 0,073 mmol), DMF (2,0 ml) und Bromacetamid (15,4 mg; 0,1116 mmol) wurden der Reihe nach in einen Kolben gegeben, der Beispiel 113 (31,0 mg; 0,0919 mmol) enthielt, und das Reaktionsgemisch wurde 3,75 h auf 60°C erwärmt. Eine zweite Charge Bromacetamid (10,4 mg; 0,0754 mmol) wurde zugesetzt und 5 h später wurde eine dritte Charge Bromacetamid (8,6 mg) hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde weitere 12 h erwärmt. Es wurde mit MeOH verdünnt, filtriert und einer präparativen HPLC unterzogen, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 185 als schmutzig weißer Feststoff (37,9 mg) erhalten wurde.

Beispiel 186:

[0275] Et₃N (30 µl; 0,215 mmol) und 1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonylchlorid (20,9 mg; 0,1157 mmol) wurden in eine THF-Suspension von Beispiel 113 (31,5 mg; 0,0934 mmol) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 5,75 h kräftig gerührt. Weiteres Sulfonylchlorid (4,4 mg; 0,2044 mmol) wurde zugesetzt und 65 min weiter gerührt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde einer präparativen HPLC unterzogen, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 186 als schmutzig weißer Feststoff (35,5 mg) erhalten wurde.

Beispiel 187:

[0276] Ein Gemisch aus Beispiel 113 (30,4 mg; 0,0901 mmol) und H₂NSO₂NH₂ (38,5 mg; 0,4006 mmol) in Dioxan (2,0 ml) wurde etwa 19 h auf 90°C erhitzt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde einer präparativen HPLC unterzogen, wodurch Beispiel 187 als schmutzig weißer Feststoff (23,4 mg) erhalten wurde.

Beispiel 188:

[0277] Et₃N (30 µl; 0,215 mmol) wurde zu einer Halbsuspension von Beispiel 113 (30,7 mg; 0,091 mmol) in THF (2,0 ml) gegeben, und das Gemisch wurde gekühlt (Eiswasser) und mit MeSO₂CH₂SO₂Cl (24,5 mg; 0,127 mmol) versetzt. Das Kühlbad wurde 1 h später entfernt und 4,75 h wurde weiter gerührt. Weiteres Sulfonylchlorid (54,9 mg; 0,285 mmol) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 25,5 h gerührt. MeOH wurde zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehen gelassen. Die gesamte flüchtige Komponente

wurde im Vakuum entfernt und Rohmaterial wurde einer präparativen HPLC unterzogen, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 188 erhalten wurde. Das Salz wurde gemäß dem für die Beispiele 159–173 beschriebenen Verfahren in die freie Base überführt, wodurch ein schmutzig weißer Feststoff (4,6 mg) erhalten wurde.

Beispiel 189:

[0278] Methylisocyanat (15 μ l; 0,240 mmol) wurde in eine Suspension von Beispiel 113 (29,1 mg; 0,0863 mmol) in MeOH (2,0 ml) gegeben. Es gab eine kurze Auflösung, gefolgt von der Bildung einer zähen Suspension. Nach 40 min Rühren wurde die Suspension filtriert und mit MeOH gewaschen, wodurch Beispiel 189 als schmutzig weißer Feststoff (24,1 mg) erhalten wurde.

Beispiel 190:

[0279] Isopropylisocyanat (40 μ l; 0,407 mmol) wurde in eine Suspension von Beispiel 113 (39,0 mg; 0,1156 mmol) in MeOH (3,0 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde etwa 30 min gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit MeOH gewaschen. Der Feststoff wurde einer Reinigung mit präparativer HPLC unterzogen, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 190 als schmutzig weißer Feststoff (32,7 mg) erhalten wurde.

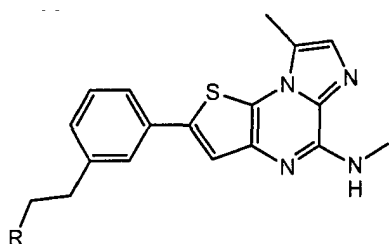
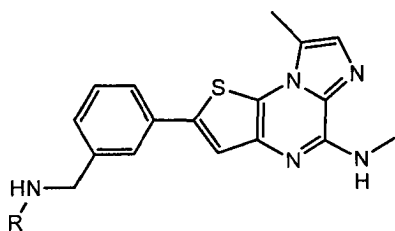


TABELLE 16

Bsp.	R	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
183		445.08	
184		381.14	
185		452.13	
186		482.06	
187		417.08	
188		494.02	
189		395.18	
190		423.1	

Beispiele 191–196



[0280] Die Beispiele 191–196 mit der vorstehenden Formel, wobei R in Tabelle 17 dargestellt ist, wurden aus Beispiel 118 in Form der freien Base folgendermaßen hergestellt:

Beispiele 191–192:

[0281] Die Beispiele 191 und 191 wurden aus Beispiel 118 gemäß dem für die Synthese von 184 bzw. 187 beschriebenen Verfahren hergestellt.

Beispiel 193:

[0282] Essigsäureanhydrid (11,4 mg; 0,112 mmol) und Triethylamin (14,4 mg; 0,142 mmol) wurden in ein Gemisch aus Beispiel 118 (25 mg; 0,077 mmol) und THF (25 ml) gegeben. Das Gemisch wurde bei 25°C für 16 h gerührt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit präparativer HPLC gereinigt, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 193 als gelber Feststoff (24,4 mg) erhalten wurde.

Beispiel 194:

[0283] Methansulfonylchlorid (2 ml von 0,0458 M/THF; 0,0916 mmol) und Triethylamin (6 mg; 0,06 mmol) wurden zu Beispiel 118 hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25°C für 53,5 h gerührt. Die gesamte flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde mit präparativer HPLC gereinigt, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 194 als gelber Feststoff (10,1 mg) erhalten wurde.

Beispiele 195–196:

[0284] Ein Gemisch aus Beispiel 118 (25 mg; 0,077 mmol) und Oxalsäureethylester (90,5 mg; 0,773 mmol) in Methanol (10 ml) wurde 17 h unter Rückfluss erhitzt. Die gesamte flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde mit präparativer HPLC gereinigt, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 195 (16,4 mg, gelber Feststoff) und das TFA-Salz von Beispiel 196 (5,9 mg, gelber Feststoff) erhalten wurden.

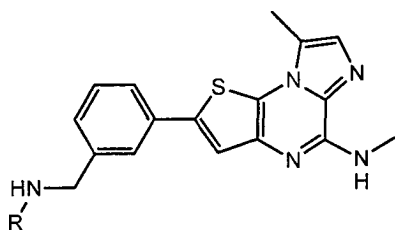
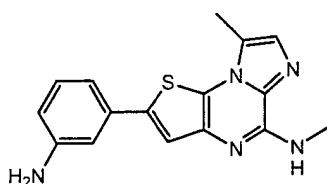


TABELLE 17

Bsp.	R	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
191		367.07	(TFA-Salz): 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.9, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.41 (app t, J = 7.8, 1H), 7.26 (d, J = 7.6, 1H), 6.51 (br m, 1H), 4.24 (br d, J = 4.6, 2H), 3.03 (br s, 3H), 2.74 (s, 3H).
192		403.02	(TFA-Salz): 7.77 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.67 (d, J = 7.9, 1H), 7.41 (app t, J = 7.8, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.6, 1H), 7.16 (br t, J = 6.1, 1H), 6.71 (br s, 2H), 4.15 (br d, J = 5.5, 2H), 3.00 (br d, J = 3.6, 3H), 2.74 (s, 3H)
193		366.08	(TFA-Salz): 8.41 (br t, J = 5.7, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.42 (app t, J = 7.7, 1H), 7.25 (d, J = 7.6, 1H), 4.32 (d, J = 6.1, 2H), 3.03 (br s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)
194		402.01	
195		395.07	
196		410.04	

Beispiel 197

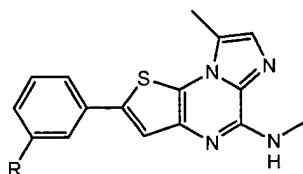


[0285] Beispiel 197 wurde aus 3-Iodanilin und Stannan 108A gemäß dem für die Synthese von Beispiel 177

beschriebenen Verfahren hergestellt.

$^1\text{H NMR}$: 7.54 (s, 1H), 7.43 (q, $J = 4.6$, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.09 (t, $J = 7.8$, 1H), 6.93 (app d, $J = 7.6$, 1H), 6.90 (app t, $J = 2.0$, 1H), 6.55 (dd, $J = 8.0, 1.6$, 1H), 5.26 (br s, 2H), 2.99 (d, $J = 4.9$, 3H), 2.72 (br s, 3H). (ESI) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 310.11$.

Beispiele 198–201



[0286] Die Beispiele 198–201 mit der vorstehenden Formel, wobei R in Tabelle 18 dargestellt ist, wurden aus Beispiel 197 in Form der freien Base folgendermaßen hergestellt:

Beispiel 198:

[0287] Acetoxyacetylchlorid (2 ml von 0,07 M/THF; 0,14 mmol) und Triethylamin (26,2 mg; 0,259 mmol) wurden zu Beispiel 197 (40,0 mg; 0,129 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25°C für 14 h gerührt, filtriert und mit THF (1 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedunstet, und ein Kieselgelbrei des Rückstandes wurde einer Flash-Chromatographie (EtOAc) unterzogen, wodurch ein hellgelber Feststoff (22,4 mg) erhalten wurde.

[0288] Kaliumcarbonat (18,6 mg; 0,135 mmol) wurde zu einem Gemisch aus dem vorstehenden Feststoff (21,4 mg; 0,0523 mmol) und Methanol/DMF (2,0/1,0 ml) hinzugefügt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit präparativer HPLC gereinigt, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 198 als schmutzig weißer Feststoff (16,4 mg) erhalten wurde.

Beispiel 199:

[0289] Beispiel 197 (30,6 mg; 0,0989 mmol) wurde zu Ethylisocyanat (2 ml von 0,07 M/ CH_2Cl_2 ; 0,14 mmol) hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde bei 25°C für 7,5 h gerührt. Weiteres Ethylisocyanat (200 μl von 0,07 M/ CH_2Cl_2 ; 0,014 mmol) wurde zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde 88,5 h gerührt. Die gesamte flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit präparativer HPLC gereinigt, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 199 als hellbrauner Feststoff (30,1 mg) erhalten wurde.

Beispiel 200 und 201:

[0290] Ethansulfonylchlorid (2 ml von 0,07 M/ CH_2Cl_2 ; 0,14 mmol) und Triethylamin (14,7 mg; 0,145 mmol) wurden zu Beispiel 197 (31,5 mg; 0,102 mmol) hinzugegeben, und das Gemisch wurde bei 25°C für 5 h gerührt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit präparativer HPLC gereinigt, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 200 (10,9 mg, gelber Feststoff) und das TFA-Salz von Beispiel 201 (11,5 mg, gelber Feststoff) erhalten wurden.

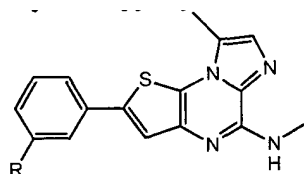
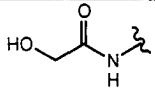
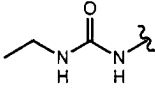
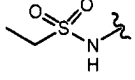
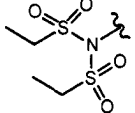
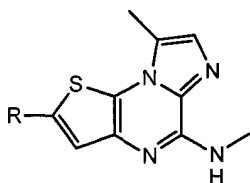


TABELLE 18

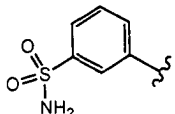
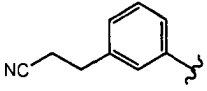
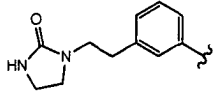
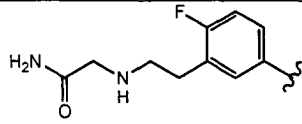
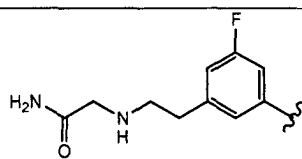
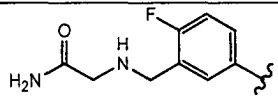
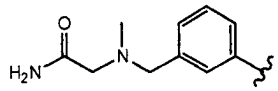
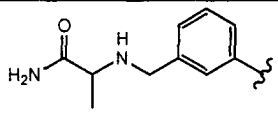
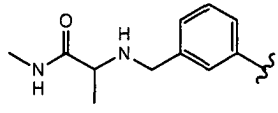
Bsp.	R	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
198		368.05	
199		381.07	
200		401.97	
201		493.88	

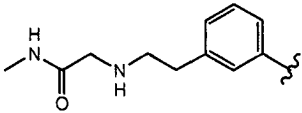
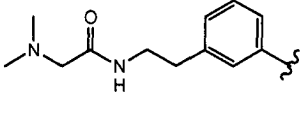
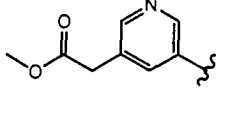
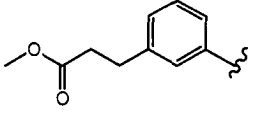
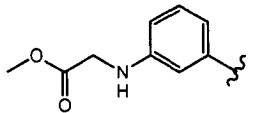
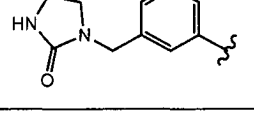
Beispiele 202–241

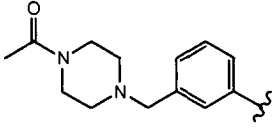
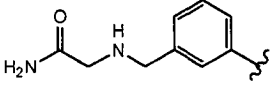
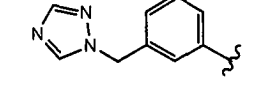
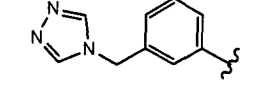
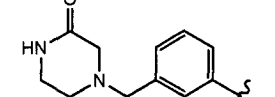
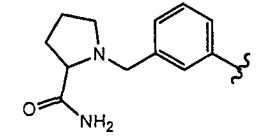
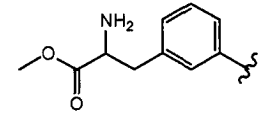
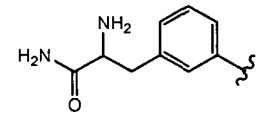
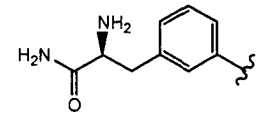


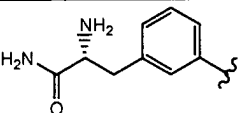
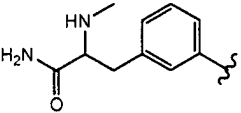
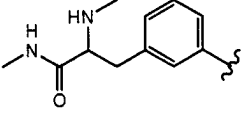
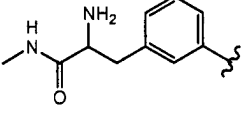
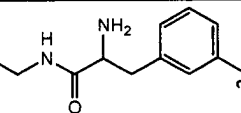
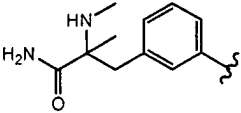
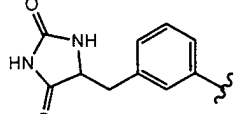
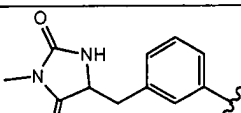
[0291] Die Beispiele 202–241, mit der vorstehend dargestellten Formel, wurden aus Stannan 108A nach dem vorstehend bei Beispiel 177 beschriebenen Kupplungsverfahren, unter Verwendung der gewünschten Kupplungspartner (siehe z. B. Herstellungen 1–75 oder im Handel erhältliche Ausgangsstoffe), hergestellt. Die sich daraus ergebenden Produkte wurden mit Flash-Chromatographie, präparativer HPLC und/oder Umkristallisieren gereinigt und wurden als freie Basen oder TFA-Salze erhalten.

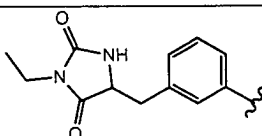
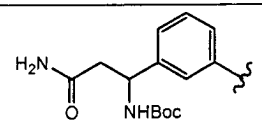
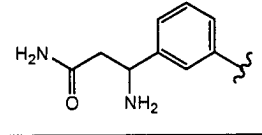
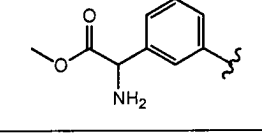
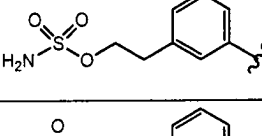
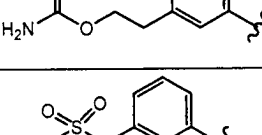

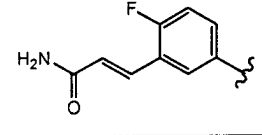
TABELLE 19

Bsp.	R	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
202		374.17	
203		348.10	(Freie Base): 7.78 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.41 (app t, J = 7.8, 1H), 7.36 (d, J = 0.6, 1H), 7.28 (app d, J = 7.6, 1H), 2.99 (d, J = 4.6, 3H), 2.97-2.88 (m, 4H), 2.74 (s, 3H).
204		407.13	
205		413.12	
206		413.12	
207		399.16	
208		395.15	
209		395.15	
210		409.18	

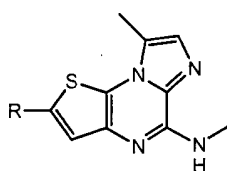
Bsp.	R	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
211		409.18	(Freie Base): 7.76 (s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.61-7.60 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.7, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.99 (d, J = 4.6, 3H), 2.78 (br s, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.58 (d, J = 4.9, 3H).
212		423.19	
213		368.03	(Freie Base): 8.94 (d, J = 2.3, 1H), 8.43 (d, J = 1.9, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.38 (d, J = 0.9, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.99 (d, J = 4.8, 3H), 2.74 (d, J = 0.5, 3H).
214		381.21	(Freie Base): 7.76 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.21 (app d, J = 7.7, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.99 (d, J = 4.9, 3H), 2.91 (t, J = 7.6, 2H), 2.73 (d, J = 1.0, 3H), 2.72 (d, J = 7.6, 2H).
215		382.05	
216		393.12	

Bsp.	R	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
217		435.12	
218		381.08	
219		376.10	(Freie Base): 8.73 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.9, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (q, J = 4.8, 1H), 7.44 (app t, J = 7.7, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.6, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.99 (d, J = 4.9, 3H), 2.73 (s, 3H)
220		376.10	
221		407.06	
222		421.10	
223		396.08	
224		381.07	
225		381.06	

Bsp.	R	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
226		381.06	
227		395.15	
228		409.25	
229		395.22	(TFA-Salz): 8.38 (br q, J = 4.5, 1H), 8.19 (br d, J = 3.9, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.3, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.43 (app t, J = 7.7, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.6, 1H), 3.98 (br m, 1H), 3.11 (dd, J = 14, 6.1, 1H), 3.03-2.99 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.66 (d, J = 4.6, 3H)
230		409.18	
231		409.25	
232		407.23	
233		421.20	(TFA-Salz): 8.29 (br s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.7, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.07 (dd, J = 14.0, 3.1, 1H), 2.99 (d, J = 4.9, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)

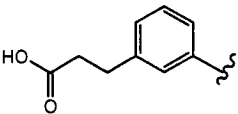
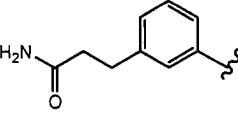
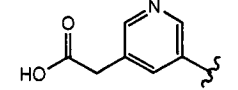
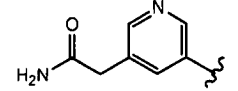
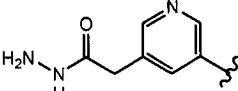
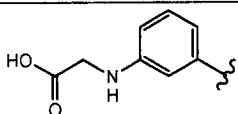
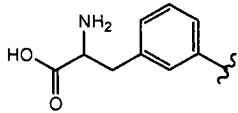
Bsp.	R	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
234		435.24	
235		481.28	
236		381.20	
237		382.06	
238		418.17	
239		382.22	
240		387.18	(Freie Base): 7.83 (m, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.39 (app d, J = 7.7, 1H), 7.37 (br s, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.99 (d, J = 4.5, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)
241		382.23	

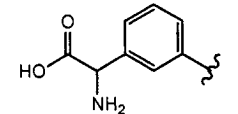
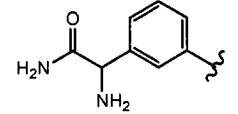
Beispiele 242–250



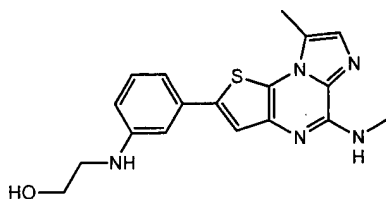
[0292] Die Beispiele 242–250, mit der vorstehend dargestellten Formel, wurden aus den entsprechenden Ester (Beispiel 213 oder 214) gemäß den für die Synthese der Beispiele 127, 128 oder 131 beschriebenen Verfahren hergestellt. Von einigen Beispielen, die Boc-Gruppen tragen, wurde die Schutzgruppe unter Standardbedingungen (TFA/CH₂Cl₂) entfernt.

TABELLE 20

Bsp.	R	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
242		367.19	
243		366.15	
244		354.06	
245		353.08	
246		368.09	
247		368.07	
248		382.04	

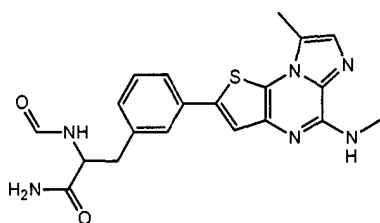
Bsp.	R	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
249		368.09	(TFA-Salz): 8.81 (br s, 3H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.56 (t, J = 7.8, 1H), 7.46 (d, J = 7.6, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 3.00 (d, J = 3.9, 3H), 2.75 (s, 3H)
250		367.07	(TFA-Salz): 8.68-8.63(m, 3H), 7.93 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.88 (d, J = 7.9, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (br s, 2H), 7.55 (app t, J = 7.8, 1H), 7.48 (d, J = 7.6, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.00 (br d, J = 3.9, 3H), 2.75 (s, 3H)

Beispiel 251



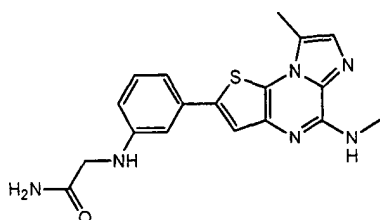
[0293] DIBAL-H (0,27 ml von 1 M in CH_2Cl_2 ; 0,27 mmol) wurde zu einer gekühlten (0°C) Suspension von Beispiel 215 (32,1 mg; 0,0842 mmol) hinzugegeben, das Kühlbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch wurde bei 25°C für 22 h gerührt. Weiteres DIBAL-H (50 μl von 1 M/ CH_2Cl_2 ; 0,050 mmol) wurde bei Umgebungstemperatur zugesetzt, und das Gemisch wurde weitere 3 h gerührt. Es wurde mit Methanol (2 ml) gequench und die gesamte flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit präparativer HPLC gereinigt, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 251 als gelber Feststoff (17,4 mg) erhalten wurde. (ESI) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 354,12$.

Beispiel 252



[0294] Eine Suspension von Beispiel 224 (46,4 mg; 0,122 mmol) in Propylformiat (3,0 ml) wurde 25 h unter Rückfluss erhitzt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit MeOH verrieben, wodurch Beispiel 252 als hellbrauner Feststoff (30 mg) erhalten wurde. (ESI) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 409,18$.

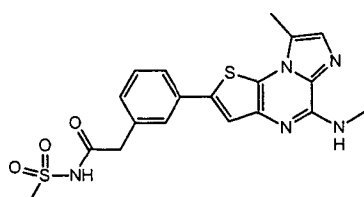
Beispiel 253



[0295] Trimethylaluminium (0,30 ml von 2 M/Toluol; 0,60 mmol) wurde zu einem Gemisch aus Beispiel 215 (32,7 mg; 0,0857 mmol) und Ammoniumchlorid (45,0 mg; 0,841 mmol) in 1,4-Dioxan (2,0 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Umgebungstemperatur für 30 min und bei 60°C für 23 h gerührt. Es wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Methanol (2 ml) gequench und 30 min gerührt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde mit präparativer HPLC gereinigt, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 253 als hellbrauner Feststoff (12,7 mg) erhalten wurde.

^1H NMR: 7.59 (s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.18 (app t, $J = 8.0$, 1H), 7.13 (br s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.5$, 1H), 6.90 (app t, $J = 1.9$, 1H), 6.58 (dd, $J = 8.1, 1.7$, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.03 (br s, 3H), 3.73 (s, 3H). (ESI) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 367.05$.

Beispiel 14

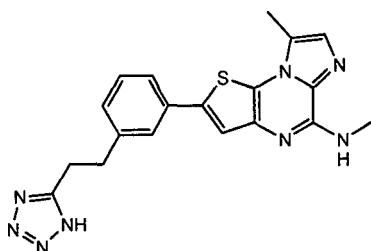


[0296] Kaliumcarbonat (91,8 mg; 0,664 mmol) wurde in eine Lösung von Bromid P75 in 1,4-Dioxan (3,0 ml)

gegeben. Stannan 108A (81,1 mg; 0,213 mmol), LiCl (36,9 mg; 0,870 mmol) und $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (12,1 mg; 0,0105 mmol) wurden der Reihe nach dem vorstehenden Gemisch zugesetzt. Das heterogene Gemisch wurde mit N_2 gespült und 19 h auf 90°C erhitzt. Es wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde einer präparativen HPLC unterzogen, wobei ein Gemisch aus Bromid P75 und dem TFA-Salz von Beispiel 254 erhalten wurde. Das Gemisch wurde in MeOH gelöst und auf eine SCX-Säule (voräquiliert mit MeOH) aufgegeben und mit MeOH gewaschen; die Säule wurde dann mit 2 N NH_3/MeOH eluiert, wodurch Beispiel 254 als hellbrauner Feststoff (3,1 mg) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$: 7.73 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.47 (q, $J = 4.7$, 1H), 7.39 (app t, $J = 7.8$, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 7.6$, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.99 (d, $J = 4.6$, 3H), 2.73 (s, 3H). (ESI) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 430.12$.

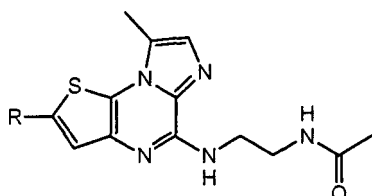
Beispiel 255



[0297] Ein Gemisch aus NaN_3 (118,2 mg; 1,818 mmol) und NH_4Cl (1,731 mmol) wurde zu einer Lösung von Beispiel 203 (56 mg; 0,161 mmol) in DMF (3,0 ml) hinzugegeben und das heterogene Gemisch wurde 68 h auf 110°C erhitzt. Nachdem es auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde es mit 0,5 ml Wasser versetzt und 3,5 h gerührt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt und das Rohmaterial wurde mit einer Kombination aus Flash-Chromatographie (0–10% MeOH/EtOAc) und präparativer HPLC gereinigt, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 255 als schmutzig weißer Feststoff (20,8 mg; 33%) erhalten wurde.

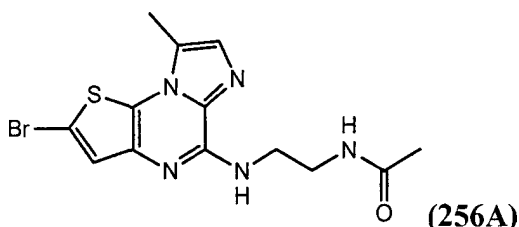
$^1\text{H NMR}$: 7.72 (s, 1H), 7.61–7.60 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.21 (app d, $J = 7.6$, 1H), 3.28 (t, $J = 7.8$, 2H), 3.12 (t, $J = 7.7$, 2H), 3.02 (br s, 3H), 2.74 (d, $J = 0.6$, 3H). (ESI) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 391.10$.

Beispiele 256–275



[0298] Die Verbindungen mit der vorstehend dargestellten Formel, wobei R die in Tabelle 21 aufgeführten Werte hat, ist, wurden gemäß den nachstehenden Stufen A–C hergestellt.

Stufe A:

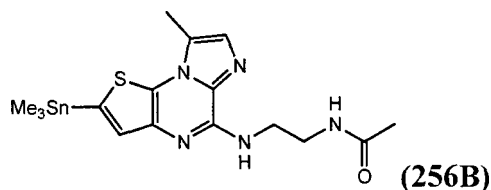


[0299] Beispiel 59, welches als Bis-TFA-Salz aus einem Boc-Entfernungsschritt erhalten wird, wurde gemäß dem bei der Synthese der Beispiele 159–173 beschriebenen Verfahren in die freie Base überführt.

[0300] Ac_2O (220 μl ; 2,332 mmol) wurde tropfenweise, über 1 min, zu einer trüben Lösung von Beispiel 59 in Form der freien Base (630 mg; 1,93 mmol) und Et_3N (300 μl ; 2,152 mmol) in CH_2Cl_2 (20,0 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde etwa 4 h gerührt und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (5–10% MeOH/EtOAc) unterzogen, wodurch Bromid 256A als schmutzig weißer Feststoff (690 mg, > 95%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$: 7.99 (br t, $J = 5.4$, 1H), 7.52 (br t, $J = 5.7$, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 0.9$, 1H), 3.52 (app q, $J = 6.1$, 2H), 3.31 (app q, $J = 6.1$, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.8 (s, 3H). (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 367.95/369.95.

Stufe B:



[0301] Bromid 256A (485 mg; 1,317 mmol) und $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (41,1 mg; 0,0356 mmol) wurden zu einer Lösung von Hexamethyldizinn (1,627 g; 4,966 mmol) und Et_3N (360 μl ; 2,583 mmol) in 1,4-Dioxan (19,5 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h auf 100°C erhitzt und wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Ein brauner Rückstand wurde abfiltriert und das Filtrat wurde im Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ether (10 ml) verrieben, und die aschgraue Suspension wurde filtriert und mit Ether gewaschen, wodurch Stannan 256B (279 mg; 46,8%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$: 8.00 (br m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 0.40 (s; stellite peaks with a $J = 58.9$; 9H). (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 453.98.

Stufe C:

[0302] Die Beispiele 256–275 wurden aus Stannan 256B nach dem vorstehend bei Beispiel 177 beschriebenen Kupplungsverfahren, unter Verwendung des gewünschten Kupplungspartners ($(R_7)_p\text{A-Br}$ oder $(R_7)_p\text{A-I}$) (siehe z. B. Herstellungen 1–75 oder im Handel erhältliche Ausgangsstoffe), hergestellt. Das sich daraus ergebende Produkt wurde mit Flash-Chromatographie, präparativer HPLC und/oder Umkristallisieren gereinigt und wurde als freie Base oder TFA-Salz erhalten.

[0303] Bei Beispiel 272 wurde die am Kupplungsprodukt vorhandene Boc-Gruppe unter Standardbedingung ($\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) entfernt. Beispiel 274 wurde verseift, wodurch Beispiel 275 gemäß dem für die Synthese von Beispiel 127 beschriebenen Verfahren erhalten wurde.

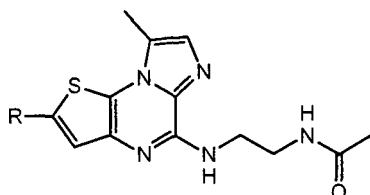
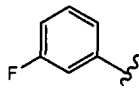
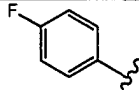
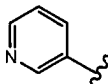
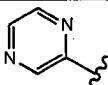
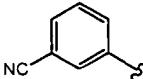
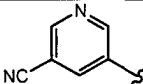


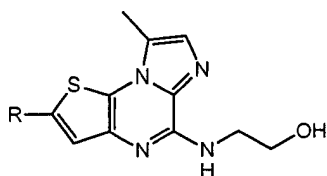
TABELLE 21

Bsp.	R	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
256		384.24	
257		384.19	
258		367.24	
259		368.20	
260		391.21	
261		392.18	(Freie Base): 9.27 (d, J = 2.5, 1H), 8.95 (d, J = 1.8, 1H), 8.72 (app t, J = 2.2, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (br t, J = 5.3, 1H), 7.56 (br t, J = 5.7, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).

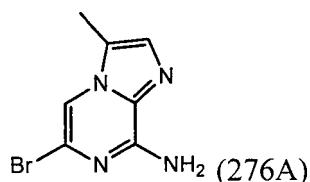
Bsp.	R	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
262		419.21	
263		413.21	
264		456.19	
265		492.16	
266		438.22	
267		474.16	
268		451.09	(TFA-Salz): 8.02 (br t, J = 5.5, 1H), 7.94 (br t, J = 5.5, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.9, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.42 (d, J = 0.6, 1H), 7.38 (app t, J = 7.7, 1H), 7.20 (d, J = 7.4, 1H), 3.58 (br m, 2H), 3.37-3.30 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.80 (s, 3H).
269		487.03	

Bsp.	R	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
270		452.25	
271		466.28	
272		452.23	
273		422.97	
274		438.01	(Freie Base): 8.00 (br t, J = 5.5, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.70 (app d, J = 8.3, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.46 (br t, J = 5.8, 1H), 7.41 (app t, J = 7.8, 1H), 7.38 (d, J = 0.9, 1H), 7.25 (d, J = 7.7, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).
275		424.07	

Beispiele 276–287



Stufe A:

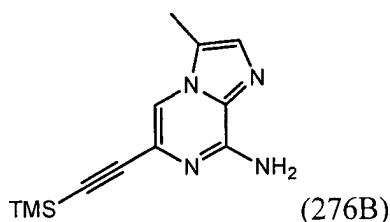


[0304] Ammoniumhydroxid (10 ml, 29 Gew.-%/H₂O) wurde in eine Lösung von Beispiel 1D (5,026 g; 20,390 mmol) in THF (25,0 ml) in einer Parr-Bombe gegeben, die Apparatur wurde verschlossen und auf 100°C erhitzt, bis das Chlorid vollständig verbraucht war (> 24 h). Es wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, und der Niederschlag (welcher ein Gemisch aus weißem Feststoff und gelben Kristallen war) wurde abfiltriert und mit reichlich Wasser gewaschen, wodurch Bromid 276A (3,985 g) erhalten wurde. Das Filtrat wurde im Rotations-

verdampfer eingengt, und der zurückbleibende Feststoff wurde mit Wasser versetzt, abfiltriert und mit reichlich Wasser gewaschen, wobei eine zweite Charge, welche dieselbe Reinheit wie die erste aufwies, erhalten wurde (465 mg; vereinigte Ausbeute von 96,1%).

$^1\text{H NMR}$: 7.80 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 2.38 (s, 3H). (ESI) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ = 226.97/228.96.

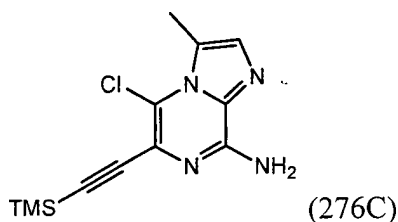
Stufe B:



[0305] Bromid 276A (1,016 g) wurde zu Alkin 276B nach dem Verfahren von Beispiel 1, Stufe F, außer dass (a) 30% weniger Katalysator und Cokatalysator verwendet wurden und (b) die Säule mit 80% EtOAc/Hexan eluiert wurde, umgewandelt. Alkin 276B wurde als hellbrauner Feststoff (1,03 g; 94,2%) gewonnen.

$^1\text{H NMR}$: 7.88 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 0.23 (s, 9H). (ESI) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ = 245.07.

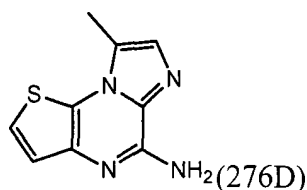
Stufe C:



[0306] Alkin 276B (1,016 g) wurde zu Chlorid 276C nach dem Verfahren von Beispiel 5, Stufe C, außer dass (a) während der wässrigen Aufarbeitung nur eine einzige Waschung durchgeführt wurde; (b) die Säule mit 50% EtOAc/Hexan eluiert wurde, umgewandelt. Alkin 276C wurde als flockiger gelber Feststoff (980 mg; 83,4%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ = 7.26): 7.27 (s, 1H), 5.51 (br s, 2H), 2.78 (d, J = 1.0, 3H), 0.28 (s, 9H). (ESI) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ = 279.06.

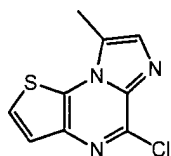
Stufe D:



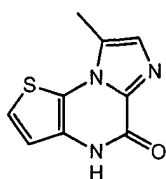
[0307] Die Cyclisierung von Chloralkin 276C (6,36 g) zu Amin 276D wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 5, Stufe D vorgenommen. Nachdem die gesamte flüchtige Komponente im Vakuum entfernt war, wurde der Rückstand mit 20% MeOH/ CHCl_3 (150 ml) versetzt und 15 min gerührt. Kieselgel wurde zugesetzt und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt; der sich daraus ergebende Brei wurde einer Flash-Chromatographie (0–3% MeOH/EtOAc) unterzogen, wodurch das cyclisierte Produkt (276D) als orangebrauner Feststoff (1,934 g; 41,5%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$: 7.52 (d, J = 5.5, 1H), 7.37 (d, J = 0.7, 1H), 7.19 (d, J = 5.5, 1H), 6.80 (br s, 2H), 2.70 (d, J = 0.6, 3H). (ESI) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ = 205.07.

Stufe E:



(276Ea)



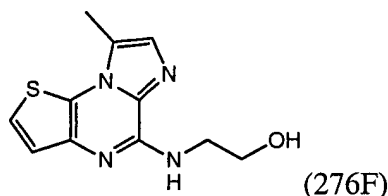
(276Eb)

[0308] Eine wässrige (11,5 ml) Lösung von NaNO_2 (4,291 g; 62,19 mmol) wurde tropfenweise über 50 min zu einem gekühlten (0°C) Gemisch aus konzentrierter HCl (70,0 ml, ca. 37%) und Amin 276D (4,658 g; 22,81 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5,5 h gerührt, während das Bad auftauen gelassen wurde. Das Bad wurde dann auf 0°C zurückgekühlt und das Gemisch wurde mit gesättigter wässriger K_2CO_3 -Lösung neutralisiert. Es wurde mit Wasser (160 ml) verdünnt und mit 20% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ extrahiert, bis kein Stoff mehr extrahiert wurde. [Anmerkung: Falls ein Niederschlag während der Extraktion gebildet wird, wird er abfiltriert und mit der Endsammlung der organischen Extrakte gemischt.] Die vereinigte organische Phase wurde im Rotationsverdampfer eingengt, und ein Kieselgelbrei wurde aus dem Rückstand hergestellt und einer Flash-Chromatographie (1,5–10% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) unterzogen, wodurch Chlorid 276Ea (2,545 g; 49,9%) und das Hydrolysenebenprodukt 276Eb (1,84 g; 39,5%), beide als hellgelber Feststoff, erhalten wurden.

276Ea: $^1\text{H NMR}$: 7.83 (d, $J = 5.5$, 1H), 7.72 (d, $J = 0.9$, 1H), 7.58 (d, $J = 5.8$, 1H), 2.81 (d, $J = 0.6$, 3H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 224.01; 276Eb: $^1\text{H NMR}$: 11.95 (br s, 1H), 7.56 (d, $J = 5.5$, 1H), 7.32 (d, $J = 0.9$, 1H), 7.00 (d, $J = 5.8$, 1H), 2.63 (d, $J = 0.6$, 3H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 206.05.

[0309] Das Nebenprodukt 276Eb konnte folgendermaßen zu Chlorid 276Ea umgewandelt werden. PhNEt_2 (2,9 ml; 18,22 mmol) und POCl_3 (29,0 ml) wurden zum Tricyclus 276Eb (2,08 g; 10,13 mmol) hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde 26,5 h unter Rückfluss erhitzt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen Wasser und EtOAc verteilt. Die wässrige Phase wurde mit K_2CO_3 neutralisiert und mit EtOAc extrahiert, bis keine Verbindung mehr kam. Die vereinigte organische Phase wurde im Rotationsverdampfer eingengt und ein Kieselgelbrei wurde aus dem Rückstand hergestellt und einer Flash-Chromatographie (CHCl_3) unterzogen, wodurch Chlorid 276Ea (2,104 g; 92,8%) erhalten wurde.

Stufe F:

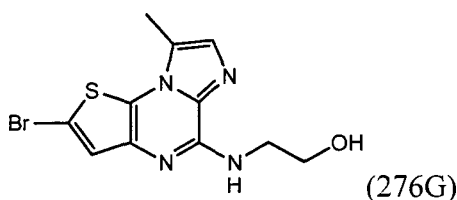


(276F)

[0310] Ethanolamin (6,0 ml) wurde in eine Lösung von Chlorid 276Ea (979,2 mg; 4,378 mmol) in THF (20 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde 18 h unter Rückfluss erhitzt. Es wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (0–5% MeOH/EtOAc) unterzogen, wodurch ein gelber Feststoff zusammen mit einem öligen Rückstand, der für Ethanolamin gehalten wurde, gewonnen wurde. Der Feststoff wurde mit reichlich Ether und EtOAc (6 ml) gewaschen. Alkohol 276F wurde als gelber Feststoff (1,005 g; 92,5%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$: 7.52 (d, $J = 5.5$, 1H), 7.36 (d, $J = 0.9$, 1H), 7.26 (d, $J = 5.5$, 1H), 7.13 (br t, $J = 5.5$, 1H), 4.82 (t, $J = 5.3$, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.69 (d, $J = 0.6$, 3H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 249.08.

Stufe G:

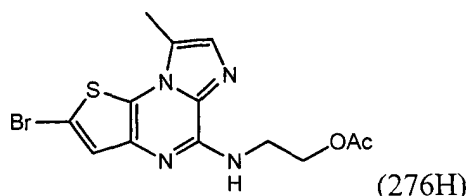


(276G)

[0311] N-Bromsuccinimid (761,7 mg; 4,279 mmol) wurde zu einer gekühlten (0°C) Halbsuspension von Alkohol 276F (1,005 g; 4,047 mmol) in THF (50 ml) hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde 14 h gerührt, während das Bad auf ca. 11°C auftauen gelassen wurde. Kieselgel wurde dazugegeben, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der sich daraus ergebende Kieselgelbrei wurde einer Flash-Chromatographie (0–5% MeOH/EtOAc) unterzogen, wodurch Bromid 276G als gelber Feststoff (1,101 g) erhalten wurde; die Probe enthielt Alkohol 276F als Verunreinigung in einem Molverhältnis von ca. 10:1 (¹H-NMR).

¹H NMR: 7.47 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.0, 1H), 7.27 (br m, 1H), 4.79 (t, J = 5.5, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.64 (s, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 326.90/328.90.

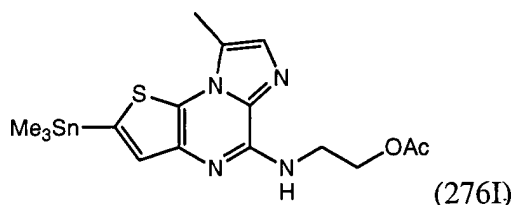
Stufe H:



[0312] Et₃N (780 µl; 5,596 mmol), Ac₂O (440 µl; 4,663 mmol) und DMAP (39,7 mg; 0,325 mmol) wurden in eine Suspension von vorstehend hergestelltem Alkohol 276G (< 1,100 g; 3,362 mmol) in THF (30,0 ml) gegeben. Das heterogene Gemisch wurde 70 min gerührt, und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (80% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Bromid 276H als schmutzig weißer Feststoff (1,170 g; von zwei Stufen vereinigte Ausbeute von 78,3%) erhalten wurde.

¹H NMR: 7.62 (br t, J = 5.8, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, J = 0.9, 1H), 4.23 (t, J = 5.8, 2H), 3.70 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.99 (s, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 368.94/370.94.

Stufe I:



[0313] Die Stannylierung von Bromid 276H (972,6 mg; 2,634 mmol) wurde gemäß dem bei Verbindung 69A beschriebenen Verfahren vorgenommen. Nachdem die Reaktion beendet war, wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde mit warmem Hexan (50 ml) versetzt und kurz geschwenkt und das Hexan wurde in einen Kolben dekantiert und bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der so erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Hexan gewaschen, wodurch Stannan 276I als Gemisch aus hellbraunem Feststoff und Kristallen (770 mg) erhalten wurde. Die ¹H-NMR-Analyse zeigt, dass die Probe geringe Verunreinigungen enthält.

¹H NMR: 7.43 (br t, J = 6.0, 1H), 7.35 (d, J = 0.9, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.24 (t, J = 6.0, 2H), 3.71 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 0.40 (s; Satellitenpeaks mit J = 60.2, 57.6; 9H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 454.88.

Stufe J:

[0314] Die Beispiele 276–287, die die vorstehend dargestellte Formel besitzen und wobei R in Tabelle 22 veranschaulicht ist, wurden aus Stannan 276I und den entsprechenden Arylbromiden oder -iodiden (siehe z. B. Herstellungen 1–75 oder im Handel erhältliche Verbindungen) gemäß dem bei Beispiel 177 beschriebenen Kupplungsverfahren, gefolgt von Entfernen der Schutzgruppe vom Alkohol nach Standardprotokoll (K₂CO₃, THF/MeOH), hergestellt. Das sich daraus ergebende Produkt wurde mit Flash-Chromatographie, präparativer HPLC und/oder Umkristallisieren gereinigt und wurde als freie Base oder TFA-Salz erhalten.

[0315] Beispiel 286 wurde verseift, wodurch Beispiel 287 gemäß dem für die Synthese von Beispiel 127 beschriebenen Verfahren erhalten wurde.

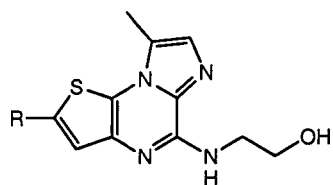
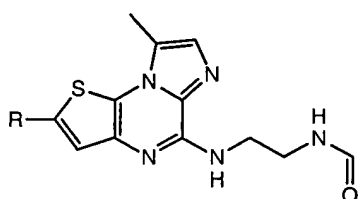


TABELLE 22

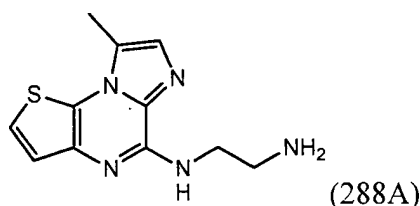
Bsp.	R	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
276		410.04	
277		445.98	

Bsp.	R	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
278		432.98	
279		397.05	
280		410.04	
281		437.08	
282		378.10	
283		411.07	
284		425.22	
285		382.04	
286		397.05	(Freie Base): 7.74 (s, 1H), 7.70 (br d, J = 8.0, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.41 (app t, J = 7.7, 1H), 7.38 (d, J = 0.9, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 4.84 (t, J = 5.4, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.74 (s, 3H).
287		383.01	

Beispiele 288–297

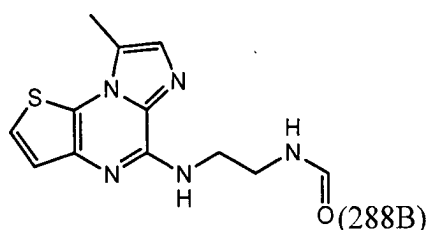


Stufe A:



[0316] Ein Gemisch aus Chlorid 276Ea (1,077 g; 4,815 mmol) und Ethylendiamin (70 ml) wurde bei Raumtemperatur etwa 7 h gerührt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt und die so erhaltene halb-feste Rohsubstanz wurde ohne Reinigung dem nachstehenden Formylierungsschritt unterzogen. (ESI) m/z (M+H)⁺ = 248,23.

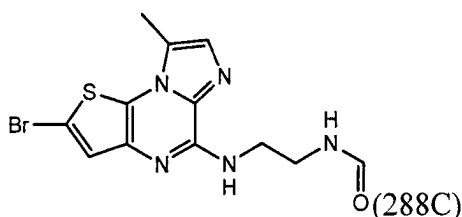
Stufe B:



[0317] Propylformiat (22 ml) und Et₃N (800 µl; 5,740 mmol) wurden in Amin 288A gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 19,5 h auf 80°C erhitzt. Es wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, Kieselgel wurde zugesetzt und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt. Der sich daraus ergebende Brei wurde einer Flash-Chromatographie (5% MeOH/CHCl₃) unterzogen, wodurch Formamid 288B als dichter dunkler Feststoff mit einem deutlichen Verunreinigungsanteil erhalten wurde (1,296 g). Der Stoff wurde ohne weitere Reinigung dem Bromierungsschritt unterzogen.

¹H NMR: 8.14 (br m, 1H), 8.04 (d, J = 1.2, 1H), 7.53 (d, J = 5.5, 1H), 7.39 (br t, J = 5.6, 1H), 7.36 (d, J = 1.0, 1H), 7.26 (d, J = 5.5, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.69 (s, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 276.23.

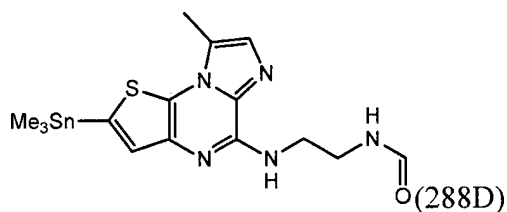
Stufe C:



[0318] NBS (864,7 mg; 4,858 mmol) wurde in Chargen über einige Minuten zu einer gekühlten (0°C) Suspension von verunreinigtem Formamid 288B in THF (100 ml) hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 23 h gerührt, wobei das Bad auf 13°C auftauen gelassen wurde. Es wurde auf 0°C zurückgekühlt und zwei Chargen NBS (157,0 mg und 291,3 mg; 2,51 mmol) wurden im Abstand von 9 h zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt, während das Bad auf 15°C auftauen gelassen wurde. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und ein Kieselgelbrei wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (0–3% MeOH/CHCl₃) unterzogen, wodurch Bromid 288C als hellgelber Feststoff (1,149 g; von 3 Stufen vereinigte Ausbeute von 67,4%) erhalten wurde.

¹H NMR: 8.12 (br m, 1H), 8.04 (d, J = 1.5, 1H), 7.54 (br t, J = 5.6, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (d, J = 0.9, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.63 (s, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 354.10/356.10.

Stufe D:



[0319] Die Stannylierung von 288C (1,145 g; 3,232 mmol) wurde gemäß dem bei Verbindung 69A beschriebenen Verfahren vorgenommen, mit der Ausnahme, dass das Lösungsmittel um 220% erhöht wurde. Nachdem die Reaktion beendet war, wurde das Erhitzen beendet und einige Minuten später wurde das Gemisch durch ein Filterpapier filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Das sich daraus ergebende Zweiphasenöl wurde mit Diethylether (25 ml) versetzt, kurz geschüttelt, und die Etherschicht wurde dekantiert und bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Ether gewaschen; Stannan 288D wurde als aschgrauer Feststoff mit erheblicher Verunreinigung erhalten. Die Verunreinigung ist von der Herkunft Me_3SnX , wie aus der $^1\text{H-NMR}$ -Analyse ersichtlich. Die verunreinigte Probe wurde ohne weitere Reinigung für den Kupplungsschritt verwendet. (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 440,15.

Stufe E:

[0320] Die Beispiele 288–297, mit der vorstehend dargestellten Formel, wobei R in Tabelle 23 dargestellt ist, wurden aus Stannan 288D und den entsprechenden Arylbromiden oder -iodiden (siehe z. B. Herstellungen 1–75 oder im Handel erhältliche Verbindungen) gemäß dem bei Beispiel 177 beschriebenen Kupplungsverfahren hergestellt. Das sich daraus ergebende Produkt wurde mit Flash-Chromatographie, präparativer HPLC und/oder Umkristallisieren gereinigt und wurde als freie Base oder TFA-Salz erhalten.

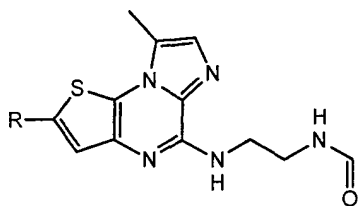
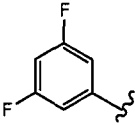
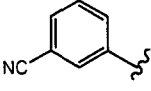
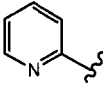
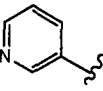
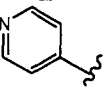
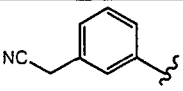
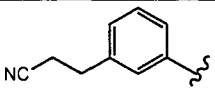
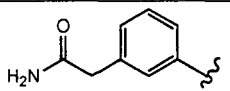
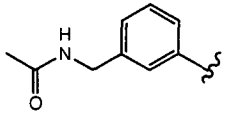
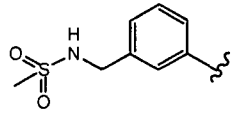
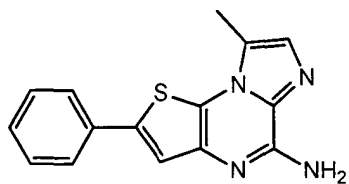


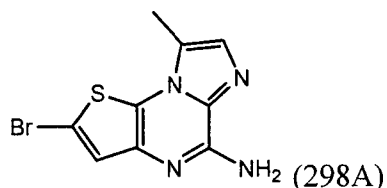
TABELLE 23

Bsp.	R	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
288		388.10	
289		377.16	
290		353.14	
291		353.15	
292		353.15	
293		391.21	
294		405.24	
295		409.25	(Freie Base; 400 MHz): 8.14 (br m, 1H), 8.06 (d, J = 1.8, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (app d, J = 7.1, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.48 (app t, J = 5.9, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.6, 1H), 6.93 (br s, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.74 (d, J = 0.7, 3H).
296		423.22	
297		459.23	

Beispiel 298



Stufe A:



[0321] NBS (284 mg; 1,596 mmol) wurde in einer Charge zu einer gekühlten (0°C) Suspension von Amin 276D (285 mg; 1,396 mmol) in CHCl_3 (13,0 ml) hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde 19 h gerührt, während das Bad auf Raumtemperatur auftauen gelassen wurde. Zwei Chargen NBS (54,5 mg; 57,4 mg; 0,629 mmol) wurden im Abstand von 6 h zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde weitere 1 h gerührt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und Wasser (10 ml) wurde dem Rückstand zugesetzt und 30 min kräftig gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit reichlich Wasser gewaschen. Nachdem er kurz getrocknet wurde, wurde ein Kieselgelbrei hergestellt und einer Flash-Chromatographie (EtOAc) unterzogen, wodurch Bromid 298A als hellgelber Feststoff (159,9 mg; 40,5%) erhalten wurde.

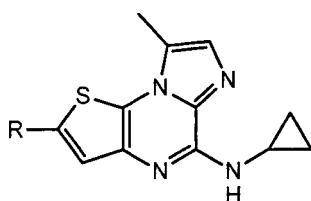
$^1\text{H NMR}$: 7.40 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 0.9$, 1H), 6.96 (br s, 2H), 3.32 (s, 3H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 283.02/285.02.

Stufe B:

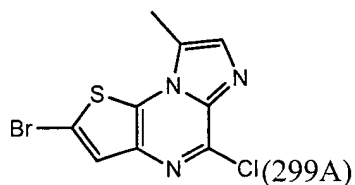
[0322] LiCl (39,8 mg; 0,918 mmol) und $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (10,6 mg; 0,009 mmol) wurden der Reihe nach in ein Gemisch aus Bromid 298A (74 mg; 0,261 mmol), Trimethylphenylzinn (201,7 mg; 0,837 mmol) und 1,4-Dioxan (3,0 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mit Stickstoff gespült und 77 h auf 90°C erhitzt. Nachdem man auf Raumtemperatur abkühlen gelassen hatte, wurde die flüchtige Komponente im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei wurde aus dem Rückstand hergestellt und einer Flash-Chromatographie (0–5% MeOH/EtOAc) unterzogen, wodurch ein Feststoff erhalten wurde, welcher sorgfältig mit einigen ml MeOH gewaschen wurde, um farbige Rückstände zu entfernen. Beispiel 298 wurde als mattgelber Feststoff (46,9 mg, 64%) gewonnen.

$^1\text{H NMR}$: 7.76 (d, $J = 7.3$, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (app t, $J = 7.8$, 2H), 7.39 (d, $J = 0.6$, 1H), 7.36 (app t, $J = 7.3$, 1H), 6.90 (br s, 2H), 2.74 (s, 3H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 281.11.

Beispiele 299–302



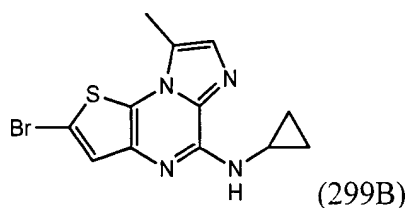
Stufe A:



[0323] NBS (82,1 mg; 0,461 mmol) wurde in einer Charge zu einer Lösung von Chlorid 276Ea (52,7 mg; 0,2356 mmol) in THF (3,0 ml) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde in diffusem Licht etwa 21 h gerührt. Kieselgel wurde zugesetzt und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und der so erhaltene Kieselgelbrei wurde einer Flash-Chromatographie (40% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Bromchlorid 299, verunreinigt mit Chlorid 276Ea, als oranger Feststoff (52,5 mg, ca. 73%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz): 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 2.76 (s, 3H). (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 303.89.

Stufe B:



[0324] Eine Suspension von Bromchlorid 299A (120 mg; 0,397 mmol) in Cyclopropylamin (5,0 ml) wurde 16 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie unterzogen, wodurch Bromid 299B als hellgelber Feststoff (102 mg; 79,6%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$: 7.63 (d, J = 3.7, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, J = 0.9, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 0.74-0.64 (m, 4H). (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 323.06/325.06.

Stufe C:

[0325] Die Beispiele 299–302, mit der vorstehend dargestellten Formel, wobei R in Tabelle 24 dargestellt ist, wurden aus Stannan 299B und dem entsprechenden Arylhalogenid (siehe z. B. Herstellungen 1–75) gemäß dem für die Synthese von Beispiel 177 beschriebenen Kupplungsverfahren hergestellt.

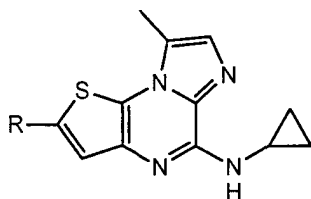
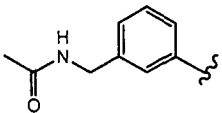
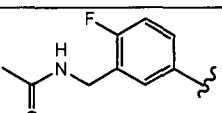
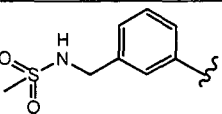
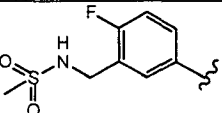
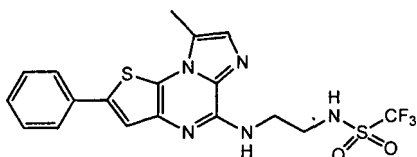


TABELLE 24

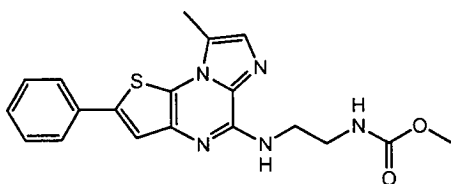
Bsp.	R	(M+H) ⁺	Weitere Daten (¹ H NMR)
299		392.17	(TFA-Salz; 400 MHz): 8.42 (br t, J = 5.9, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.9, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43 (app t, J = 7.7, 1H), 7.27 (d, J = 7.2, 1H), 4.33 (d, J = 6.1, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 0.86 (m, 2H), 0.77 (m, 2H).
300		410.14	
301		428.19	
302		446.16	

Beispiel 303



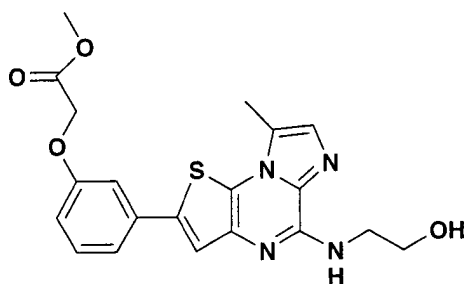
[0326] Trifluormethansulfonylchlorid (1 ml von 0,093 M in THF; 0,093 mmol) wurde tropfenweise zu einem gekühlten (−40°C) Gemisch von Beispiel 5 (30,2 mg; 0,0934 mmol; in Form der freien Base) und Triethylamin (13 µl; 0,093 mmol) in THF (1 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über 16 h auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit präparativer HPLC gereinigt, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 303 als schmutzig weißer Feststoff (28,5 mg) erhalten wurde.

Beispiel 304

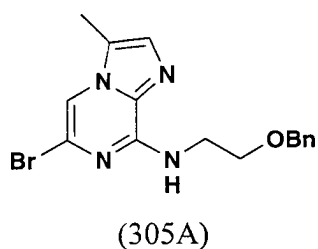


[0327] Methylchloroformiat (1,0 ml von 0,124 M in THF; 0,124 mmol) wurde zu einem gekühlten (0°C) Gemisch von Beispiel 5 (39,6 mg; 0,122 mmol; in Form der freien Base) und Triethylamin (17 µl; 0,122 mmol) in THF (1 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde über 8 h auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die gesamte flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit präparativer HPLC gereinigt, wodurch das TFA-Salz von Beispiel 304 als schmutzig weißer Feststoff (25,8 mg) erhalten wurde.

Beispiel 305



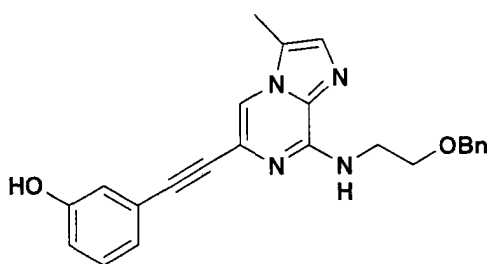
Stufe A:



[0328] Herstellung 79 (460 mg; 3,04 mmol) wurde in eine Lösung des Chlorids von Beispiel 1, Stufe 1D (500 mg; 2,03 mmol) und von Triethylamin (1,35 ml; 9,69 mmol) in einem Druckrohr gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 65°C für 21 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst und mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingedampft. Das Rohmaterial wurde einer Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Hexan = 50/50) unterzogen, wodurch ein blassgelber Feststoff (500 mg, 68%) erhalten wurde.

¹H NMR (DMSO, 400MHZ): 7.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.28 (m, 6H), 4.52 (s, 2H), 3.65 (s, 4H), 2.39 (d, J = 0.6, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 363.18.

Stufe B:

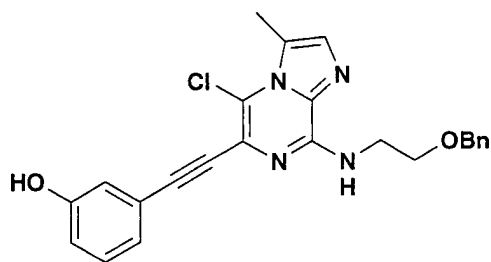


(305B)

[0329] Ein Gemisch aus Pd(PPh₃)₄ (65 mg; 0,056 mmol) und CuI (10,7 mg; 0,056 mmol) wurde in ein Druckrohr, das eine Lösung von Bromid 305A (100 mg; 0,28 mmol), 3-Ethynylphenol (82 mg; 0,69 mmol) und TEA (0,16 ml; 1,12 mmol) in DMF (5 ml) enthielt, gegeben. Der Reaktionskolben wurde mit Stickstoff gespült, verschlossen und 19 h auf 66°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend auf RT abkühlen gelassen und der Niederschlag wurde filtriert. Das Filtrat wurde einem Vakuum ausgesetzt, um das DMF und die anderen flüchtigen Komponenten zu entfernen. Ein Kieselgelbrei wurde aus dem Rückstand hergestellt und einer Flash-Chromatographie (50–90% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Alkin 305B als gelber Schaum (97 mg, 87%) erhalten wurde.

¹H NMR (MeOH, 400MHZ): 7.17 (b, 8H), 6.96 (d, J = 7.0, 2H), 6.79 (t, J = 4.5, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.71 (d, J = 3.6, 2H), 3.68 (d, J = 3.6, 2H), 2.31 (s, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 399.12.

Stufe C:

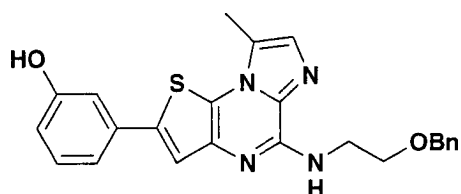


(305C)

[0330] N-Chlorsuccinimid (32 mg; 0,24 mmol) wurde zu einer Lösung von Alkin 305B (96 mg; 0,24 mmol) in THF (2,5 ml) hinzugefügt, und das so erhaltene Reaktionsgemisch wurde 21 h mit einem Ölbad (50°C) erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde in EtOAc gelöst und mit Wasser (2×) und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohmaterial wurde einer Flash-Chromatographie unterzogen (die Probe wurde auf eine Säule mit dem Chloroformlösungsmittel aufgegeben; 30% EtOAc/Hexan), wodurch reines Chlorid 305C (66 mg; 63%) erhalten wurde.

¹H NMR (MeOH, 400MHZ): 7.22 (m, 7H), 6.98 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 2.69 (d, J = 0.64, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 433.02.

Stufe D:

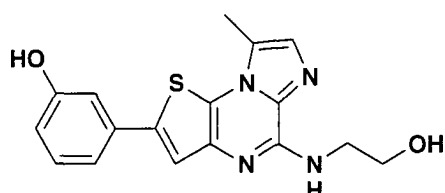


(305D)

[0331] DMF (1,5 ml) wurde zu einem Gemisch aus Chloralkin 305C (66 mg; 0,15 mmol) und Na₂S·9H₂O (110 mg; 0,46 mmol; der Feststoff wurde mit Mörser und Pistill zerkleinert; 99,99% rein) hinzugegeben. Das so erhaltene heterogene Reaktionsgemisch wurde 1 h mit einem auf 100°C voräquilibrierten Ölbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abkühlen gelassen und die flüchtige Komponente im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei des Rückstandes wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (50% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Amin 305D als hellgelber Feststoff (40 mg, 62%) erhalten wurde.

¹H NMR (MeOH, 400MHZ): 7.19 (m, 8H), 6.95 (m, 2H), 6.68 (d, J = 9.32, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.51 (d, J = 0.72, 3H). (ESI) m/z (M+H)⁺ = 431.08.

Stufe E:



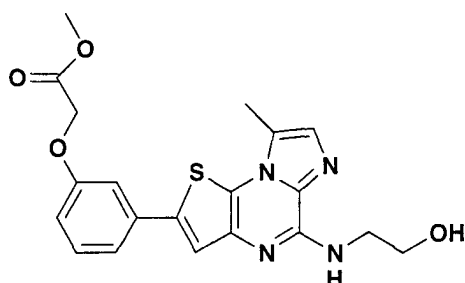
(305E)

[0332] Bortrifluorid-Methylsulfid-Komplex (4,3 ml; 40,5 mmol) wurde tropfenweise zu einer Lösung von Amin 171D (2,18 mg; 5,06 mmol) in CH₂Cl₂ (100 ml) bei -78°C hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmen gelassen und 4 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst und mit Pufferlösung mit pH = 7 gewaschen. Natriumhydrogencarbonat wurde zum Neutra-

lisieren der Lösung verwendet. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei des Rückstandes wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (90% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Ester 305E als weißer Feststoff (910 mg, 53%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (MeOH, 400MHZ): 7.50 (d, $J = 4.1$, 2H), 7.27 (t, $J = 7.8$, 1H), 6.68 (m, 1H), 7.11 (t, $J = 2.0$, 1H), 6.82 (m, 1H), 3.89 (t, $J = 5.2$, 2H), 3.77 (t, $J = 5.2$, 2H), 2.80 (d, $J = 0.68$, 3H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 341.10.

Stufe F:

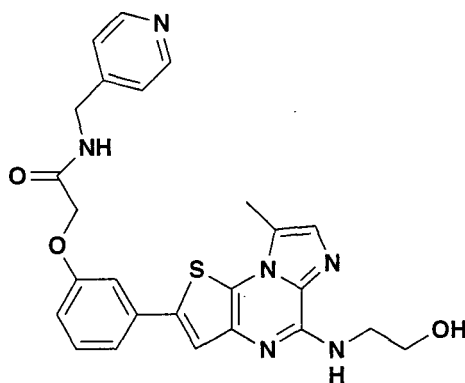


(305F)

[0333] DMF (12 ml) wurde zu einem Gemisch aus Bromessigsäuremethylester (83 μl ; 0,882 mmol), Kaliumcarbonat (325 mg; 2,35 mmol) und Phenol 171E (200 mg; 0,588 mmol) hinzugefügt. Das so erhaltene heterogene Reaktionsgemisch wurde 20 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst und mit Pufferlösung mit $\text{pH} = 7$ gewaschen. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei des Rückstandes wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (30–80% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Ester 305F als weißer Feststoff (188 mg, 77%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (MeOH, 500MHZ): 7.46 (d, $J = 5.8$, 2H), 7.33 (t, $J = 8.0$, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.19 (t, $J = 2.1$, 1H), 6.91 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.89 (t, $J = 5.3$, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (t, $J = 5.3$, 2H), 2.74 (d, $J = 0.6$, 3H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 413.04.

Beispiel 306



[0334] THF (1 ml) wurde zu einem Gemisch aus Ester 305F (18,9 mg; 0,0458 mmol) und C-Pyridin-4-yl-methylamin (13 mg; 0,137 mmol) hinzugegeben. Nach Ersetzen durch Stickstoff wurde langsam AlMe_3 (69 μl ; 0,137 mmol) hinzugefügt. Eine große Gasmenge wurde gebildet. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei RT gerührt. 1 N HCl wurde zum Neutralisieren der Lösung zugesetzt. Eine kleine Menge an 1 N NaOH wurde zum Einstellen auf $\text{pH} = 8$ verwendet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Präparative HPLC wurde zum Reinigen des Rückstandes verwendet, wodurch ein weißer Feststoff (9,3 mg, 43%) erhalten wurde.

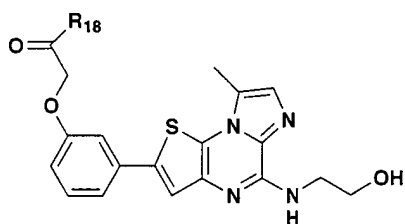
$^1\text{H NMR}$ (MeOH, 400MHZ): 8.66 (d, $J = 7.4$, 2H), 8.31 (d, $J = 7.4$, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 0.88$, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.90 (t, $J = 5.3$, 2H), 3.79 (t, $J = 5.3$, 2H), 2.79 (t, $J = 3.4$, 3H). (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 489.11.

Beispiele 307–347

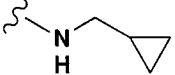
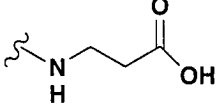
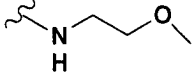
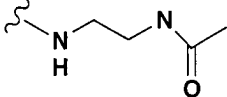
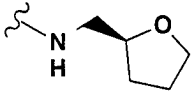
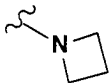
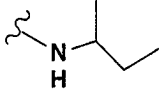
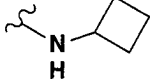
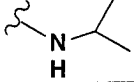
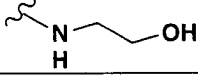
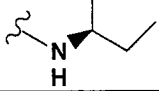
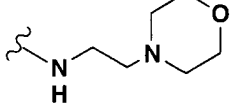
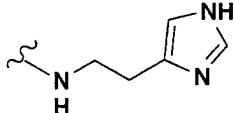
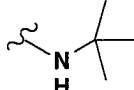
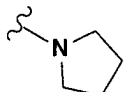
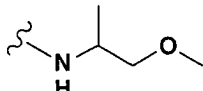
[0335] Die nachstehend in Tabelle 25 dargestellten Verbindungen wurden unter Verwendung der in Beispiel

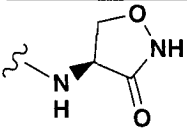
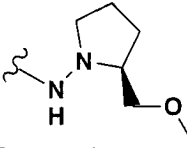
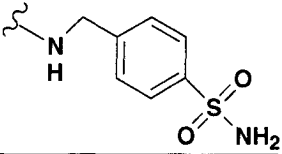
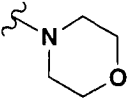
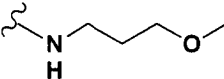
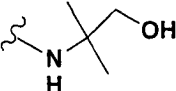
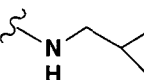
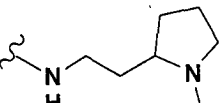
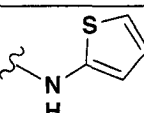
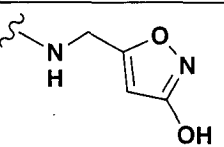
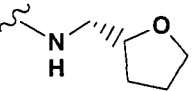
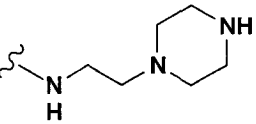
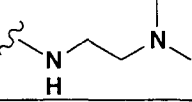
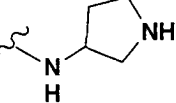
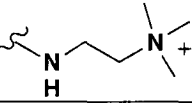
306 beschriebenen Verfahren und im Handel erhältlicher Amine synthetisiert.

TABELLE 25

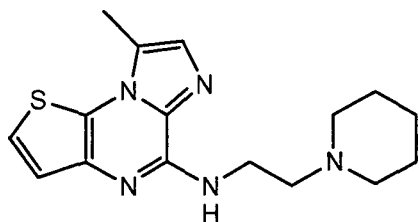


Bsp.	R ₁₈	(M+H) ⁺	¹ H NMR (MeOH, 400MHZ)
307		523.19	
308		489.17	
309		475.16	
310		489.17	(TFA-Salz): 8.62 (d, J=5.0, 1H), 8.16 (t, J=3.9, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, J=0.84, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 4.73 (s, 4H), 3.90 (t, J=5.3, 2H), 3.79 (t, J=5.3, 2H), 2.81 (s, 3H)
311		466.07	
312		482.11	(TFA-Salz): 8.18 (b, 1H), 7.48 (t, J=3.8, 2H), 7.36 (m, 3H), 6.98(m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.89 (t, J=5.4, 2H), 3.77 (t, J=5.4, 2H), 2.76 (d, J=0.68, 3H), 1.47 (t, J=8.3, 4H), 0.93 (d, J=8.5, 9H)
313		482.19	
314		482.12	
315		438.06	
316		495.04	

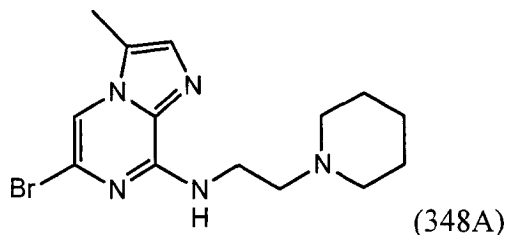
317		452.07	
318		470.05	
319		456.06	
320		483.25	
321		482.19	
322		438.19	
323		454.06	
324		452.06	
325		440.08	
326		442.04	
327		454.06	
328		511.09	(TFA-Salz): 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, J=0.8, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.04 (b, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.92 (t, J=5.3, 2H), 3.80 (t, J=5.3, 3H), 3.72 (b, 6H), 3.10 (m, 2H), 3.79 (d, J=0.68, 3H)
329		492.08	
330		454.06	
331		452.06	
332		470.08	

333		483.02	
334		511.29	
335		567.15	
336		468.06	
337		470.05	
338		470.07	
339		454.07	
340		509.10	
341		494.98	
342		494.98	
343		482.02	
344		510.06	
345		469.18	
346		466.99	
347		483.03	

Beispiel 348

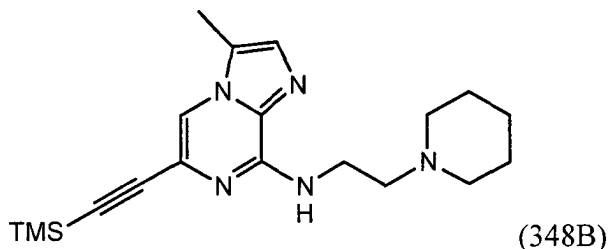


Stufe A:



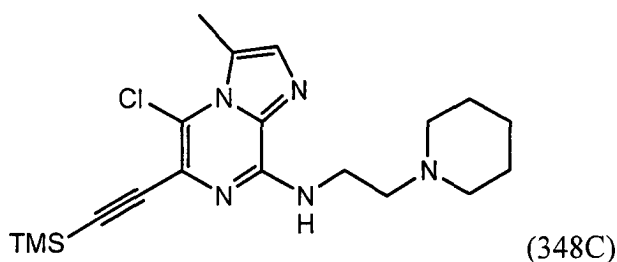
[0336] Beispiel 1D (5,00 g; 20,28 mmol) wurde zu einer Lösung von 1-(2-Aminoethyl)piperidin (3,01 g; 23,50 mmol) und Triethylamin (6,0 ml; 39,22 mmol) in THF (37,0 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 17 h mit einem Ölbad (ca. 65°C) erwärmt, auf Raumtemperatur abgekühlt und der Niederschlag wurde abfiltriert. Kieselgel wurde dem Filtrat zugesetzt und im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Kieselgelbrei wurde einer Flash-Chromatographie (50–70% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Bromidverbindung 348A als schmutzig weißer Feststoff (6,17 g, 90% Ausbeute) erhalten wurde. m/z (M+H)⁺ = 339.

Stufe B:



[0337] Ein Gemisch aus Pd(Ph₃P)₄ (0,94 g; 0,8112 mmol) und CuI (0,31 g; 1,622 mmol) wurde in ein Druckrohr, das eine Lösung von Bromid 348A (6,86 g; 20,28 mmol), Trimethylsilylacetylen (6,49 ml; 45,63 mmol) und Triethylamin (11,31 ml; 81,12 mmol) in DMF (50 ml) enthielt, gegeben. Der Reaktionskolben wurde mit Stickstoff gespült, verschlossen und ca. 3 h auf 64°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und der Niederschlag wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde einem Vakuum ausgesetzt, um das DMF und andere flüchtige Komponenten zu entfernen. Der Rückstand wurde mit Ether gewaschen. Ein Kieselgelbrei wurde aus dem Rückstand hergestellt und einer Flash-Chromatographie (50–80% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Alkin 348B als gelber Schaum (5,90 g, 82% Ausbeute) erhalten wurde. m/z (M+H)⁺ = 356.

Stufe C:

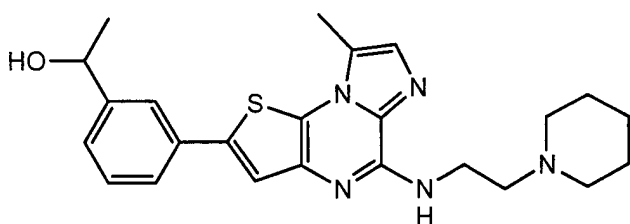


[0338] N-Chlorsuccinimid (2,45 g; 18,39 mmol) wurde zu einer Lösung von Alkin 348B (5,44 g; 15,32 mmol) in THF (80 ml) hinzugefügt, und das so erhaltene Reaktionsgemisch wurde 8 h mit einem Ölbad (ca. 60°C) erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 gelöst und mit Wasser (2×) und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohmaterial wurde einer Flash-Chromatographie unterzogen (90% $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$), wodurch reines Chlorid 348C (4,78 g, 80% Ausbeute) erhalten wurde. m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 391.

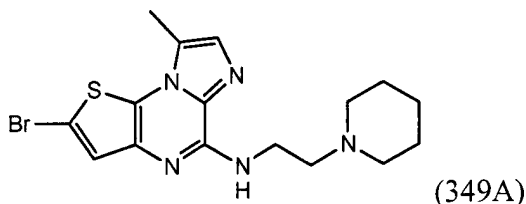
Stufe D:

[0339] DMF (18,0 ml) wurde zu einem Gemisch aus Chloralkin 348C (1,00 g; 2,56 mmol) und $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (1,93 g; 8,03 mmol; der Feststoff wurde mit Mörser und Pistill zerkleinert; 99,99% rein) hinzugegeben, und das so erhaltene heterogene Reaktionsgemisch wurde 1 h mit einem auf 100°C voräquilierten Ölbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und die gesamte flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt. Ein Kieselgelbrei des Rückstandes wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (50–100% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch die Titelverbindung als hellgelber Feststoff (0,36 g, ca. 45%) erhalten wurde. m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 316.

Beispiel 349

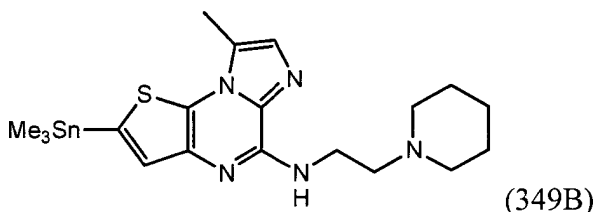


Stufe A:



[0340] N-Bromsuccinimid (373 mg; 2,10 mmol) wurde in Chargen über 3 min zu einer gekühlten (Eiswasser) Halblösung von Amin 348D (617 mg; 1,96 mmol) in THF (12,0 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 17 h gerührt, während das Bad auftauen gelassen wurde. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der sich daraus ergebende feste Rückstand in CHCl_3 gelöst (vorgewaschen mit NaHCO_3 -Lösung) und mit Wasser (3×) und Salzlösung gewaschen. Er wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ein Kieselgelbrei des Rohmaterials wurde hergestellt und einer Flash-Chromatographie (50–100% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch Bromid 349A als schmutzig weißer, flockiger Feststoff (618 mg; ca. 80% Ausbeute) erhalten wurde. m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 394/396.

Stufe B:



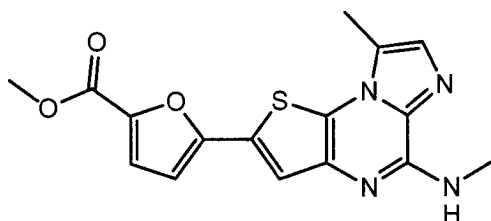
[0341] Eine Lösung von Hexamethyldizinn (1,149 g; 3,51 mmol) in Toluol (10 ml) wurde mit Bromid 349A (378 mg; 0,959 mmol) und Triethylamin (0,27 ml; 1,919 mmol) versetzt. Nachdem 5 min Stickstoff durch das Gemisch hindurchperlen gelassen wurde, wurde $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (38,0 mg; 0,033 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 35 min mit einem Ölbad mit 100°C erhitzt. Das dunkle Reaktionsgemisch wurde auf Raumtem-

peratur abgekühlt, durch eine Celite-Einlage filtriert, mit EtOAc gewaschen, und das Filtrat wurde im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben, und der hellbraune Feststoff wurde abfiltriert und mit reichlich Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet (344 mg von Stannan 349B wurden gewonnen). Die LC/MS-Analyse der Probe zeigte, dass sie geringe Verunreinigungen einschließlich Amin 348D enthält. m/z $(M+H)^+ = 479$.

Stufe C:

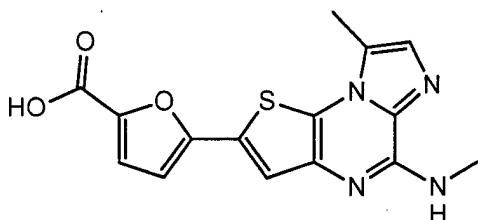
[0342] Stannan 349B (54,4 mg; ca. 0,1138 mmol), 3-Brom- α -methylbenzylalkohol (45,7 mg; 0,2276 mmol), $PdCl_2(Ph_3P)_2$ (7,99 mg; 0,0114 mmol), KF (15,1 mg; 0,2603 mmol) und DMF (2,0 ml) wurden der Reihe nach in ein Fläschchen gegeben. Stickstoff wurde etwa 1 min durch das heterogene Reaktionsgemisch hindurchperlen gelassen, und es wurde in ein Ölbad mit 90°C überführt und mindestens 6 h erhitzt. Als das Stannan vollständig verbraucht war, wurde das DMF im Vakuum entfernt, und das Rohmaterial wurde mit präparativer HPLC gereinigt, wodurch die Titelverbindung (125 mg, 60%) erhalten wurde. m/z $(M+H)^+ = 436$.

Beispiel 350



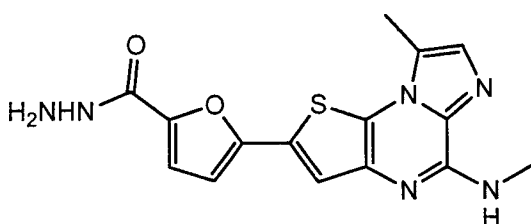
[0343] Stannan 108A (160 mg; ca. 0,4199 mmol), Methyl-5-brom-2-furoat (258,3 mg; 1,2598 mmol), $PdCl_2(Ph_3P)_2$ (28,9 mg; 0,0412 mmol), KF (50,6 mg; 0,8704 mmol) und DMF (5,2 ml) wurden der Reihe nach in ein Fläschchen gegeben. Stickstoff wurde etwa 1 min durch das heterogene Reaktionsgemisch hindurchperlen gelassen, und es wurde in ein Ölbad mit 90°C überführt und mindestens 6 h erhitzt. Als das Stannan vollständig verbraucht war, wurde das Gemisch filtriert, mit DMF gewaschen und das sich daraus ergebende Titelprodukt wurde mit präparativer HPLC gereinigt (86 mg, 60%). m/z $(M+H)^+ = 343,1$.

Beispiel 351



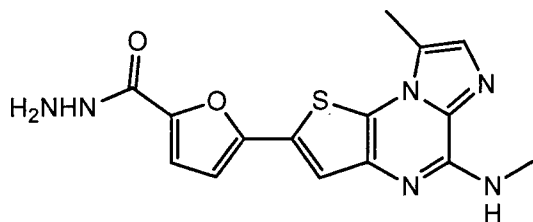
[0344] Stannan 350 (25 mg; 0,0731 mmol) wurde mit 1 N NaOH (0,73 ml; 0,731 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h in ein Ultraschallgerät gegeben und das sich daraus ergebende Titelprodukt wurde mit präparativer HPLC gereinigt (25 mg, 78%). m/z $(M+H)^+ = 329$.

Beispiel 352



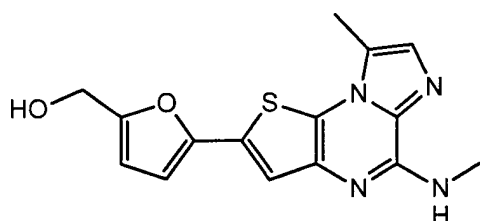
[0345] Das Gemisch von Beispiel 350 (20 mg; 0,058 mmol) und Hydrazin (18,6 mg; 0,58 mmol) in EtOH (1,0 ml)/DMSO (1,0 ml) wurde 2 h in einem Ölbad auf 90°C erhitzt. Das sich daraus ergebende Titelprodukt wurde mit präparativer HPLC gereinigt. Die Ausbeute beträgt 15 mg, 76%. m/z $(M+H)^+ = 343$.

Beispiel 353



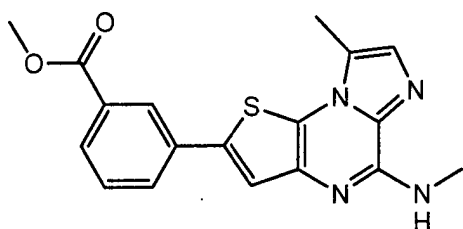
[0346] Das Gemisch von Beispiel 350 (20 mg; 0,058 mmol) und Diethanolamin (60,9 mg; 0,58 mmol) in EtOH (1,0 ml)/DMSO (1,0 ml) wurde über Nacht in einem Ölbad auf 90°C erhitzt. Das sich daraus ergebende Titelprodukt wurde mit präparativer HPLC gereinigt. Die Ausbeute beträgt 17 mg, 70%. m/z (M+H)⁺ = 416.

Beispiel 354



[0347] Stannan 108A (80 mg; ca. 0,210 mmol), 5-Brom-2-furylmethylalkohol (111 mg; 0,630 mmol), PdCl₂(Ph₃P)₂ (14,4 mg; 0,021 mmol), KF (25,3 mg; 0,0435 mmol) und DMF (3,0 ml) wurden der Reihe nach in ein Fläschchen gegeben. Stickstoff wurde etwa 1 min durch das heterogene Reaktionsgemisch hindurchperlen gelassen, und es wurde in ein Ölbad mit 90°C überführt und 16 h erhitzt. Als das Stannan vollständig verbraucht war, wurde das Gemisch filtriert, mit DMF gewaschen und das sich daraus ergebende Titelprodukt wurde mit präparativer HPLC gereinigt. Die Ausbeute beträgt 42,8 mg, 65%. m/z (M+H)⁺ = 315.

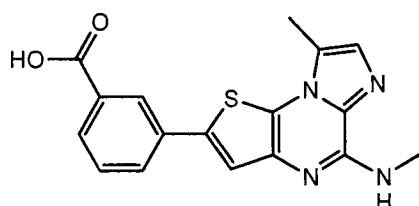
Beispiel 355



[0348] Stannan 108A (160 mg; ca. 0,4199 mmol), Methyl-3-brombenzoat (270,9 mg; 1,2598 mmol), PdCl₂(Ph₃P)₂ (28,9 mg; 0,0412 mmol), KF (50,6 mg; 0,8704 mmol) und DMF (5,2 ml) wurden der Reihe nach in ein Fläschchen gegeben. Stickstoff wurde etwa 1 min durch das heterogene Reaktionsgemisch hindurchperlen gelassen, und es wurde in ein Ölbad mit 90°C überführt und 16 h erhitzt. Als das Stannan vollständig verbraucht war, wurde das Gemisch filtriert, mit DMF gewaschen, und der filtrierte Feststoff enthielt das gewünschte Titelprodukt (Reinheit: 90%). Die Ausbeute beträgt 118 mg, 80%.

¹H NMR (DMSO, δ = 2.50 ppm; 500 MHz) 8.19 (m, 1H), 8.10 (app d, J = 7.5, 1H), 7.92 (app d, J = 7.5, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (app t, J = 7.5, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.00 (d, J = 4, 3H), 2.74 (s, 3H). m/z (M+H)⁺ = 353.1.

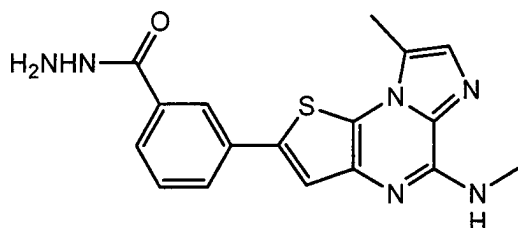
Beispiel 356



[0349] Beispiel 355 (20 mg; 0,057 mmol) wurde mit 1 N NaOH (0,57 ml; 0,57 mmol) versetzt. Das Reaktions-

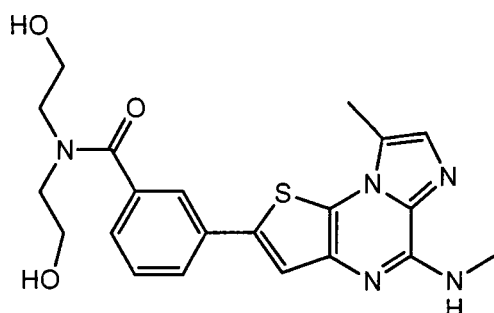
gemischt wurde 1 h in ein Ultraschallgerät gegeben und das sich daraus ergebende Titelprodukt wurde mit präparativer HPLC gereinigt. Die Ausbeute beträgt 15,4 mg, 80%. $m/z (M+H)^+ = 339$.

Beispiel 357



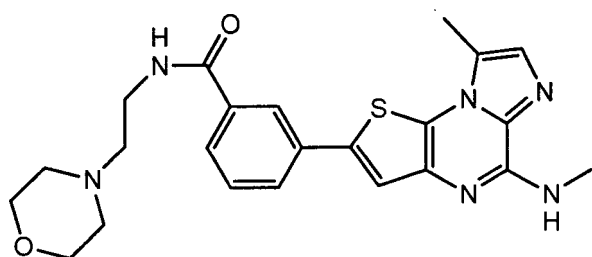
[0350] Ein Gemisch von Beispiel 355 (20 mg; 0,057 mmol) und Hydrazin (18,2 mg; 0,57 mmol) in EtOH (1,0 ml)/DMSO (1,0 ml) wurde 2 h in einem Ölbad auf 90°C erhitzt. Das sich daraus ergebende Titelprodukt wurde mit präparativer HPLC gereinigt. Die Ausbeute beträgt 15,6 mg, 78%. $m/z (M+H)^+ = 353$.

Beispiel 358



[0351] Ein Gemisch von Beispiel 355 (20 mg; 0,057 mmol) und Diethanolamin (59,9 mg; 0,57 mmol) in DMSO (2,0 ml) wurde über Nacht in einem Ölbad auf 90°C erhitzt. Das sich daraus ergebende Titelprodukt wurde mit präparativer HPLC gereinigt. Die Ausbeute beträgt 18 mg, 75%. $m/z (M+H)^+ = 426$.

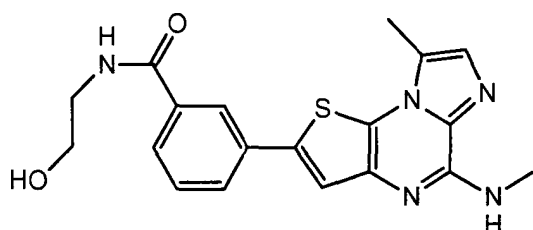
Beispiel 359



[0352] Ein Gemisch von Beispiel 355 (20 mg; 0,057 mmol) und N-(2-Aminoethyl)morpholin (74,1 mg; 0,57 mmol) in DMSO (2,0 ml) wurde 2 Tage in einem Ölbad auf 90°C erhitzt. Das sich daraus ergebende Titelprodukt wurde mit präparativer HPLC gereinigt. Die Ausbeute beträgt 19 mg, 74%.

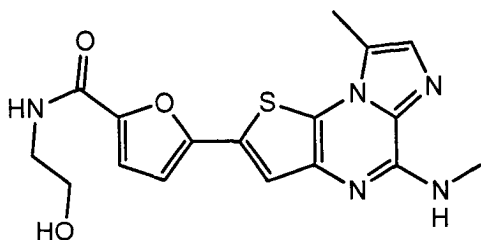
$^1\text{H NMR}$ (DMSO, $\delta = 2.50$ ppm; 500 MHz): 9.00 (app t, $J = 5.0$, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.12 (app d, $J = 7.5$, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.98 (app d, $J = 7.5$, 1H), 7.74 (app t, $J = 7.5$, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 3.33-3.90 (m, 8H), 3.22 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.14 (d, $J = 2.5$, 3H), 2.89 (s, 3H). $m/z (M+H)^+ = 451.1$.

Beispiel 360



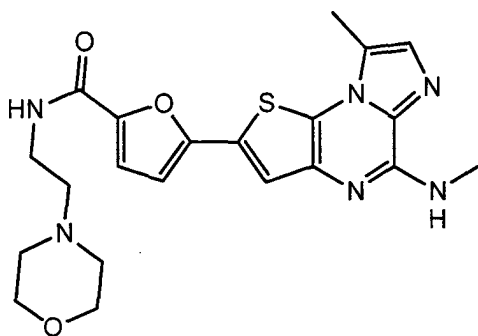
[0353] Ein Gemisch von Beispiel 355 (20 mg; 0,057 mmol) und 2-Aminoethanol (34,8 mg; 0,57 mmol) in DMSO (2,0 ml) wurde 1 h in einem Ölbad auf 90°C erhitzt. Das sich daraus ergebende Titelprodukt wurde mit präparativer HPLC gereinigt. Die Ausbeute beträgt 16,5 mg, 76%. m/z (M+H)⁺ = 382.

Beispiel 361



[0354] Ein Gemisch von Beispiel 350 (20 mg; 0,058 mmol) und 2-Aminoethanol (36,4 mg; 0,58 mmol) in DMSO (2,0 ml) wurde 1 h in einem Ölbad auf 90°C erhitzt. Das sich daraus ergebende Titelprodukt wurde mit präparativer HPLC gereinigt. Die Ausbeute beträgt 16,6 mg, 77%. m/z (M+H)⁺ = 372.

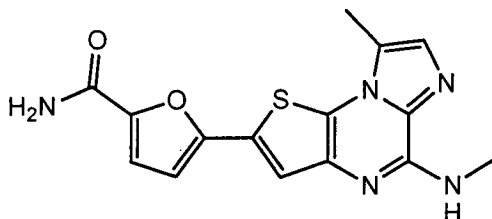
Beispiel 362



[0355] Ein Gemisch aus Beispiel 350 (20 mg; 0,058 mmol) und N-(2-Aminoethyl)morpholin (75,4 mg; 0,58 mmol) in DMSO (2,0 ml) wurde 2 Tage in einem Ölbad auf 90°C erhitzt. Das sich daraus ergebende Titelprodukt wurde mit präparativer HPLC gereinigt. Die Ausbeute beträgt 18,9 mg, 74%.

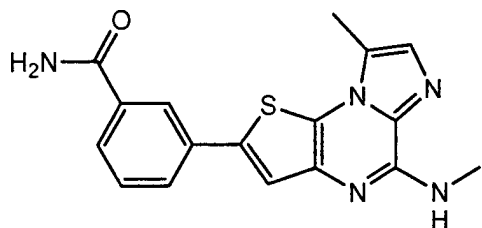
¹H NMR (DMSO, δ = 2.50 ppm; 500 MHz): 8.67 (app t, J = 5.5, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 (d, J = 4.0, 1H), 7.07 (d, J = 3.5, 1H), 3.80-3.33 (m, 8H), 3.20 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.99 (m, 3H), 2.73 (s, 3H). m/z (M+H)⁺ = 441.1.

Beispiel 363



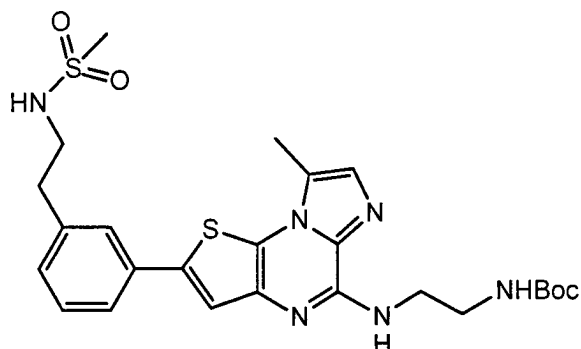
[0356] Ein Gemisch von Beispiel 350 (20 mg; 0,058 mmol) und NH₄OH (ca. 30% in H₂O; 4,0 ml) in DMSO (1,0 ml) wurde 4 h in einem Druckrohr auf 90°C erhitzt. Das sich daraus ergebende Titelprodukt wurde mit präparativer HPLC gereinigt. Die Ausbeute beträgt 14,6 mg, 77%. m/z (M+H)⁺ = 328.

Beispiel 364



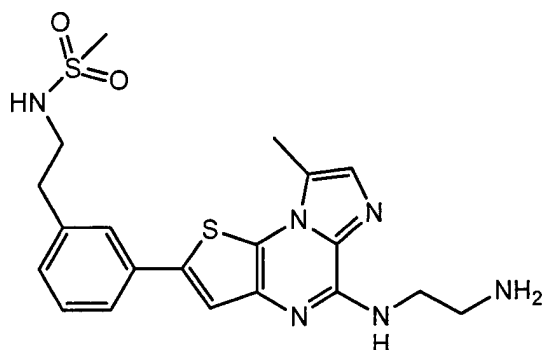
[0357] Ein Gemisch von Beispiel 355 (20 mg; 0,057 mmol) und NH_4OH (ca. 30% in H_2O ; 4,0 ml) in DMSO (1,0 ml) wurde 4 h in einem Druckrohr auf 90°C erhitzt. Das sich daraus ergebende Titelprodukt wurde mit präparativer HPLC gereinigt. Die Ausbeute beträgt 15 mg, 78%. m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 338.

Beispiel 365



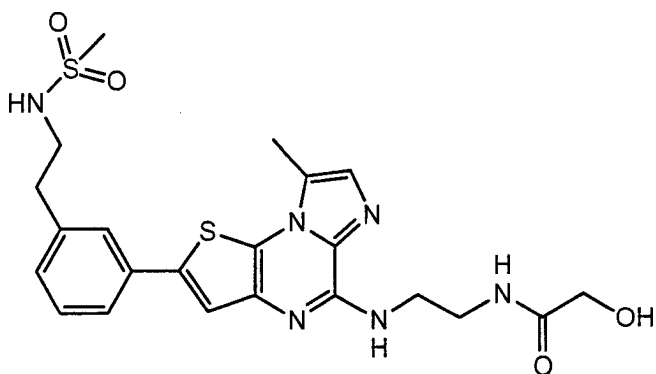
[0358] Eine Lösung von Beispiel 69A (200 mg; 0,392 mmol) und Herstellung 29 (227 mg; 0,816 mmol) in Dioxan (6,0 ml) wurde mit Stickstoff entgast und mit $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (16,9 mg; 0,0146 mmol) und LiCl (57,1 mg; 1,347 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 90°C für 4 h gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt, mit EtOAc verdünnt und über Kieselgel eingengt. Der so erhaltene Kieselgelbrei wurde einer üblichen Flash-Chromatographie (60–75% EtOAc/Hexan) unterzogen, wodurch die Titelverbindung als weißer Feststoff (149 mg; 70%) isoliert wurde. m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 545.

Beispiel 366



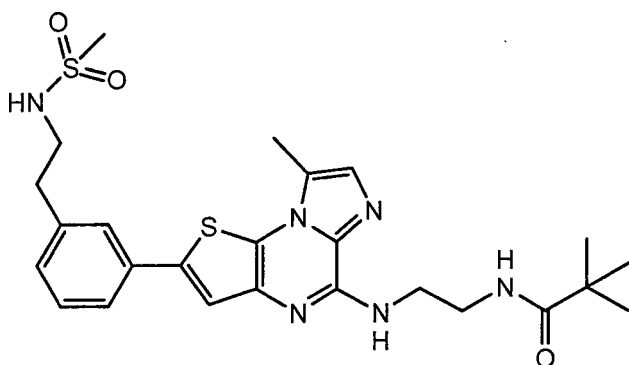
[0359] Beispiel 365 (200 mg; 0,376 mmol) wurde mit 20% TFA/ CH_2Cl_2 (12 ml) in einem Eisbad versetzt, und anschließend wurde das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 4 h gerührt. Die flüchtige Komponente wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde mit Ether verrieben und der so erhaltene rohe Feststoff wurde über eine präparative HPLC gereinigt, wodurch das TFA-Salz der Titelverbindung (146 mg, 90%) erhalten wurde. m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 445.

Beispiel 367



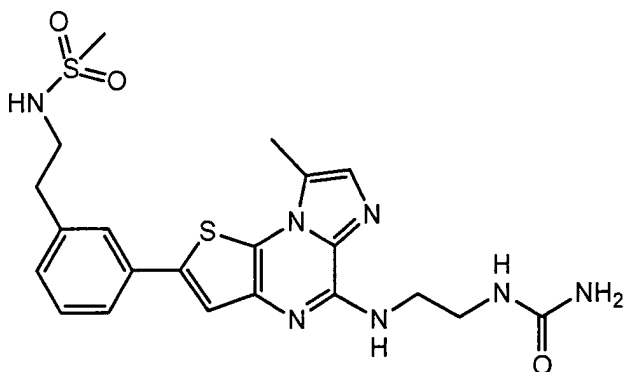
[0360] Eine Lösung von Ethylchloroformiat (10,7 mg; 0,0986 mmol) in THF (1 ml) wurde tropfenweise bei -5°C zu einer Lösung von Glycolsäure (6,8 mg; 0,0896 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (12,7 mg; 0,0986 mmol) in THF (1 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei -5°C für 40 min gerührt und anschließend wurde eine Lösung von Beispiel 366 (TFA-Salz; 50 mg; 0,0896 mmol) in THF (1 ml) zugesetzt. Nach Rühren bei 0°C für 4 h wurde das Reaktionsgemisch in Salzlösung gegossen. Das so erhaltene Gemisch wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen (2 \times), über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Die so erhaltene Titelverbindung wurde über eine präparative HPLC gereinigt (33,7 mg, 75%). m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 503$.

Beispiel 368



[0361] NaHCO_3 (15,1 mg; 0,18 mmol) wurde zu einem Gemisch von Beispiel 366 (TFA-Salz; 25,1 mg; 0,045 mmol) in EtOH (1 ml)/ H_2O (1 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min gerührt und anschließend wurde Trimethylacetylchlorid (5,43 mg; 0,045 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf 60°C erwärmt. Das so erhaltene rohe Titelprodukt wurde über eine präparative HPLC gereinigt (17,6 mg, 74%). m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 529$.

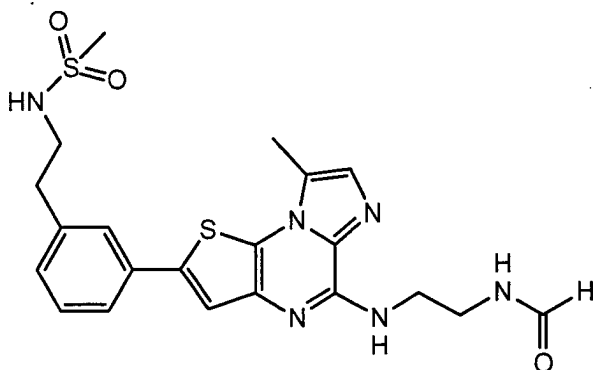
Beispiel 369



[0362] Ein Gemisch von Beispiel 366 (TFA-Salz; 70 mg; 0,125 mmol) und Trimethylsilylisocyanat (85%; 51 mg; 0,0376 mmol) in THF (5,0 ml) wurde 18 h bei 65°C in einem verschlossenen Rohr gerührt. Das so erhal-

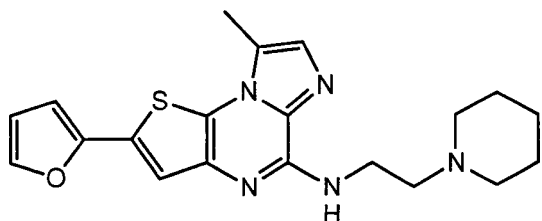
tene Titelprodukt wurde über eine präparative HPLC gereinigt (48,1 mg, 79%). m/z (M+H)⁺ = 488.

Beispiel 370



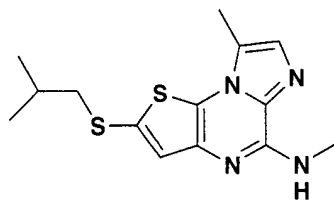
[0363] Ein Gemisch von Beispiel 366 (100 mg; 0,225 mmol) und Ethylformiat (50 mg; 0,676 mmol) in THF (5,0 ml) wurde 12 h bei 65°C in einem verschlossenen Rohr gerührt. Das so erhaltene Titelprodukt wurde über eine präparative HPLC gereinigt (82,8 mg, 78%). m/z (M+H)⁺ = 473.

Beispiel 371



[0364] Bromid 349A (100,0 mg; ca. 0,254 mmol), 2-(Tributylstannyl)furan (200,6 mg; 0,562 mmol), PdCl₂(Ph₃P)₂ (37,9 mg; 0,054 mmol), KF (57,2 mg; 0,985 mmol) und DMF (3,2 ml) wurden der Reihe nach in ein Fläschchen gegeben. Stickstoff wurde etwa 1 min durch das heterogene Reaktionsgemisch hindurchperlen gelassen, und es wurde in ein Ölbad mit 100°C überführt und 16 h erhitzt. DMF wurde im Vakuum entfernt. Wieder aufgelöst in EtOAc und mit Wasser, Salzlösung gewaschen, getrocknet über MgSO₄ und eingeeengt. Das sich daraus ergebende Titelprodukt (dunkelbraun) wurde mit präparativer HPLC gereinigt (59 mg, 61%). ¹H NMR (DMSO, δ = 2.50 ppm; 500 MHz) 7.79 (br t, J = 5.6, 1H), 7.77 (d, J = 1.5, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.94 (d, J = 3.5, 1H), 6.65 (dd, J = 3.5, 1.5, 1H), 3.86 (app q, J = 6.0, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.41 (m, 1H). m/z (M+H)⁺ = 382.1.

Beispiel 372

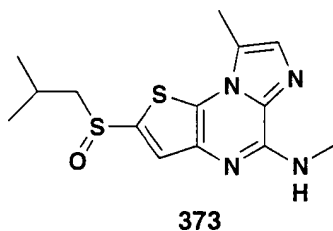


372

[0365] Eine Lösung von N-(2-Brom-8-methyl-1-thia-4,6,8a-triaza-as-indacen-5-yl)-N-methylamin (0,050 g; 0,168 mmol) in N,N-Dimethylformamid (4 ml) wurde mit 2-Methyl-1-propanthiol (150 µl; 2,0 mmol) und Kaliumhydroxid (0,038 g; 0,67 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht in einem verschlossenen Rohr auf 85°C erhitzt, dann mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und der Rückstand wurde über präparative HPLC (Acetonitril/Wasser/Ammoniumacetat) gereinigt, wodurch Verbindung 372 (0,014 g, 28%) erhalten wurde.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.46 (1H, q, J = 4.6 Hz), 7.38 (1H, s), 7.34 (1H, s), 2.96 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.81 (2H, d, J = 7.1 Hz), 2.66 (3H, s), 1.81 (1H, m), 1.00 (6H, d, J = 7.1 Hz). LRMS (ESI, m/z , M+H⁺) 306.

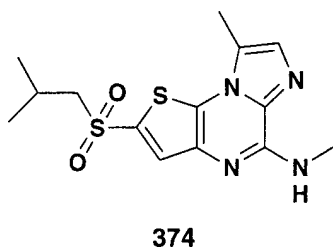
Beispiel 373



[0366] Eine Lösung von N-(2-(2-Methylpropylthio)-8-methyl-1-thia-4,6,8a-triaza-as-indacen-5-yl)-N-methylamin (0,005 g; 0,016 mmol) in Dichlormethan (3 ml) wurde mit Peressigsäure (0,1 M in Essigsäure; 0,195 ml; 0,019 mmol) bei -15°C versetzt. Man ließ das Reaktionsgemisch über 5 h langsam Raumtemperatur erreichen und es wurde dann mit Dimethylsulfid (1 M Lösung in Methanol) gequencht. Die Lösungsmittel wurden verdampft, wodurch Verbindung 373 (0,0045 g, 90%) als weißer Feststoff erhalten wurde.

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.81 (1H, s), 7.70 (1H, br s), 7.41 (1H, s), 3.12 (1H, m), 2.99 (3H, d, J = 3.4 Hz), 2.95 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.04 (1H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.06 (3H, d, J = 6.6 Hz). LRMS (ESI, m/z, M+H⁺) 323.

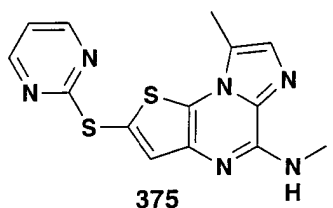
Beispiel 374



[0367] Eine Lösung von N-(2-(2-Methylpropylthio)-8-methyl-1-thia-4,6,8a-triaza-as-indacen-5-yl)-N-methylamin (0,003 g; 0,010 mmol) in Dichlormethan (3 ml) wurde mit Peressigsäure (0,1 M in Essigsäure; 0,190 ml; 0,019 mmol) bei Raumtemperatur versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt, dann wurde Peressigsäure (0,190 ml; 0,019 mmol) zugesetzt und das Gemisch wurde unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde mit Dimethylsulfid (1 M Lösung in Methanol) gequencht und die Lösungsmittel wurden verdampft, wodurch Verbindung 374 (0,003 g, quantitativ) als schmutzig weißer Feststoff erhalten wurde.

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.97 (1H, s), 7.75 (1H, q, J = 4.5 Hz), 7.43 (1H, s), 3.44 (2H, d, J = 6.1 Hz), 2.99 (3H, d, J = 4.5 Hz), 2.72 (3H, s), 2.10 (1H, m), 1.02 (6H, d, J = 7.2 Hz). LRMS (ESI, m/z, M+H⁺) 339.

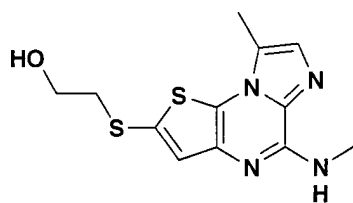
Beispiel 375



[0368] Eine Lösung von Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,010 g) und Bis[(2-diphenylphosphino)phenyl]ether (0,010 g) in Toluol (6 ml) wurde 3 min mit Argon durchperlt. N-(2-Brom-8-methyl-1-thia-4,6,8a-triaza-as-indacen-5-yl)-N-methylamin (0,020 g; 0,067 mmol) wurde zugesetzt, gefolgt von 2-Mercaptopyrimidin (0,011 g; 0,1 mmol) und Kalium-tert-butoxid (1,0 M Lösung in Tetrahydrofuran; 0,1 ml; 0,1 mmol). Das Gemisch wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der Rückstand wurde mit präparativer HPLC gereinigt, wodurch Verbindung 375 (0,004 g, 18%) als weißer Feststoff erhalten wurde.

¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.68 (2H, d, J = 4.6 Hz), 7.62 (1H, s), 7.54 (1H, br q), 7.39 (1H, s), 7.33 (1H, t, J = 4.6 Hz), 2.98 (3H, d, J = 4.7 Hz), 2.68 (3H, s). LRMS (ESI, m/z, M+H⁺) 329.

Beispiel 376

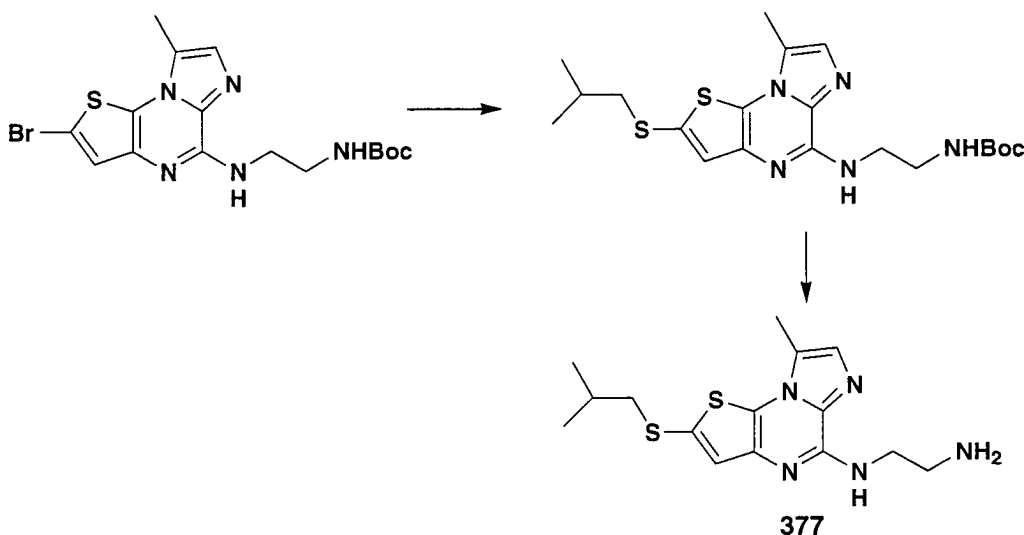


376

[0369] Eine Lösung von N-(2-Brom-8-methyl-1-thia-4,6,8a-triaza-as-indacen-5-yl)-N-methylamin (0,025 g; 0,0841 mmol) in N,N-Dimethylformamid (3 ml) wurde mit 2-Hydroxyethanthiol (15 μ l; 0,168 mmol), Kaliumhydroxid (0,009 g; 0,168 mmol) und Kupfer(I)-oxid (0,012 g; 0,0841 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde in einem verschlossenen Rohr 3 h auf 85°C erhitzt, dann mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und der Rückstand wurde über präparative HPLC (Acetonitril/Wasser/Ammoniumacetat) gereinigt, wodurch Verbindung 376 (0,005 g, 20%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.45 (1H, s), 7.27 (1H, s), 5.98 (1H, m), 3.83 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.80 (1H, t, J = 6.1 Hz), 3.19 (3H, d, J = 5.1 Hz), 3.04 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.72 (3H, s). LRMS (ESI, m/z, $\text{M}+\text{H}^+$) 295.

Beispiel 377

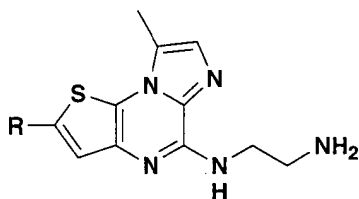


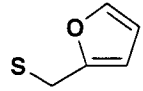
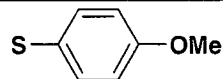
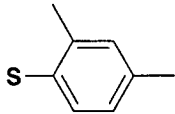
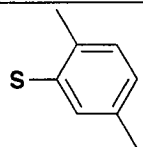
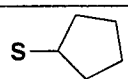
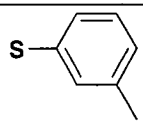
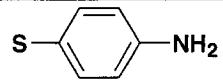
377

[0370] N-(2-Brom-8-methyl-1-thia-4,6,8a-triaza-as-indacen-5-yl)-N-(2-tert-butoxycarbonylaminoethyl)amin (0,010 g; 0,023 mmol) wurde umgesetzt, wie in Beispiel 1 beschrieben, wodurch N-(2-(2-Methylpropylthio)-8-methyl-1-thia-4,6,8a-triaza-as-indacen-5-yl)-N-(2-tert-butoxy-carbonylaminoethyl)amin (0,004 g, 40%) erhalten wurde. Diese Verbindung wurde anschließend in einer Lösung von Dichlormethan/Trifluoressigsäure (8:2, 3 ml) bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Die Lösungsmittel wurden verdampft, wodurch Verbindung 377 als brauner Feststoff (0,003 g, 61%, 2 TFA-Salze) erhalten wurde.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7.77 (2H, br s), 7.67 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.41 (1H, s), 7.37 (1H, s), 3.72 (2H, q, J = 5.9 Hz), 3.11 (2H, m), 2.83 (2H, d, J = 6.5 Hz), 2.68 (3H, s), 1.81 (1H, m), 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz). LRMS (ESI, m/z, $\text{M}+\text{H}^+$) 336.

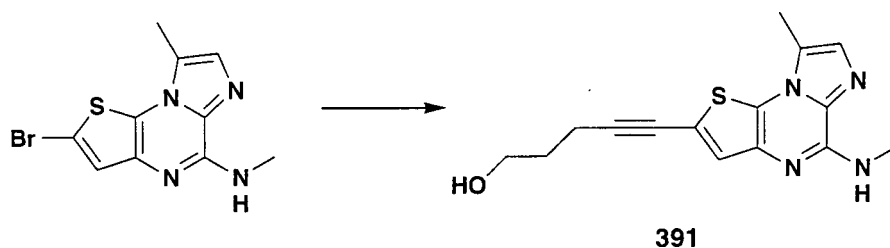
[0371] Die folgenden Beispiele wurden hergestellt, wie in Beispiel 377 beschrieben.



Bsp.	R	HPLC Ret.-zeit ^a (min.)	Reinheit %	MS (e/z) (M+H) ⁺
378	SCH(CH ₃) ₂	1.69	100	322
379	SCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	1.13	100	354
380		1.65	100	360
381	S(CH ₂) ₄ CH ₃	2.14	100	350
382		1.8	96.3	386
383	SCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	2.05	100	350
384	SCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2.09	100	350
385		2.28	100	384
386		2.27	100	384
387		2.07	100	348
388		2.09	100	370
389		1.51	91.3	371
390	SCH ₂ CH ₂ NH ₂	1.38	81.8	323

^aZur Bestimmung der Retentionszeiten verwendete HPLC-Bedingungen: 2 min Gradient 0–100% B in A; (A; 5 mM NH₄OAc in Wasser/Acetonitril 90:10; B; 5 mM NH₄OAc in Wasser/Acetonitril 10:90) unter Verwendung einer Primesphere C18 4,6 × 30 mm Säule bei 254 nm

Beispiel 391

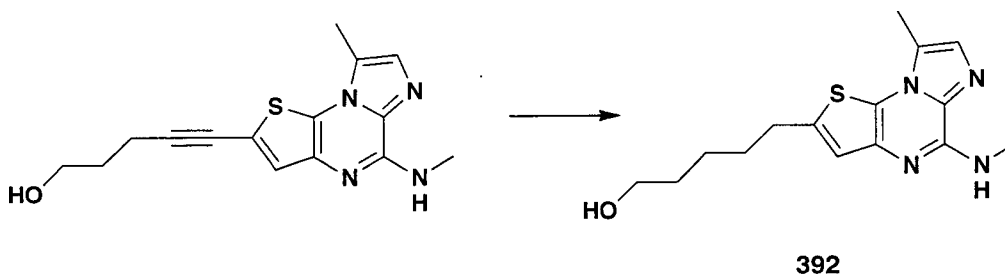


[0372] Zu einer Lösung von N-(2-Brom-8-methyl-1-thia-4,6,8a-triaza-as-indacen-5-yl)-N-methylamin (0,050

g; 0,0168 mmol) in N,N-Dimethylformamid (3 ml) wurden Kupfer(I)-iodid (15 mg), Triethylamin (0,1 ml) und 5-Hydroxypentin (0,392 μ l; 4,2 mmol) zugegeben. Argon wurde durch die Lösung hindurchperlen gelassen, dann wurde Palladium(II)-triphenylphosphin (15 mg) zugesetzt und das Gemisch wurde bei 80°C für 4 h gerührt. Das Gemisch wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der Rückstand wurde mit präparativer HPLC gereinigt, wodurch Verbindung 391 (0,044 g, 88%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.49 (1H, q, J = 4.5 Hz), 7.36 (1H, s), 7.35 (1H, s), 4.56 (1H, br t), 3.52 (2H, br q), 2.97 (3H, d, J = 4.5 Hz), 2.66 (3H, s), 2.55 (2H, t, J = 7.1 Hz), 1.71 (2H, m). LRMS (ESI, m/z, M+H $^+$) 301.

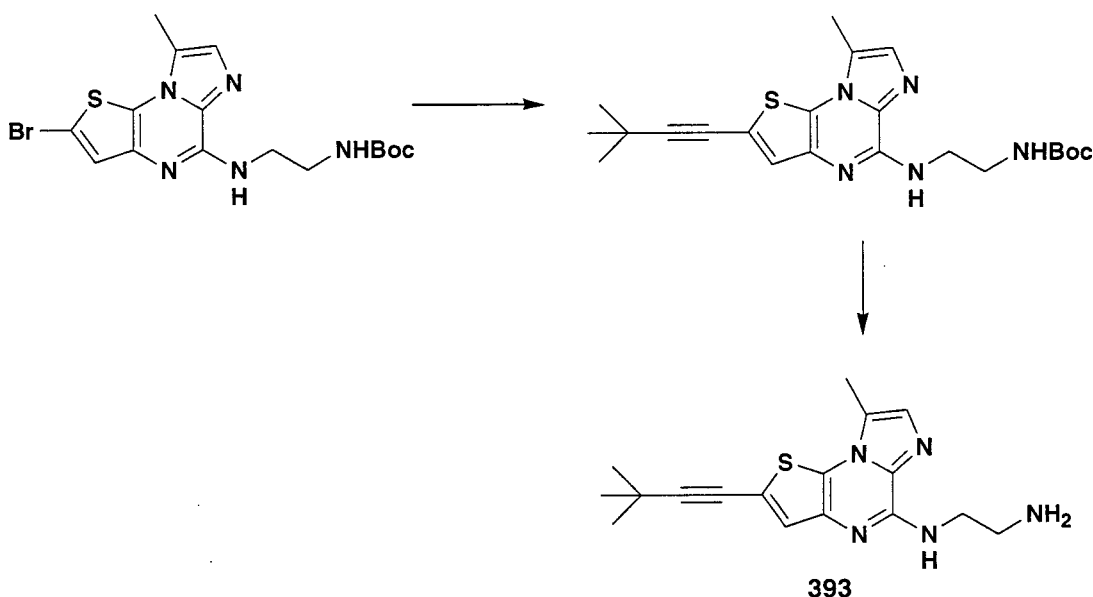
Beispiel 392



[0373] Eine Lösung von N-(2-Hydroxy-pentin-5-yl)-8-methyl-1-thia-4,6,8a-triaza-as-indacen-5-yl)-N-methylamin (0,015 g; 0,05 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde in Gegenwart von 10% Pd/C hydriert (Parr, 15 psi). Das Gemisch wurde 2,5 h gerührt, dann über Celite filtriert und mit Ethanol und Dichlormethan/Methanol (9:1) gewaschen. Die Lösungsmittel wurden verdampft und der Rückstand wurde mit präparativer HPLC gereinigt, wodurch Verbindung 392 (5 mg, 33%) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.31 (1H, s), 7.29 (1H, m), 7.02 (1H, s), 4.35 (1H, t, J = 5.0 Hz), 3.40 (2H, m), 2.96 (3H, d, J = 4.5 Hz), 2.86 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.66 (3H, s), 1.68 (2H, m), 1.49-1.36 (4H, m). LRMS (ESI, m/z, M+H $^+$) 305.

Beispiel 393



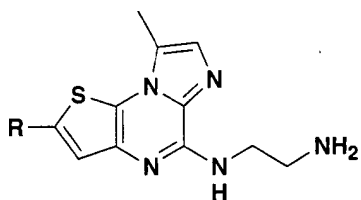
[0374] Zu einer Lösung von N-(2-Brom-8-methyl-1-thia-4,6,8a-triaza-as-indacen-5-yl)-N-(2-tert-butoxycarbonylaminoethyl)amin (0,030 g; 0,070 mmol) in N,N-Dimethylformamid (1 ml) wurden Kupfer(I)-iodid (10,5 mg), Triethylamin (0,05 ml) und 2,2-Dimethyl-but-3-in (200 μ l; 3,65 mmol) zugegeben. Argon wurde durch die Lösung hindurchperlen gelassen, dann wurde Palladium(II)-triphenylphosphin (13,8 mg) zugesetzt und das Gemisch wurde bei 80°C für 2 h gerührt. Das Gemisch wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der Rückstand wurde mit Kieselgelchromatographie (50% Ethylacetat in Hexan) gereinigt, wodurch N-(2-Hydroxy-pentin-5-yl)-8-methyl-1-thia-4,6,8a-triaza-as-indacen-5-yl)-N-(2-tert-butoxycarbonylaminoethyl)amin (0,021 g, 70%) erhalten wurde. Diese Verbindung wurde in Dichlormethan (1 ml) gelöst und 45 min mit Trifluoressigsäure (0,2 ml) behandelt. Die Lösungsmittel wurden verdampft und der Rückstand wurde in Methanol gelöst und mit MP-Carbonat-Harz versetzt. Dieses Gemisch wurde bei Raumtemperatur 2 h gerührt, dann filtriert. Das Harz wurde mit Methanol gewaschen und das Filtrat wurde eingeeengt, wodurch Verbindung

393 (0,014 g, 87%) erhalten wurde.

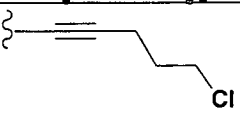
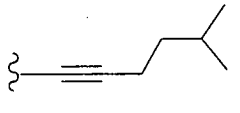
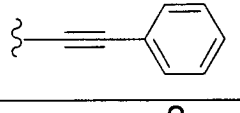

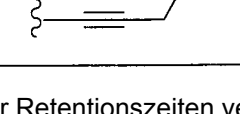
NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.36 (2H, s), 7.27 (1H, s), 7.25 (1H, s), 3.51 (2H, q, J = 5.6 Hz), 2.87 (2H, m), 2.65 (3H, s), 1.24 (9H, s). LRMS (ESI, m/z, M+H⁺) 327.

HRMS für C₁₇H₂₁N₅S berechnet: 327,1518; gefunden: 327,1516.

[0375] Die folgenden Beispiele wurden hergestellt, wie in Beispiel 393 beschrieben.

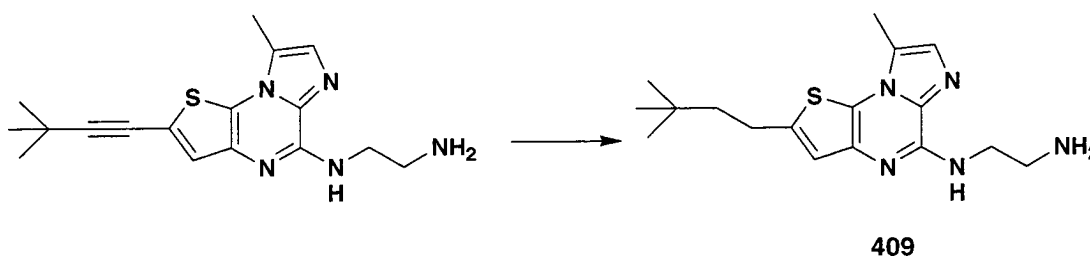


Bsp.	R	HPLC Ret.-zeit ^a (min.)	Purity %	MS (e/z) (M+H) ⁺
394		2.11	100	378
395		1.73	100	349
396		2.18	100	312
397		1.47	100	328
398		1.36	100	316
399		3.01	97	368
400		2.8	100	354
401		1.84	100	364
402		2.2	100	314
403		1.22	100	330

404		2.11	100	348
405		2.69	100	342
406		2.43	100	348
407		1.65	100	316
408		1.29	100	302

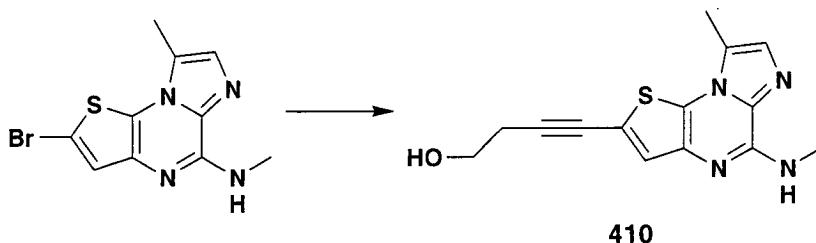
^aZur Bestimmung der Retentionszeiten verwendete HPLC-Bedingungen: 2 min Gradient 0–100% B in A; (A; 5 mM NH₄OAc in Wasser/Acetonitril 90:10; B; 5 mM NH₄OAc in Wasser/Acetonitril 10:90) unter Verwendung einer Primesphäre C18 4,6 × 30 mm Säule bei 254 nm

Beispiel 409



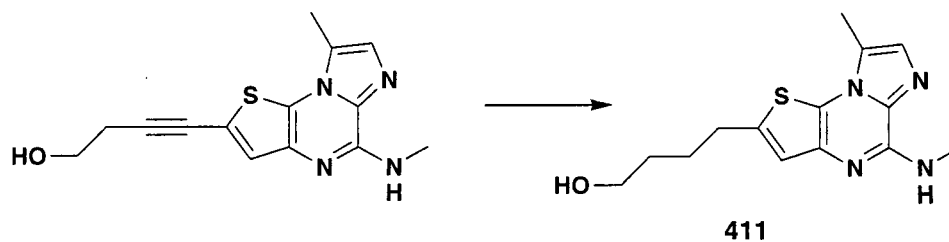
[0376] Eine Lösung von N-(2-(2,2-Dimethyl-butynyl)-8-methyl-1-thia-4,6,8a-triaza-as-indacen-5-yl)-N-(2-aminoethyl)amin (0,017 g; 0,0519 mmol) in Methanol (1 ml) wurde mit 10% Pd/C (0,002 g) versetzt und unter Wasserstoff 5 h gerührt. Das Gemisch wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel wurde verdampft, wodurch Verbindung 409 (0,004 g, 29%) als gummiartiger Feststoff erhalten wurde.
 NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 0.96 (9H, s), 1.62 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.85 (2H, m), 3.23 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.81 (2H, t, J = 5.6 Hz), 6.97 (1H, s), 7.30 (1H, s). LRMS (ESI, m/z, M+H⁺) 332.
 HRMS für C₁₇H₂₆N₅S berechnet: 332,1909; gefunden: 332,1912.

Beispiel 410



[0377] Eine Lösung von N-(2-Brom-8-methyl-1-thia-4,6,8a-triaza-as-indacen-5-yl)-N-methylamin (0,040 g; 0,135 mmol) in N,N-Dimethylformamid (3 ml) wurde mit 3-Butin-1-ol (0,4 ml), Triethylamin (0,1 ml), Kupfer(I)-iodid (0,01 g) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,01 g) versetzt. Das Gemisch wurde bei 100°C für 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde mit präparativer HPLC gereinigt, wodurch Verbindung 410 (0,029 g, 74%) erhalten wurde.
 NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7.49 (1H, q, J = 4.7 Hz), 7.35 (2H, s), 4.95 (1H, br t), 3.60 (2H, br qa), 2.97 (3H, d, J = 4.7 Hz), 2.66 (3H, s), 2.64 (2H, t, J = 6.9 Hz). LRMS (ESI, m/z, M+H⁺) 287.

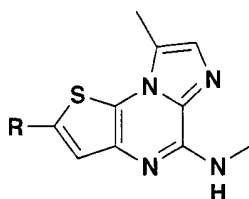
Beispiel 411

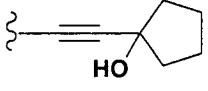
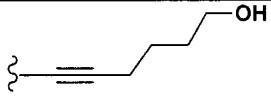
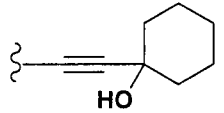
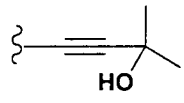
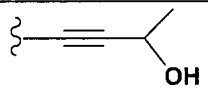
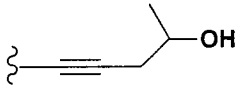
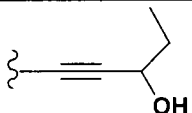
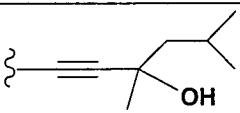
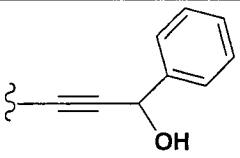
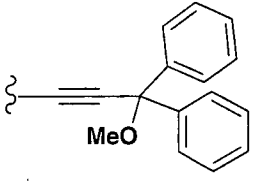


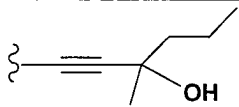
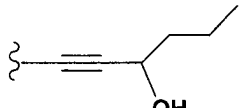
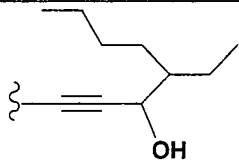
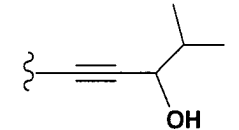
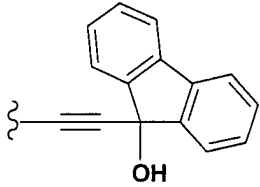
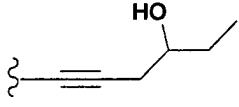
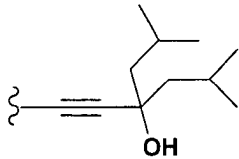
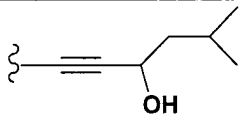
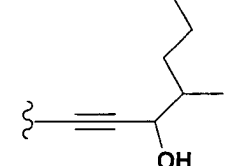
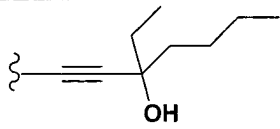
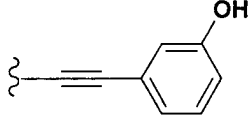
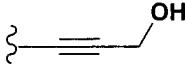
[0378] Eine Lösung von N-(2-(4-Hydroxybutinyl)-8-methyl-1-thia-4,6,8a-triaza-as-indacen-5-yl)-N-methylamin (0,008 g; 0,028 mmol) in Ethanol (5 ml) wurde mit 10% Pd/C (0,005 g) versetzt und in einem Parr-Hydrierapparat hydriert (15 psi). Das Gemisch wurde über Celite filtriert, welches dann mit Dichlormethan/Methanol (1:1) gewaschen wurde. Die Lösungsmittel wurden verdampft, wodurch Verbindung 411 (0,004 g, 50%) erhalten wurde.

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.32 (1H, s), 7.31 (1H, qa, J = 5.1 Hz), 7.02 (1H, s), 4.41 (1H, t, J = 5.2 Hz), 3.45 (2H, q, J = 6.3 Hz), 2.95 (3H, d, J = 5.1 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.66 (3H, s), 1.71 (2H, m), 1.03 (2H, m). LRMS (ESI, m/z, M+H⁺) 291.

[0379] Die folgenden Beispiele wurden wie in Beispiel 410 beschrieben hergestellt.



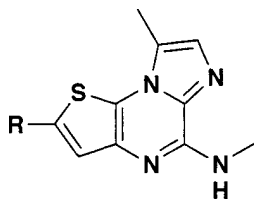
Bsp.	R	HPLC Ret.-zeit ^a (min.) ^a	Reinheit %	MS (e/z) (M+H) ⁺
412		1.65	100	327
413		1.51	100	315
414		1.74	100	341
415		1.47	83	301
416		1.38	100	287
417		1.43	91	301
418		1.52	100	301
419		1.87	100	343
420		1.68	100	349.
421		2.45	100	439

422		1.74	100	329
423		1.66	92	315
424		2.18	100	371
425		1.65	100	315
426		1.92	95	423
427		1.56	100	315
428		2.31	100	385
429		1.77	100	329
430		1.92	100	343
431		2.02	100	357
432		1.78	91	335
433		1.30	96	273

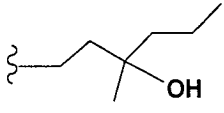
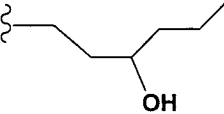
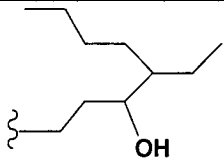
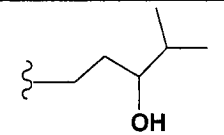
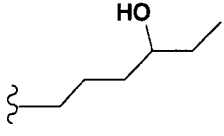
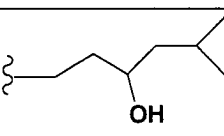
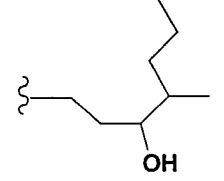
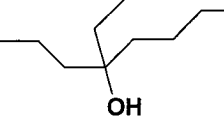
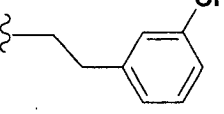
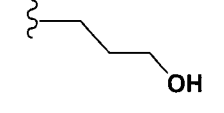
^aZur Bestimmung der Retentionszeiten verwendete HPLC-Bedingungen: 2 min Gradient 0–100% B in A; (A; 5

mM NH₄OAc in Wasser/Acetonitril 90:10; B; 5 mM NH₄OAc in Wasser/Acetonitril 10:90) unter Verwendung einer Primesphäre C18 4,6 × 30 mm Säule bei 254 nm

[0380] Die folgenden Beispiele wurden hergestellt, wie in Beispiel 411 beschrieben.

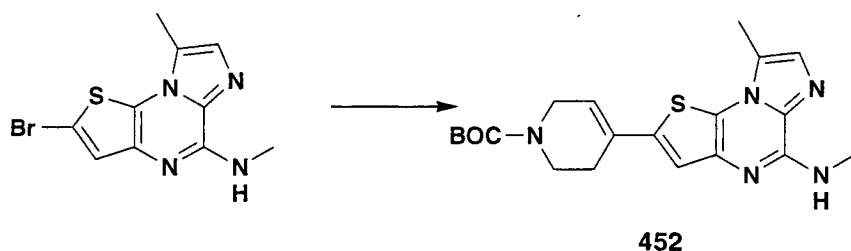


Bsp.	R	HPLC Ret.-zeit ^a (min.) ^a	Reinheit %	MS (e/z) (M+H) ⁺
434		1.61	100	331
435		1.55	100	319
436		1.74	98	345
437		1.41	100	305
438		1.34	100	291
439		1.43	94	305
440		1.82	89	347
441		1.65	96	353

442		1.66	95	333
443		1.6	97	319
444		2.12	86	375
445		1.59	100	319
446		1.55	100	319
447		1.72	99	333
448		1.87	94	347
449		1.95	88	361
450		1.65	81	339
451		1.26	95	277

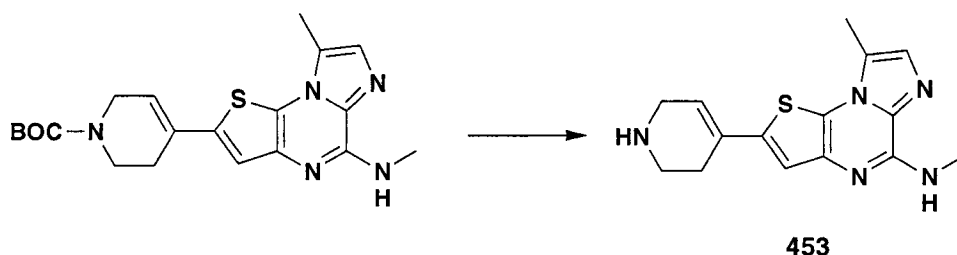
^aZur Bestimmung der Retentionszeiten verwendete HPLC-Bedingungen: 2 min Gradient 0–100% B in A; (A; 5 mM NH₄OAc in Wasser/Acetonitril 90:10; B; 5 mM NH₄OAc in Wasser/Acetonitril 10:90) unter Verwendung einer Primesphere C18 4,6 × 30 mm Säule bei 254 nm

Beispiel 452



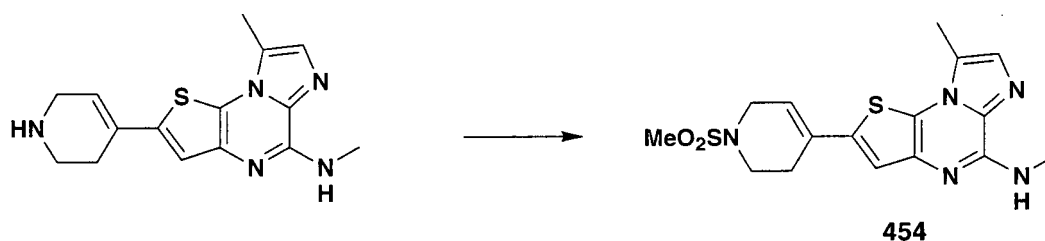
[0381] Eine gerührte Lösung von N-(2-Brom-8-methyl-1-thia-4,6,8a-triaza-as-indacen-5-yl)-N-methylamin (0,050 g; 0,168 mmol) in N-Methylpyrrolidinon (4 ml) wurde mit N-Boc-1,2,3,6-Tetrahydro-4-tributylstannylypyridin (0,119 g; 0,252 mmol), Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (10 mg) und Triphenylarsin (15 mg) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf 90°C erhitzt und wurde dann mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde die organische Phase eingeeengt, wobei sich ein Rückstand ergab, der mit präparativer Dünnschichtchromatographie, gefolgt von präparativer HPLC, gereinigt wurde, wodurch Verbindung 452 (0,035 g, 52%) erhalten wurde. NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1.44 (9H, s), 2.69 (3H, s), 2.55 (2H, br s), 2.96 (3H, d, J = 4.7 Hz), 3.57 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.02 (2H, br s), 6.19 (1H, br s), 7.29 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.40 (1H, q). LRMS (ESI, m/z, M+H⁺) 399.

Beispiel 453



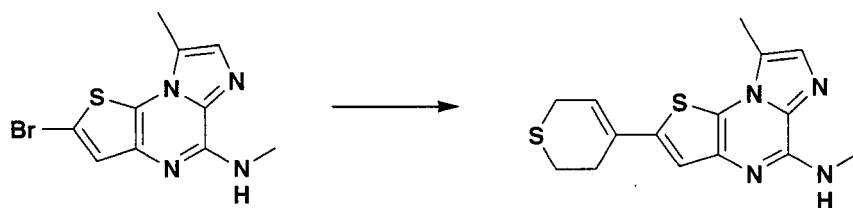
[0382] N-(2-(N-tert-Butyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-8-methyl-1-thia-4,6,8a-triaza-as-indacen-5-yl)-N-methylamin (0,028 g; 0,0701 mmol) wurde in einer Lösung von Trifluoressigsäure (20%) in Dichlormethan (3 ml) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h gerührt, dann wurde das Lösungsmittel verdampft, wodurch das Trifluoressigsäuresalz von Verbindung 453 (0,033 g, 89%) erhalten wurde. NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2.65 (3H, s), 2.74 (2H, br s), 2.97 (3H, s), 3.33 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.74 (2H, br s), 6.19 (1H, br t), 7.29 (1H, s), 7.36 (1H, s).

Beispiel 454



[0383] Eine Lösung von N-(2-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-8-methyl-1-thia-4,6,8a-triaza-as-indacen-5-yl)-N-methylamin (0,011 g; 0,0367 mmol) in Dichlormethan (3 ml) wurde mit Triethylamin (0,15 ml; 0,11 mmol) und Methansulfonylchlorid (4 µl; 0,044 mmol) bei 0°C versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 3 h gerührt, anschließend mit Wasser gequench und mit Dichlormethan verdünnt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit präparativer DC gereinigt, wodurch Verbindung 454 (0,005 g, 36%) erhalten wurde. NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2.69 (5H, m), 2.96 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.41 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.89 (2H, d, J = 3.1 Hz), 6.23 (1H, t, J = 3.5 Hz), 7.32 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 5.1 Hz). LRMS (ESI, m/z, M+H⁺) 378.

Beispiel 455

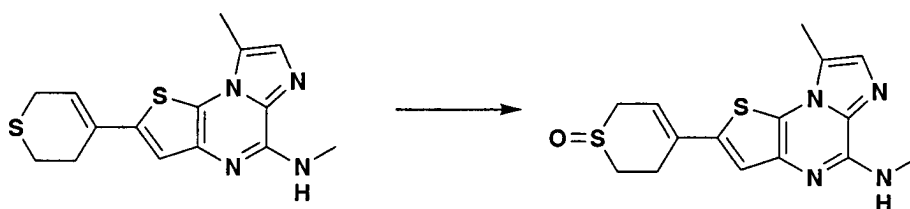


455

[0384] Eine gerührte Lösung von N-(2-Brom-8-methyl-1-thia-4,6,8a-triaza-as-indacen-5-yl)-N-methylamin (0,100 g; 0,336 mmol) in N-Methylpyrrolidinon (10 ml) wurde mit (3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)trimethylstannan (0,196 g; 0,504 mmol), Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (20 mg) und Triphenylarsin (30 mg) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf 100°C erhitzt und wurde dann mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen (2×) und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde die organische Phase eingeeengt, wobei ein Rückstand erhalten wurde, der mit Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 50%) gereinigt wurde, wodurch Verbindung 455 (0,014 g, 52%) erhalten wurde.

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.67 (3H, s), 2.50-2.72 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.94 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.30 (2H, m überlappt durch H₂O), 6.40 (1H, t, H = 5.8 Hz), 7.28-7.35. (3H, m).

Beispiel 456

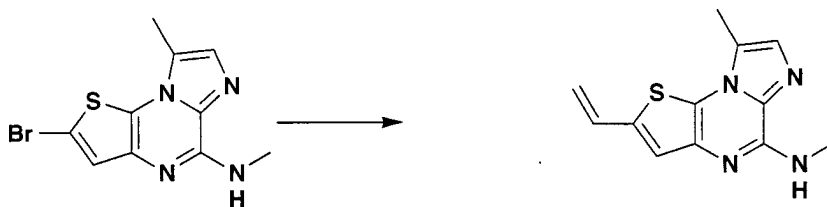


456

[0385] Zu einer gerührten Lösung von [(2-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-8-methyl-1-thia-4,5,8a-triaza-as-indacen-5-yl)methylamin (0,009 g; 0,0284 mmol) in Dichlormethan (3 ml) bei -78°C wurde Peressigsäure (0,1 N in Essigsäure; 0,3 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über eine Zeitspanne von 5 h langsam bis auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Dimethylsulfid (1 N in Methanol, 10 Äquiv.) gequenchet, mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit präparativer HPLC (Ammoniumacetat/Wasser/Acetonitril) gereinigt, wodurch Verbindung 456 (0,007 g, 78%) als Feststoff erhalten wurde.

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.51-2.56 (1H, m überlappt durch DMSO- d_6), 2.68-2.69 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.81-3.18 (2H, m), 2.97 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 16.6 und 5.0 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 16.6 und 5.0 Hz), 6.11 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.35 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.42 (1H, q, J = 4.6 Hz). LRMS (ESI, m/z, M+H⁺) 333.

Beispiel 457



457

[0386] Eine gerührte Lösung von N-(2-Brom-8-methyl-1-thia-4,6,8a-triaza-as-indacen-5-yl)-N-methylamin (0,120 g; 0,403 mmol) in N-Methylpyrrolidinon (8 ml) wurde mit einer Lösung von Vinyltributylstannan (0,170 g; 0,53 mmol) in N-Methylpyrrolidinon (1 ml) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (20 mg) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h auf 115°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Kieselgelchromatographie (50 bis 100% Ethylacetat/Hexan) und mit

präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure) gereinigt, wodurch Verbindung 457 als Trifluoressigsäuresalz (0,080 g, 81%) erhalten wurde.

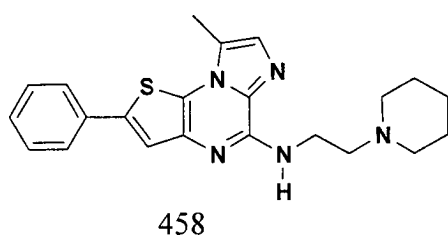
NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.68 (3H, s), 2.96 (3H, s), 5.23 (1H, d, J = 11.0), 5.62 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 17.4 and 11.0 Hz), 7.29 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.50 (1H, m). IR (v, cm^{-1}): 3298, 1684, 1594, 1575. LRMS (ESI, m/z, M+H⁺) 245.

HRMS für C₁₂H₁₂N₄S berechnet: 244,0783; gefunden: 244,0777.

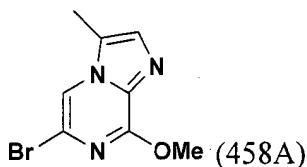
Die folgenden Bedingungen gelten für die Beispiele 458–510

[0387] Die Dünnschichtchromatographie wurde auf Kieselgel 60 F₂₅₄ Platten von E. Merck durchgeführt. Messungen der HPLC-Reinheit wurden unter Verwendung entweder von Shimadzu LC-10AS mit einem UV/VIS-Detektor SPD-10AV und einer der folgenden Säulen, YMC Combiscreen ODS-A (4,6 × 50 mm) oder HP Zorbax SB-C18 (4,6 × 750 mm), oder von HP 1090 DR5 mit einem Diodenarraydetektor und einer Waters Nova-Pak C18 Säule (3,9 × 150 mm) vorgenommen. Infrarotspektren wurden auf einem Nicolet Protégé 460 FTIR mit dünnen Folien oder KBr-Presslingen aufgenommen. Die ¹H-NMR-Spektren wurden entweder auf einem Bruker AMX-400 NMR-Spektrometer oder einem Bruker ARX-500 NMR-Spektrometer aufgenommen.

Beispiel 458



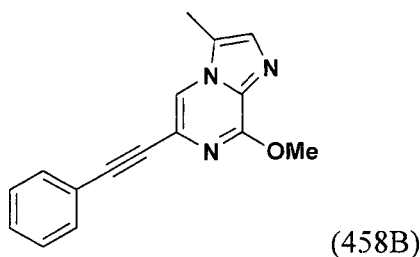
Stufe A:



[0388] Zu einem Gemisch aus Methanol (2 ml) und MeONa in Methanol (25 Gew.-%; 88 μ l; 0,397 mmol) wurde die Verbindung von Beispiel 1D (0,1 g; 0,406 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt und das Lösungsmittel wurde zur Trockne eingedampft. Wasser wurde dem Rückstand zugesetzt und die Zielverbindung wurde mit Ethylacetat (3 × 25 ml) extrahiert. Die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeengt, wodurch Verbindung 458A als beiger Feststoff (91 mg, 93%) erhalten wurde; Schmp. 127–130°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3062, 2996, 2947, 1743, 1521, 1109;

¹H NMR (DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.56 (s, 3H); LC/MS 100% (220 nm), m/z (M+H⁺) 242.

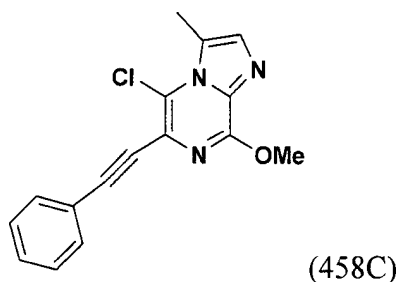
Stufe B:



[0389] Zu einer Lösung von Verbindung 458A (2,0 g; 8,26 mmol) in DMF (10 ml) in einem verschlossenen

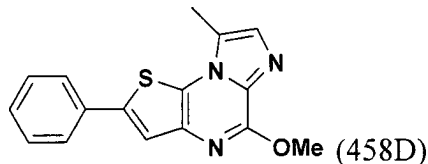
Rohr wurden Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (477 mg; 0,413 mmol), Kupferiodid (126 mg; 0,661 mmol), Phenylacetylen (1,36 ml; 12,4 mmol) und Triethylamin (4,60 ml; 33 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2,5 h auf 70°C erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und das Rohmaterial wurde auf einer Säule mit getrocknetem Kieselgel unter Verwendung von EtOAc/Hexan von (2:1) bis (4:1) gereinigt, wodurch Verbindung 458B als beiger Feststoff (2,10 g, 96%) erhalten wurde; Schmp. 112°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3420, 1700, 1652, 1499, 1209; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.29 (s, 3H). LC/MS 100% (220 nm), m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 264.

Stufe C:



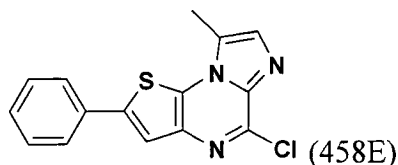
[0390] Zu Verbindung 458B (8,4 g; 31,9 mmol) in THF wurde N-Chlorsuccinimid (4,69 g; 35,01 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 55°C für 18 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und das Rohmaterial wurde auf einer trockenen Kieselgelsäule unter Verwendung von EtOAc/Hexan von (2:1) bis (4:1) als Lösungsmitteln gereinigt, wodurch Verbindung 458C als gelber Feststoff (1,71 g, 18%) erhalten wurde; Schmp. 105°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3446, 1700, 1532, 1219; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 7.62-7.60 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); LC/MS 95.1% (220 nm), m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 298.

Stufe D:



[0391] Zu Verbindung 458C (200 mg; 0,672 mmol) in DMF wurde Natriumsulfid-Nonahydrat (403 mg; 1,68 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde in einem verschlossenen Rohr bei 90°C für 18 h gerührt. Dann wurde DMF im Vakuum verdampft und das Rohmaterial wurde auf einer trockenen Kieselgelsäule unter Verwendung von EtOAc/Hexan von (1:2) bis (2:1) als Lösungsmitteln gereinigt, wodurch Verbindung 458D als beiger Feststoff (0,160 mg, 81%) erhalten wurde; Schmp. 127–130°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3159, 3082, 1695, 1192; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 7.91 (s, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.41-7.37 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.79 (s, 3H); LC/MS 96% (220 nm), m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 296.

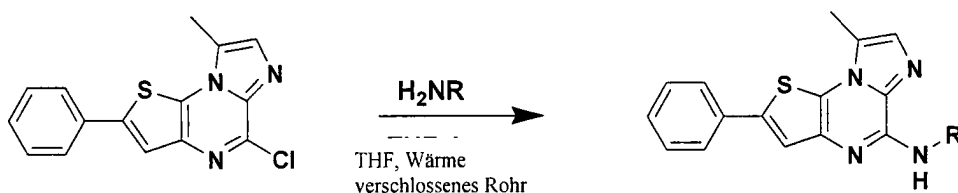
Stufe E:



[0392] Eine Lösung von Verbindung 458D (300 mg; 1,07 mmol) in Phosphoroxychlorid (12 ml) wurde in einem verschlossenen Rohr 18 h auf 90°C erhitzt. Anschließend wurde Phosphoroxychlorid im Vakuum verdampft und Eis (50 ml) wurde dem Feststoff zugesetzt. Die wässrige Lösung wurde mit einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat (pH = 8) neutralisiert und der organische Stoff wurde mit EtOAc/THF (4:1) (4 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen wurden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingedampft, wodurch Verbindung 458E als weißer Feststoff (279 mg, 87%) erhalten wurde; Schmp. 197°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3421, 3077, 1408, 1313; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 7.81 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 2.62 (s,

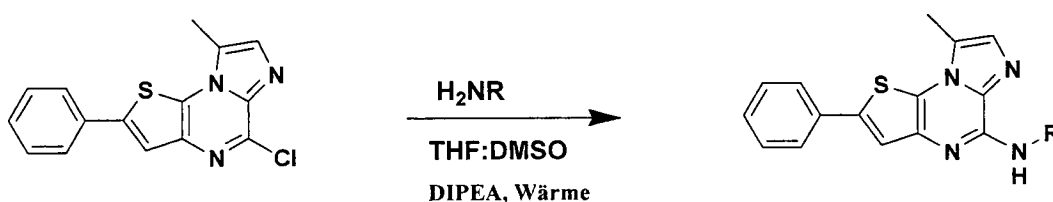
3H); LC/MS 100% (220 nm), m/z (M+H⁺) 300.

Stufe F (Verfahren 1):



[0393] Zu einer Lösung von Verbindung 458E (55 mg; 0,183 mmol) in THF (3 ml) wurde das Amin (1,83 mmol) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde in einem verschlossenen Rohr bei 85°C bis zum Abschluss (1 bis 10 Tage) gerührt. Dann wurde THF im Vakuum verdampft und das Rohmaterial wurde mit einer trockenen Kieselgelsäule unter Verwendung von CH₂Cl₂/MeOH als Lösungsmitteln, durch Kristallisation in heißem Isopropanol oder mit präparativer HPLC gereinigt, wodurch das gewünschte Produkt erhalten wurde.

Stufe F (Verfahren 2):

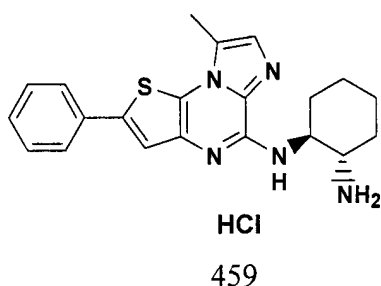


[0394] Zu einer Lösung von Verbindung 458E (55 mg; 0,183 mmol) in THF/DMSO (2 ml/2 ml) wurden das Amin (1,83 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (368 µl; 4,03 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde in einem verschlossenen Rohr bei 120°C bis zum Abschluss (2 bis 8 Tage) gerührt. Anschließend wurden die Lösungsmittel im Vakuum verdampft und das Rohmaterial wurde mit einer trockenen Kieselgelsäule unter Verwendung von CH₂Cl₂/MeOH als Lösungsmitteln, durch Kristallisation in heißem Isopropanol oder mit präparativer HPLC gereinigt, wodurch das gewünschte Produkt erhalten wurde.

Stufe G (Verbindung 458):

[0395] Verbindung 458 wurde aus Verbindung 458E und 1-(2-Aminoethyl)piperidin unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1) hergestellt und wurde als schmutzig weißer Feststoff (61%) gewonnen; Schmp. 137–139°C; IR (KBr, cm⁻¹) 3326, 2929, 1559, 1404; ¹H NMR (DMSO) 7.78–7.75 (m, 3H), 7.48–7.44 (m, 2H), 7.38–7.36 (m, 2H), 7.12 (br s, 1H), 3.62–3.57 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.58 (br s, 2H), 2.42 (br s, 4H), 1.54–1.51 (m, 4H), 1.42–1.40 (m, 2H); MS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 392; HPLC: 96.13% (220 nm); HRMS berechnet für C₂₂H₂₅N₅S: 392,1908; gefunden 392,1907.

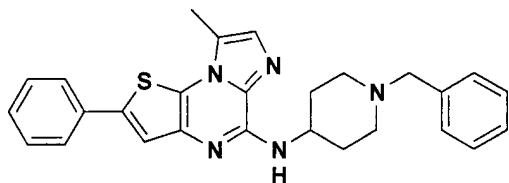
Beispiel 459



[0396] Verbindung 459 wurde aus Zwischenprodukt 458E und trans-1,2-Diaminocyclohexan unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Verbindung 459 wurde als gelber Feststoff (12%) gewonnen; Schmp. 162–164°C; IR (KBr, cm⁻¹) 3360, 2920, 2858; ¹H NMR (DMSO) 7.72–7.71 (d, J = 7.4, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.45–7.43 (m, 2H), 7.38–7.33 (m, 2H), 4.07–4.01 (m, 1H), 3.06–2.99 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.43 (br s, 2H), 2.01–1.15 (br m, 6H); MS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 378; HPLC:

99.0% (220 nm);
HRMS berechnet für $C_{21}H_{23}N_5S$: 377,1674; gefunden 377,1693.

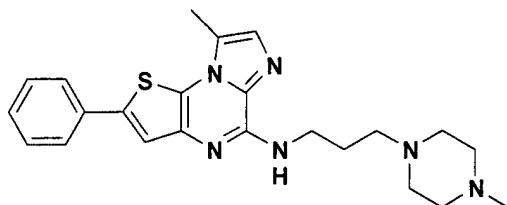
Beispiel 460



460

[0397] Verbindung 460 wurde aus Zwischenprodukt 458E und 4-Amino-1-benzylpiperidin unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Verbindung 460 wurde als beiger Feststoff (10%) gewonnen; Schmp. 91–94°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3415, 2922, 2799, 1540, 1074; 1H NMR (DMSO) 7.78–7.76 (m, 3H), 7.47–7.43 (m, 2H), 7.37–7.26 (m, 7H), 7.12–7.10 (d, $J = 8.2$, 2H), 4.12–4.07 (m, 1H), 3.5 (br s, 2H), 2.85 (br d, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.10 (br t, 2H), 1.91 (br d, 2H), 1.72 (m, 2H); MS (^+ESI , $M+H^+$) m/z 454; HPLC: 99.0% (220 nm); HRMS berechnet für $C_{27}H_{27}N_5S$: 454,2065; gefunden 454,2074.

Beispiel 461



461

[0398] Verbindung 461 wurde aus Zwischenprodukt 458E und 1-(3-Aminopropyl)-4-methylpiperidin unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die Verbindung wurde als beiger Feststoff (11%) gewonnen; Schmp. 129–131°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3424, 2933, 2833, 2788, 1550, 1166; 1H NMR (DMSO) 7.77 (d, $J = 7.5$, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (t, $J = 5.5$, 1H), 7.48–7.44 (m, 2H), 7.37–7.34 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.51–2.28 (m, 10H), 2.17 (s, 3H), 1.85–1.77 (m, 2H); MS (^+ESI , $M+H^+$) m/z 421; HPLC: 92.5% (220 nm); HRMS berechnet für $C_{23}H_{28}N_6S$: 421,2174; gefunden 421,2164.

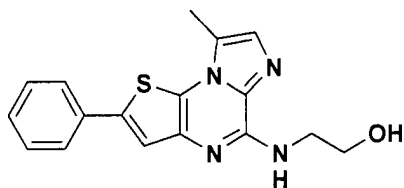
Beispiel 462



462

[0399] Verbindung 462 wurde aus Zwischenprodukt 458E und N,N-Dimethylethylendiamin unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als beiger Feststoff (18%) gewonnen; Schmp. 133–135°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3743, 3266, 2939, 2812, 2770, 1559, 1038; 1H NMR (DMSO) 7.77–7.74 (m, 3H), 7.47–7.43 (m, 2H), 7.08 (br t, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.57–2.53 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.85–1.77 (m, 2H); MS (^+ESI , $M+H^+$) m/z 351; HPLC: 98.7% (220 nm); HRMS berechnet für $C_{19}H_{21}N_5S$: 351,1518; gefunden 351,1518.

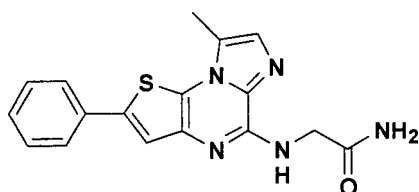
Beispiel 463



463

[0400] Verbindung 463 wurde aus Zwischenprodukt 458E und Ethanolamin unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als beiger Feststoff (58%) gewonnen; Schmp. 104–106°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3370, 3148, 2911, 2848, 1554, 1071; ^1H NMR (DMSO) 7.78–7.74 (m, 3H), 7.51–7.44 (m, 2H), 7.41–7.34 (m, 2H), 7.21 (br t, 1H), 4.83 (t, $J = 5.3$ 1H), 3.67–3.56 (m, 4H), 2.74 (s, 3H); m/z 324; HPLC: 94.8% (220 nm); HRMS berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$: 324,1045; gefunden 324,1038.

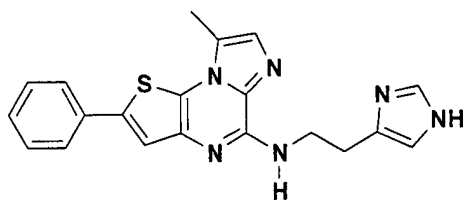
Beispiel 464



464

[0401] Verbindung 464 wurde aus Zwischenprodukt 458E und Glycinamid-Hydrochlorid unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als beiger Feststoff (36%) gewonnen; Schmp. 268°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3375, 3277, 1652, 1558, 1541, 1331; ^1H NMR (DMSO) 7.78–7.76 (m, 3H), 7.47–7.33 (m, 6H), 7.13 (br s, 1H), 4.03 (d, $J = 5.7$ 1H), 2.74 (s, 3H); m/z 338; HPLC: 99.0% (220 nm); HRMS berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}$: 337,0998; gefunden 337,1006.

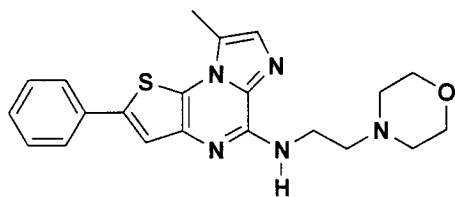
Beispiel 465



465

[0402] Verbindung 465 wurde aus Zwischenprodukt 458E und Histamin-Dihydrochlorid unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 2), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als schmutzig weißer Feststoff (12%) gewonnen; Schmp. 205°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3278, 3095, 1567, 1422; ^1H NMR (DMSO) 7.78–7.77 (m, 3H), 7.58–7.44 (m, 4H), 7.37–7.34 (m, 2H), 6.94 (br s, 1H), 3.75 (td, $J = 6.4, 7.1, 2\text{H}$), 2.74 (s, 3H), 2.93–2.87 (br s, 2H), 2.74 (s, 3H); MS ($^+\text{ESI}, \text{M}+\text{H}^+$) m/z 375; HPLC: 100% (220 nm); HRMS berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}$: 374,1314; gefunden 374,1305.

Beispiel 466



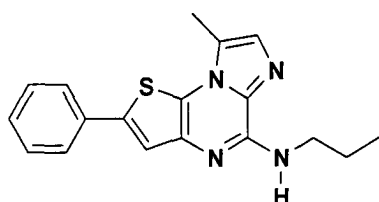
466

[0403] Verbindung 466 wurde aus Zwischenprodukt 458E und 4-(2-Aminoethyl)morpholin unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als schmutzig weißer Feststoff (35%) gewonnen; Schmp. 153°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3326, 2929, 1559, 1404;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.78-7.75 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.12 (br s, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.58 (br s, 2H), 2.42 (br s, 4H), 1.54-1.51 (m, 4H), 1.42-1.40 (m, 2H); MS (^+ESI , $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 392; HPLC: 96.13% (220 nm);

HRMS berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{S}$: 392,1908; gefunden 392,1907.

Beispiel 467



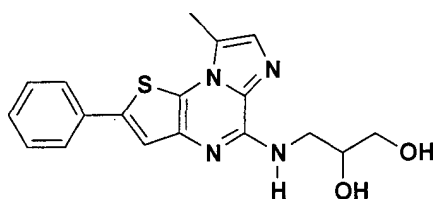
467

[0404] Verbindung 467 wurde aus Zwischenprodukt 458E und Propylamin unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als schmutzig weißer Feststoff (48%) gewonnen; Schmp. 166°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3359, 2963, 2923, 1558, 1421;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.78-7.75 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 3H), 3.46 (br quad, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 0.94 (br t, 3H); MS (^+ESI , $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 323; HPLC: 97.5% (220 nm);

HRMS berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$: 322,1252; gefunden 322,1259.

Beispiel 468



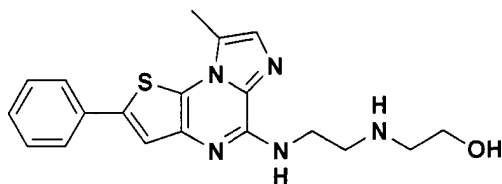
468

[0405] Verbindung 468 wurde aus Zwischenprodukt 458E und 3-Amino-1,2-propandiol unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als hellgelber Feststoff (34%) gewonnen; Schmp. 187°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3403, 3253, 2921, 1540, 1399;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.78-7.77 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.10 (br t, 1H), 5.02 (d, $J = 5.1$, 1H), 4.70 (br t, 1H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 4H), 2.74 (s, 3H); MS (^+ESI , $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 355; HPLC: 97.7% (220 nm);

HRMS berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}$: 354,1150; gefunden 354,1129.

Beispiel 469

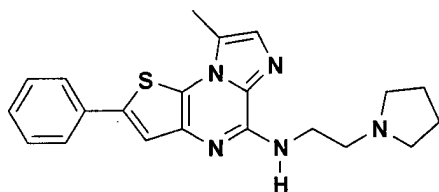


469

[0406] Verbindung 469 wurde aus Zwischenprodukt 458E und 2-(2-Aminoethylamin)ethanol unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als hellgelber Feststoff (30%) gewonnen; Schmp. > 220°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3420, 3324, 2920, 2732, 1558, 1361;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.78-7.74 (m, 4H), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.40-7.36 (t, $J = 7.3$, 1H), 5.3 (br s, 1H), 3.80 (br q, 2H), 3.68 (br t, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.39 (br t, 2H), 2.76 (s, 3H); MS (^+ESI , $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 368; HPLC: 94.7% (220 nm); HRMS berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ON}_5\text{S}$: 367,1467; gefunden 367,1475.

Beispiel 470



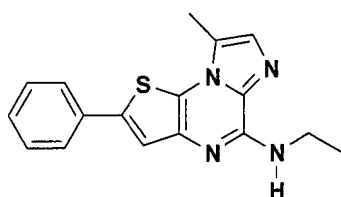
470

[0407] Verbindung 470 wurde aus Zwischenprodukt 458E und 1-(2-Aminoethyl)pyrrolidin unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als hellgelber Feststoff (13%) gewonnen; Schmp. 115°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3395, 2959, 2788, 1558, 1540;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.79-7.76 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.18 (br t, 1H), 3.62 (br q, 2H), 2.74 (br s, 5H), 2.56-2.44 (br m, 3H), 1.72-1.66 (br m, 5H), 2.76 (s, 3H); MS (^+ESI , $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 378; HPLC: 97.1% (220 nm);

HRMS berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{S}$: 377,1674; gefunden 377,1665.

Beispiel 471



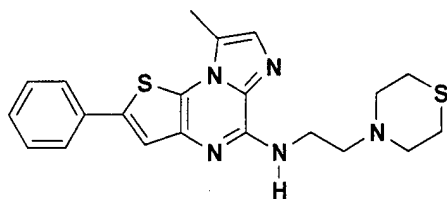
471

[0408] Verbindung 471 wurde aus Zwischenprodukt 458E und Ethylamin unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als weißer Feststoff (48%) gewonnen; Schmp. 205°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3352, 2964, 2927, 1554, 1422;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.78-7.76 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 3H), 3.53 (q d, $J = 5.6, 7.1$ 2H), 2.74 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.06$ 3H); MS (^+ESI , $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 309; HPLC: 99.2% (220 nm);

HRMS berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$: 308,1096; gefunden 308,1088.

Beispiel 472

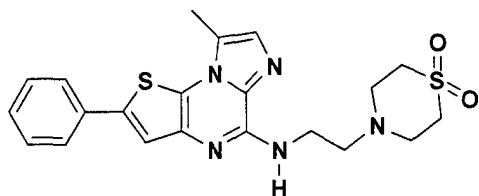


472

[0409] Verbindung 472 wurde aus Zwischenprodukt 458E und 1-(2-Aminoethyl)thiomorpholin unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als hellgelber Feststoff (64%) gewonnen; Schmp. 169–172°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3399, 2911, 2809, 1541, 1398;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.78-7.75 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 5.6$, 1H) 3.60 (br q, 2H), 2.77-2.74 (m, 7H), 2.67-2.61 (m, 6H); MS (^+ESI , $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 410; HPLC: 93.0% (220nm); HRMS berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$: 410,1473; gefunden 410,1466.

Beispiel 473



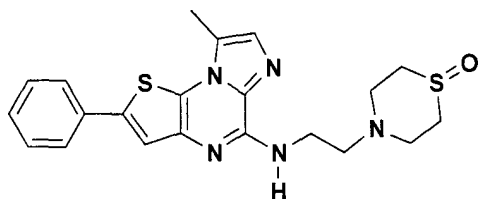
473

[0410] Zu der Verbindung von Beispiel 472 (26 mg; 0,0634 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) bei -15°C wurde tropfenweise eine Peressigsäurelösung in Essigsäure (0,1 M; 1,90 ml; 0,190 mmol) zugesetzt. Nach 10 min wurde das Reaktionsgemisch bis auf 0°C erwärmt und 30 min gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von Dimethylsulfid in CH_2Cl_2 (1 M; 0,064 mmol) zugegeben und die Lösungsmittel wurden im Vakuum verdampft. Das Rohmaterial in DMF (2 ml) wurde 2 h mit einem basischen Harz (MP-Carbonat; 2,0 g) behandelt. Das Harz wurde durch Filtration entfernt und DMF im Vakuum verdampft. Das Rohmaterial wurde in heißem Isopropanol auskristallisiert, wodurch das gewünschte Produkt als hellbeiger Feststoff (20%) erhalten wurde; Schmp. 203–205°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3420, 2931, 1566, 1539, 1007;

$^1\text{H NMR}$ (MeOD) 7.70 (d, $J = 7.2$, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.7$, 7.2, 2H), 7.33 (m, 2H), 4.21-4.15 (m, 3H), 3.79 (t, 6.5, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.76 (s, 3H); MS (^+ESI , $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 442; HPLC: 95.2% (220 nm);

HRMS berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$: 442,1371; gefunden 442,1378.

Beispiel 474



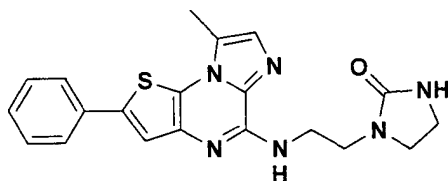
474

[0411] Zu der Verbindung von Beispiel 472 (26 mg; 0,0634 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) bei -15°C wurde tropfenweise eine Peressigsäurelösung in Essigsäure (0,1 M; 0,64 ml; 0,064 mmol) zugesetzt. Nach 10 min wurde das Reaktionsgemisch bis auf 0°C erwärmt und 30 min gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von Dime-

thiylsulfid in CH_2Cl_2 (1 M; 0,064 mmol) zugegeben und die Lösungsmittel wurden im Vakuum verdampft. Das Rohmaterial in DMF (2 ml) wurde 2 h mit einem basischen Harz (MP-Carbonat; 2,0 g) behandelt. Das Harz wurde durch Filtration entfernt und DMF im Vakuum verdampft. Das Rohmaterial wurde aus heißem Isopropanol auskristallisiert, wodurch das gewünschte Produkt als hellbeiger Feststoff (46%) erhalten wurde; Schmp. 171–174°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3421, 2921, 1558, 1550, 1029;

^1H NMR (DMSO) 7.79-7.75 (m, 3H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 6.0$, 1H), 3.63 (td, $J = 6.4$, 6.0, 2H), 3.01-2.86 (m, 4H), 2.79-2.68 (m, 9H); MS (^+ESI , $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 426; HPLC: 94.7% (220 nm); HRMS berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}_2$: 426,1422; gefunden 426,1426.

Beispiel 475



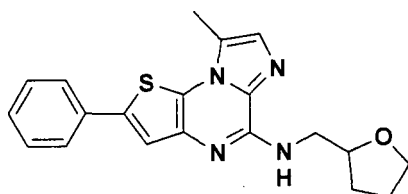
475

[0412] Verbindung 475 wurde aus Zwischenprodukt 458E und 1-(2-Aminoethyl)imidazolidin-2-on unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als hellgelber Feststoff (39%) gewonnen; Schmp. 193–195°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3271, 1684, 1559, 1275;

^1H NMR (DMSO) 7.79-7.76 (m, 3H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.37-7.34 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.60 (br q, 2H), 3.49-3.45 (br t, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.74 (s, 3H); MS (^+ESI , $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 493; HPLC: 95.0% (220 nm);

HRMS berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{OS}$: 392,1419; gefunden 392,1434.

Beispiel 476



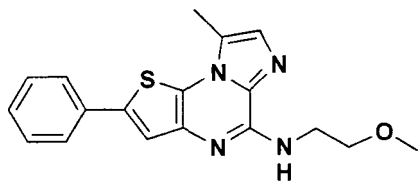
476

[0413] Verbindung 476 wurde aus Zwischenprodukt 458E und Tetrahydrofurfurylamin unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als hellgelber Feststoff (56%) gewonnen; Schmp. 169°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3264, 2965, 1556, 1078;

^1H NMR (DMSO) 7.79-7.77 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.17 (t, $J = 6.2$, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.82 (br q, 1H), 3.69-3.52 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.96-1.66 (m, 4H); MS (^+ESI , $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 365; HPLC: 93.1% (220 nm);

HRMS berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$: 364,1358; gefunden 364,1358.

Beispiel 477

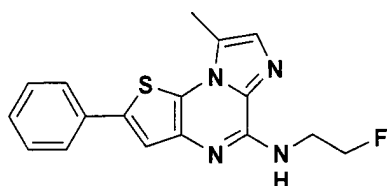


477

[0414] Verbindung 477 wurde aus Zwischenprodukt 458E und 2-Methoxyethylamin unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als hellgelber Feststoff (49%) gewonnen; Schmp. 185°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3264, 2923, 1559, 1119;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.78-7.77 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.17 (t, $J = 5.6$, 1H) 3.68 (br q, 2H), 3.59 (br t, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.74 (s, 3H); MS (^+ESI , $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 339; HPLC: 94.9% (220 nm); HRMS berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$: 338,1201; gefunden 338,1208.

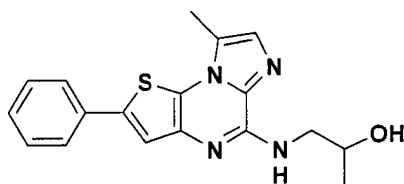
Beispiel 478



478

[0415] Verbindung 478 wurde aus Zwischenprodukt 458E und 2-Fluorethylamin unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 2), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als beiger Feststoff (22%) gewonnen; Schmp. 189°C ; IR (KBr, cm^{-1}) 3384, 2923, 1547, 1404, 1034; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.79-7.77 (m, 3H), 7.56 (t, $J = 5.8$, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 4.66 (dt, $J = 47.6$, 5.6, 2H), 3.82 (d q, $J = 24.2$, 5.4, 2H), 2.74 (s, 3H); MS (^+ESI , $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 327; HPLC: 95.4% (220 nm); HRMS berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{S}$: 327,1079; gefunden 327,1082.

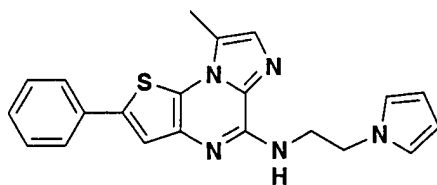
Beispiel 479



479

[0416] Verbindung 479 wurde aus Zwischenprodukt 458E und DL-1-Amino-2-propanol unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als beiger Feststoff (59%) gewonnen; Schmp. 225°C ; IR (KBr, cm^{-1}) 3377, 2961, 2916, 1540, 1420, 1144; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.78-7.77 (d, $J = 7.14$, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.11 (t, $J = 5.6$, 1H), 4.92 (d, $J = 3.55$, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.75 (s, 3H); MS (^+ESI , $\text{M} + \text{H}^+$) m/z 339; HPLC: 97.5% (220 nm); HRMS berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$: 339,1279; gefunden 339,1286.

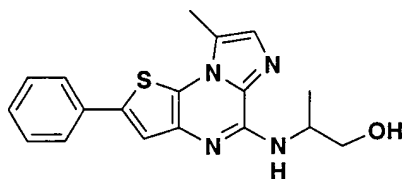
Beispiel 480



480

[0417] Verbindung 480 wurde aus Zwischenprodukt 458E und 2-(1H-Pyrrol-1-yl)-1-ethanamin unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als hellbrauner Feststoff (48%) gewonnen; Schmp. 185°C ; IR (KBr, cm^{-1}) 3314, 2941, 1558, 1540, 1088; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.79-7.77 (m, 3H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.38-7.34 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 2.2$, 2H), 5.99 (d, $J = 2.2$, 2H), 4.22 (t, $J = 6.3$, 2H), 3.82 (td, $J = 6.1$, 5.9, 2H), 2.75 (s, 3H); MS (^+ESI , $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 374; HPLC: 95.5% (220 nm); HPLC: 95,5% (220 nm); HRMS berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$: 374,1437; gefunden 374,1439.

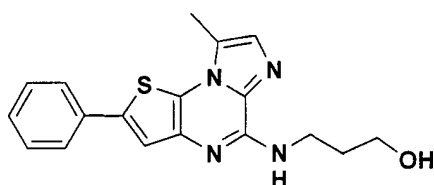
Beispiel 481



481

[0418] Verbindung 481 wurde aus Zwischenprodukt 458E und DL-2-Amino-1-propanol unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als beiger Feststoff (38%) gewonnen; Schmp. 175°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3395, 2973, 1546, 1424, 1095; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.78-7.76 (m, 3H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 7.9$, 1H), 4.85 (t, $J = 5.5$ 1H), 4.31 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.74 (s, 3H); LC/MS 90% (220 nm), m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 339.

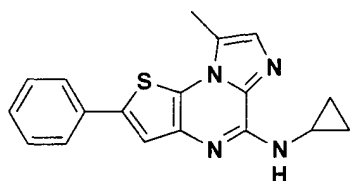
Beispiel 482



482

[0419] Verbindung 482 wurde aus Zwischenprodukt 458E und 3-Amino-1-propanol unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als beiger Feststoff (46%) gewonnen; IR (KBr, cm^{-1}) 3304, 2935, 2909, 1589, 1570, 1421; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.78-7.76 (d, $J = 7.0$, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 3H), 4.60 (t, $J = 5.3$, 1H), 3.59-3.51 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 1.84-1.78 (m, 2H); MS ($^*\text{ESI}, \text{M}+\text{H}^+$) m/z 339; HPLC: 95.7% (220 nm); HRMS berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$: 339,1280; gefunden 339,1278.

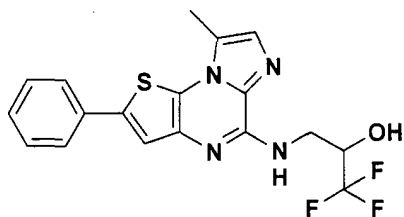
Beispiel 483



483

[0420] Verbindung 483 wurde aus Zwischenprodukt 458E und Cyclopropylamin unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als beiger Feststoff (50%) gewonnen; IR (KBr, cm^{-1}) 3292, 3003, 1539, 1422; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.73 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 6.9$, 2H), 7.46 (d, $J = 3.3$, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 0.70-0.58 (m, 4H); MS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 321; HPLC: 98.0% (220 nm); HRMS berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$: 321,1174; gefunden 321,1177.

Beispiel 484

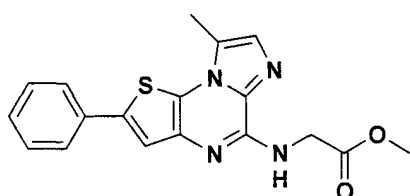


484

[0421] Verbindung 484 wurde aus Zwischenprodukt 458E und 3-Amino-1,1,1-trifluor-2-propanol unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 1), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als beiger Feststoff (33%) gewonnen; IR (KBr, cm^{-1}) 3391, 3078, 2851, 1541, 1423, 1166, 1130;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.78 (d, $J = 7.0$, 1H), 7.77 (s, H), 7.48-7.34 (m, 5H), 6.52 (d, $J = 5.8$, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 2.75 (s, 1H); LC/MS 98.2% (220 nm), m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 393.

Beispiel 485



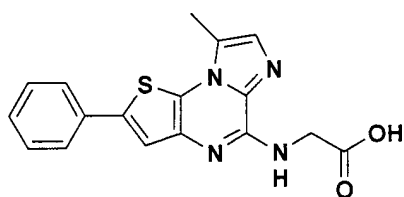
485

Verbindung 485 wurde aus Zwischenprodukt 458E und Glycinmethylester-Hydrochlorid unter Verwendung von Stufe F (Verfahren 2), beschrieben bei der Synthese von Beispiel 458, hergestellt. Die gewünschte Verbindung wurde als hellgelber Feststoff (24%) gewonnen; IR (KBr, cm^{-1}) 3421, 3268, 2923, 1747, 1559, 1540, 1208;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.79-7.76 (m, 4H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.38 (br t, 1H), 4.25 (d, $J = 6.1$, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.76 (s, 3H); MS (^+ESI , $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 353; HPLC: 90.5% (220 nm);

HRMS berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 353,1082; gefunden 353,1072.

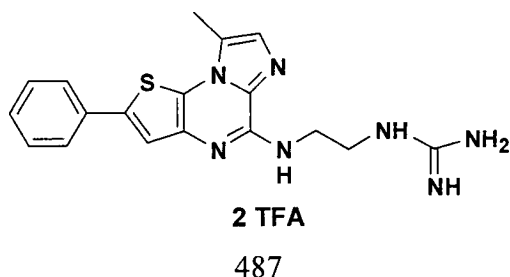
Beispiel 486



486

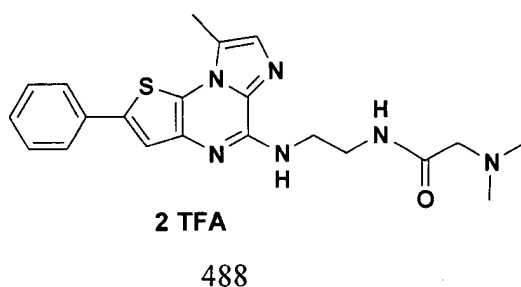
[0422] Verbindung 486 wurde aus der Verbindung von Beispiel 485 (12 mg; 0,034 mmol), welche 2 h bei 23°C mit einer Lösung von KOH (19 mg; 0,34 mmol) in MeOH/ H_2O (0,5 ml/0,5 ml) behandelt wurde, hergestellt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit präparativer HPLC unter Verwendung einer C18-Säule gereinigt, wodurch das gewünschte Produkt als beiger Feststoff (45%) erhalten wurde; IR (KBr, cm^{-1}) 3407, 1558, 1437; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.78-7.76 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 3.91-3.89 (br d, 2H), 2.75 (s, 3H); LC/MS 93.3% (220 nm), m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 339.

Beispiel 487



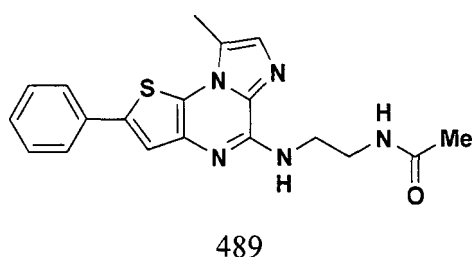
[0423] Zu einer Lösung der Verbindung von Beispiel 9 (55 mg; 0,170 mmol) in THF/H₂O (15 ml/1 ml) bei 23°C wurde 1,3-Bis(tert-butoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudoharnstoff (54 mg; 0,187 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 23°C für 96 h und bei 60°C für 4 h gerührt. Dann wurde H₂O zugesetzt und der organische Stoff wurde mit EtOAc/THF (4:1) (3 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen wurden getrocknet (MgSO₄), eingeeengt und mit präparativer HPLC unter Verwendung einer C18-Säule gereinigt. Die Elutionslösungsmittel wurden verdampft und der organische Feststoff wurde in CH₂Cl₂ (2 ml) gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und TFA (1 ml) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 23°C für 18 h gerührt und die Lösungsmittel wurden im Vakuum verdampft, wodurch das TFA-Salz des gewünschten Produktes als hellgelber Feststoff (51%) erhalten wurde; IR (KBr, cm⁻¹) 3377, 1677, 1437, 1203, 1135; ¹H NMR (DMSO) 7.77 (d, J = 7.1, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (br t, 1H), 7.56 (br t, 1H), 7.49 (br t, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 3.64 (td, J = 6.0, 6.2, 2H), 3.42 (td, J = 6.0, 6.1, 2H), 2.76 (s, 3H); MS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 366; HPLC: 94.7% (220 nm); HRMS berechnet für C₁₈H₁₉N₇S: 365,1423; gefunden 365,1455.

Beispiel 488



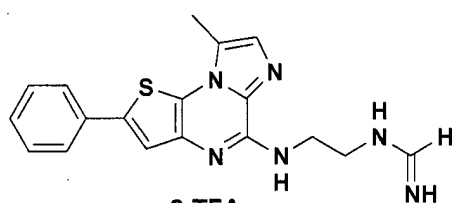
[0424] Zu einer Lösung von N,N-Dimethylaminglycin-Hydrochlorid in DMF wurden 1,3-Diisopropylcarbodiimid (73 µl; 0,464 mmol), Hydroxybenzotriazol (63 mg; 0,464 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (4 mg; 0,0309 mmol), N,N-Diisopropylethylamin (28 µl; 0,309 mmol) und die Verbindung von Beispiel 9 (100 mg; 0,309 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 23°C für 18 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in eine SPE-SCX-Säule gerillt und wurde mit einer Lösung von Ammoniak in Methanol (2 N, 40 ml) eluiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und das Rohmaterial wurde über präparative HPLC mit einer C18-Säule unter Verwendung von sauren Bedingungen gereinigt, wodurch das TFA-Salz des gewünschten Produktes als hellgelbe glasartige Verbindung (15%) erhalten wurde; IR (KBr, cm⁻¹) 3431, 1653, 1559, 1203, 1129; ¹H NMR (DMSO + D₂O) 8.62 (t, J = 5.5, 1H), 7.75 (d, J = 7.5, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 7.7, 7.6, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.48-3.46 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.73 (s, 3H); MS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 409; HPLC: 96% (220 nm); HRMS berechnet für C₂₁H₂₄N₆OS: 409,1811; gefunden 409,1804.

Beispiel 489



[0425] Zu einer Lösung der Verbindung von Beispiel 9 (60 mg; 0,186 mmol) in THF (3 ml) bei 23°C wurden Triethylamin (78 µl; 0,223 mmol) und Acetylchlorid (16 µl, 23 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 23°C für 18 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (10 ml) wurde zugesetzt. Der organische Stoff wurde mit EtOAc/THF (4:1) (3 × 10 ml) extrahiert. Die organische Lösung wurde vereinigt, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Das Rohmaterial wurde durch Kristallisation in heißem Isopropanol (3 ml) gereinigt, wodurch das gewünschte Produkt als weißer Feststoff (23%) erhalten wurde; IR (KBr, cm⁻¹) 3297, 3078, 2928, 1635, 1559, 1363; ¹H NMR (DMSO + D₂O) 8.01 (t, J = 5.3, 1H), 7.77 (d, J = 7.2, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 3.57 (br td, 2H), 3.35 (br td, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.83 (s, 3H); LC/MS 95.4% (220 nm), m/z (M+H⁺) 366.

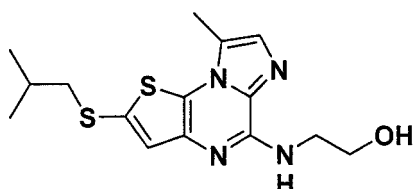
Beispiel 490



490

[0426] Zu einer Lösung der Verbindung von Beispiel 9 (75 mg; 0,232 mmol) in Ethanol (3 ml) bei 23°C wurden N,N-Diisopropylethylamin (38 µl; 0,417 mmol) und Formamidinacetat (43 mg; 0,417 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 23°C für 18 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und das Rohmaterial wurde mit präparativer HPLC unter Verwendung einer C18-Säule unter sauren Bedingungen gereinigt, wodurch das TFA-Salz des gewünschten Produktes als hellgelber Feststoff (13%) erhalten wurde; IR (KBr, cm⁻¹) 3420, 3058, 1683, 1652, 1559, 1436, 1203, 1131; ¹H NMR (DMSO + D₂O) 7.72-7.61 (m, 4H), 7.44-7.30 (m, 4H), 3.70-3.48 (br m, 4H), 2.69 (s, 3H); LC/MS 90% (220 nm), m/z (M+H⁺) 351.

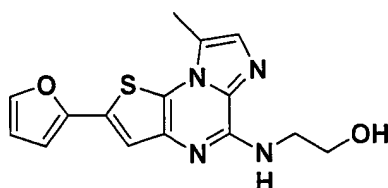
Beispiel 491



491

[0427] Zu 2-Methyl-1-propanthiol (138 µl; 1,27 mmol) und KOH (89 mg; 1,59 mmol) in DMF (3 ml) wurde Verbindung 276G (95 mg; 0,318 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 75°C in einem verschlossenen Rohr 6 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und das Rohmaterial wurde auf einer trockenen Kieselgelsäule unter Verwendung von CH₂Cl₂/MeOH von (99:1) bis (90:10) gereinigt, wodurch Verbindung 491 als oranges Öl (10%) erhalten wurde; IR (KBr, cm⁻¹) 3377, 2956, 1559, 1540, 1404; ¹H NMR (MeOD) 7.34 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.84 (t, J = 5.5 2H), 3.72 (t, J = 5.5, 2H), 2.81 (d, J = 7.1, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.06 (d, J = 7.1, 6H); MS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 337; HPLC: 90% (220 nm); HRMS berechnet für C₁₅H₂₀N₄OS₂: 337,1157; gefunden 337,1155.

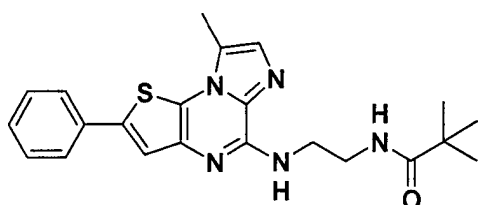
Beispiel 492



492

[0428] Zu Verbindung 276G (85 mg; 0,26 mmol) in NMP (1,5 ml) wurden 2-(Tributylstannyl)furan (139 mg; 0,39 mmol), Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (24 mg; 0,026 mmol) und Triphenylarsin (11,9 mg; 0,039 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 90°C in einem verschlossenen Rohr 4 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und das Rohmaterial wurde auf einer trockenen Kieselgelsäule unter Verwendung von CH₂Cl₂/MeOH von (99:1) bis (90:10) gereinigt, wodurch Verbindung 492 als beiger Feststoff (24%) erhalten wurde; IR (KBr, cm⁻¹) 3361, 2977, 2919, 2853, 1558, 1540, 11360; ¹H NMR (DMSO) 7.76 (br m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (t, J = 5.5, 1H), 6.92 (d, J = 4.1, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.82 (br s, 1H), 3.64-3.55 (m, 4H), 2.72 (s, 3H); MS (+ESI, M+H⁺) m/z 337; HPLC: 93% (220 nm); HRMS berechnet für C₁₅H₁₄N₄O₂S: 315,0916; gefunden 315,0911.

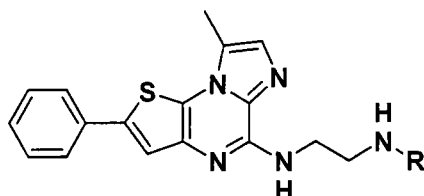
Beispiel 493



493

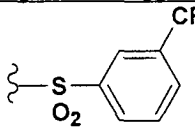
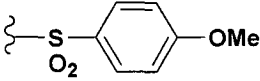
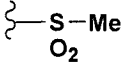
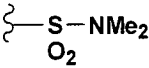
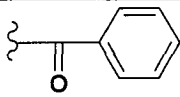
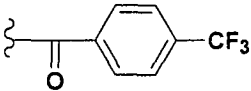
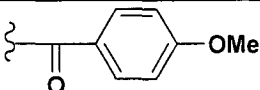
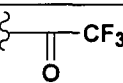
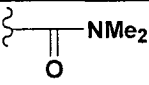
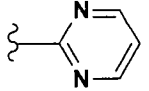
[0429] Eine Lösung der Verbindung von Beispiel 9 (0,102 g; 0,315 mmol) in Tetrahydrofuran (3 ml) wurde bei 0°C mit Triethylamin (0,16 ml; 1,11 mmol) und Trimethylacetylchlorid (47 µl; 0,38 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt, dann mit Wasser gequench und mit Dichlormethan verdünnt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, anschließend über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Flash-Chromatographie gereinigt, wodurch Verbindung 493 (0,059 g, 46%) erhalten wurde; IR (KBr, cm⁻¹) 1636, 1560, 1540; ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.77-7.75 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 2H), 3.58-3.55 and 3.37-3.35 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.06 (s, 9H); MS (+ESI, M+H⁺) m/z 408; HPLC: 98% (220 nm); HRMS berechnet für C₂₂H₂₆N₅OS: 408,1858; gefunden 408,1862.

Beispiele 494–505

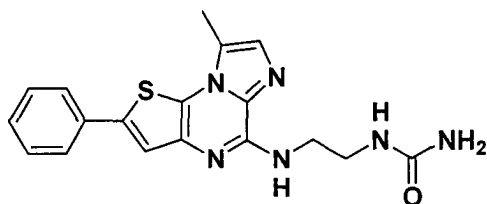


[0430] Diese Verbindungen, wobei R in der nachstehenden Tabelle dargestellt ist, wurden aus der Verbindung von Beispiel 9 gemäß dem für Beispiel 493 beschriebenen Verfahren hergestellt.

Bsp.	R	HPLC Ret.-zeit ^a (min.)	Reinheit %	MS (e/z) (M+H) ⁺
494		5.14	96	464
495		5.36	93	482

496		5.97	92	532
497		5.17	98	494
498		4.27	98	402
499		4.70	99	431
500		5.15	95	428
501		5.94	95	496
502		5.26	95	458.
503		5.22	98	420
504		4.44	99	395
505		4.10	90	402

Beispiel 506

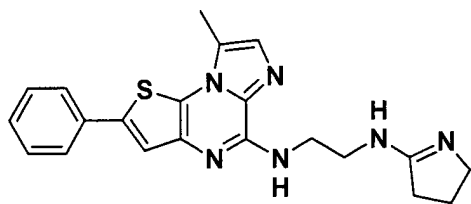


506

[0431] Eine Lösung der Verbindung von Beispiel 9 (35 mg; 0,108 mmol) wurde in trockenem THF (1 ml) gelöst und Trimethylsilylisocyanat (44 µl; 0,325 mmol) wurde zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in einem verschlossenen Rohr bei 65°C für 48 h gerührt. Anschließend wurde THF im Vakuum verdampft und das Rohmaterial wurde mit präparativer HPLC mit einer C18-Säule unter Verwendung von NH₄OAc-Bedingungen gereinigt, wodurch Verbindung 506 als hellgelbes Glas (22%) erhalten wurde; IR (KBr, cm⁻¹) 3412, 1683, 1653, 1559, 1429, 1202;

¹H NMR (MeOD) 7.74 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 3.76 (t, J = 6.6, 2H), 3.51 (t, J = 6.6, 2H), 2.85 (s, 3H), MS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 367; HPLC: 91% (220 nm); HRMS berechnet für C₁₈H₁₈N₆OS: 367,13411; gefunden 367,13431.

Beispiel 507



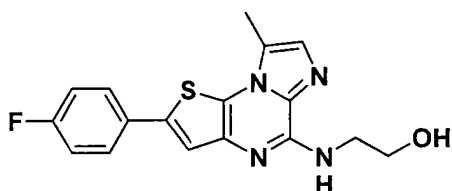
507

[0432] Eine Lösung der Verbindung von Beispiel 9 (35 mg; 0,108 mmol) wurde in DMSO (1 ml) gelöst und 5-Ethoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrol (122 mg; 1,08 mmol) (Synthetic Comm. 1988, 18 (14), 2625–1636) wurde zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in einem verschlossenen Rohr bei 95°C für 48 h gerührt. Anschließend wurde DMSO im Vakuum verdampft und das Rohmaterial wurde mit präparativer HPLC mit einer C18-Säule unter Verwendung von TFA-Bedingungen gereinigt, wodurch Verbindung 507 als hellbraunes Glas (50%) erhalten wurde; IR (KBr, cm^{-1}) 3202, 3064, 1683, 1430, 1200;

$^1\text{H NMR}$ (MeOD) 7.78 (d, $J = 7.1$, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 3.93 (t, $J = 6.1$, 2H), 3.80 (t, $J = 7$, 2H), 3.68 (t, $J = 6.1$, 2H), 2.89 (t, $J = 8.1$, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.25 (m, 2H); MS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 391; HPLC: 92% (220 nm);

HRMS berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S}$: 391,17049; gefunden 391,17128.

Beispiel 508



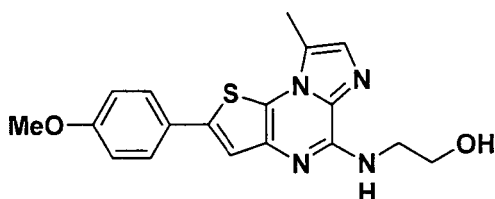
508

[0433] Eine gerührte Lösung von Verbindung 276G (0,090 g; 0,28 mmol) in N-Methylpyrrolidinon (2 ml) wurde mit Tributyl-(4-fluorphenyl)stannan (0,162 g; 0,42 mmol), Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (26 mg) und Triphenylarsin (13 mg) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h auf 90°C erhitzt. Das kalte Gemisch wurde auf eine SCX-Säule aufgebracht, mit MeOH und anschließend mit einer 2 M Lösung von NH_3 in MeOH gewaschen, wodurch das Rohprodukt gewonnen wurde. Dieses Rohmaterial wurde mit präparativer HPLC mit einer C18-Säule gereinigt, wodurch Verbindung 508 als gelber Feststoff (0,018 g, 19%) erhalten wurde; IR (KBr, cm^{-1}) 3358, 3182, 1552;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 7.82-7.78 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (t, $J = 8.8$, 2H), 7.21 (t, 1H), 4.81 (t, $J = 5.3$, 1H), 3.64-3.61 and 3.58-3.56 (m, 2H), 3.68 (t, $J = 6.1$, 2H), 2.72 (s, 3H); MS ($^*\text{ESI}$, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 343; HPLC: 100% (220 nm);

HRMS berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OFS}$: 343,1029; gefunden 343,1040.

Beispiel 509



509

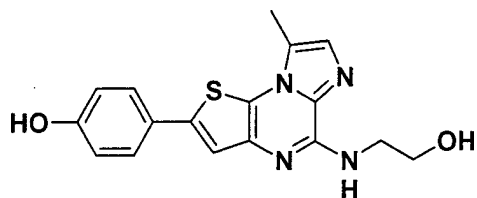
[0434] Eine gerührte Lösung von Verbindung 276G (0,087 g; 0,27 mmol) in N-Methylpyrrolidinon (2 ml) wurde mit Tributyl-(4-methoxyphenyl)stannan (0,163 g; 0,41 mmol), Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (25 mg) und Triphenylarsin (13 mg) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h auf 90°C erhitzt. Das kalte Gemisch wurde

auf eine SCX-Säule aufgebracht, mit MeOH und anschließend mit einer 2 M Lösung von NH_3 in MeOH gewaschen, wodurch das Rohprodukt gewonnen wurde. Dieses Rohmaterial wurde mit präparativer HPLC mit einer C18-Säule gereinigt, wodurch Verbindung 509 als weißer Feststoff (0,055 g, 57%) erhalten wurde; IR (KBr, cm^{-1}) 3355, 1554, 1506, 1255;

^1H NMR (DMSO- d_6) 7.68 (d, $J = 8.8$, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 5.4$, 1H), 7.01 (d, $J = 8.8$, 2H), 4.81 (t, $J = 5.3$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.65-3.61 and 3.58-3.54 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.71 (s, 3H); MS (^+ESI , $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 355; HPLC: 100% (220 nm);

HRMS berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 355,1229; gefunden 355,1233.

Beispiel 510



510

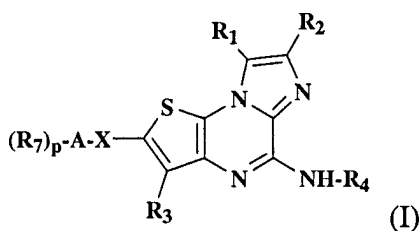
[0435] Eine gerührte Lösung der Verbindung von Beispiel 509 (0,044 g; 0,124 mmol) in Dichlormethan (10 ml) bei -78°C wurde mit einer 1 M Lösung von BBr_3 in Dichlormethan (0,75 ml; 0,74 mmol) versetzt und das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 4 h wurde das Reaktionsgemisch anschließend auf -78°C abgekühlt. MeOH (3 ml) wurde zugesetzt und das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und eingeeengt. Dieses Rohmaterial wurde mit präparativer HPLC mit einer C18-Säule gereinigt, wodurch Verbindung 510 als gelber Feststoff (0,022 g, 52%) erhalten wurde; IR (KBr, cm^{-1}) 3358, 3117, 1554, 1280;

^1H NMR (DMSO- d_6) 9.72 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.6$, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 8.6$, 2H), 4.80 (brs, 1H), 3.64-3.61 and 3.58-3.55 (m, 2H), 2.70 (s, 3H); MS (^+ESI , $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 341; HPLC: 97% (220 nm);

HRMS berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 341,1072; gefunden 341,1067.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



Enantiomere, Diastereomere, pharmazeutisch verträgliche Salze und Solvate davon, wobei

R_5 , R_{5a} , R_6 und R_{6a} bei jedem Vorkommen unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, substituiertem Alkyl, Amino, Alkylamino, substituiertem Alkylamino, Hydroxy, Alkoxy, substituiertem Alkoxy, Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl ausgewählt sind;

A eine Bindung, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclus oder Cycloalkyl ist;

R_{8a} und R_{9a} unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, substituiertem Alkyl, Alkenyl, substituiertem Alkenyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Heterocyclus, (Heterocyclo)alkyl, Aryl, (Aryl)alkyl, Heteroaryl und (Heteroaryl)alkyl ausgewählt sind;

R_{10} und R_{10a} unabhängig Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl oder Heteroaryl sind;

R_{11} Wasserstoff, Alkyl, Aminoalkyl oder Hydroxyalkyl ist;

R_{12} Wasserstoff oder Niederalkyl ist;

R_{13} Wasserstoff, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclo, Aryl oder Heteroaryl ist;

R_{14} , R_{14a} , R_{15} und R_{15a} unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, substituiertem Alkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Heterocyclus, (Heterocyclo)alkyl, Aryl, (Aryl)alkyl, Heteroaryl und (Heteroaryl)alkyl ausgewählt sind;

oder R_{14} und R_{15} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, kombiniert werden können, um einen Heterocycloring zu bilden;

q 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

n 1 oder 2 ist;

p 0, 1, 2 oder 3 ist, außer wenn A eine Bindung ist, dann ist p 1;

R₁ aus Wasserstoff, Halogen und C₁₋₄-Alkyl ausgewählt ist;

R₂ Wasserstoff ist;

R₃ Wasserstoff oder Niederalkyl ist;

R₄ -(CH₂)_m-Z ist;

R₇ bei jedem Vorkommen unabhängig von jedem anderen R₇ aus Wasserstoff, Cyano, Trifluormethyl, Halogen, -(CR_{5a}R_{6a/q})-OR_{8a}, -(CR_{5a}R_{6a/q})-NR_{8R₉}, -(CR_{5a}R_{6a/q})-C(=O)NR_{8R₉}, -(CR_{5a}R_{6a/q})-C(=O)R_{8a}, -(CR_{5a}R_{6a/q})-CO₂R_{8a}, -(CR_{5a}R_{6a/q})-CO₂NR_{8R₉}, einem fünf- bis sechsgliedrigen Heterocyclus oder Heteraryl, wiederum gegebenenfalls substituiert mit einem bis zwei R₁₉, und C₁₋₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem bis drei Hydroxy, Cyano, Halogen, Amino, -NH(C₁₋₄-Alkyl), -NH(C₁₋₄-Hydroxyalkyl), -NH(C₁₋₄-Aminoalkyl), -N(C₁₋₄-Alkyl)₂, -NH(C=O)H, -NH(C=O)(C₁₋₄-Alkyl), -NHCO₂(C₁₋₄-Alkyl), -C(=O)H, -C(=O)C₁₋₄-Alkyl, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₄-Alkyl), -C(=O)N(C₁₋₄-Alkyl)₂, -C(=O)(Heterocyclus), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄-Alkyl) und/oder einem fünf- bis sechsgliedrigen Heterocyclus oder Heteroaryl, wiederum gegebenenfalls substituiert mit einem bis zwei R₁₉, ausgewählt ist; oder, wenn A ein Heterocyclus oder Cycloalkyl ist, eines der R₇ Keto (=O) sein kann; X abwesend ist;

Z aus Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, -NH₂, -NH(C₁₋₄-Alkyl), -NHCO₂(C₁₋₄-Alkyl) und -N(C₁₋₄-Alkyl)₂ ausgewählt ist;

R₈ und R₉ unabhängig aus Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₄-Alkyl, substituiert mit einem bis zwei Hydroxy, -NH₂, -NH(C₁₋₄-Alkyl), -N(C₁₋₄-Alkyl)₂, -CO₂(C₁₋₄-Alkyl) und/oder einem fünf- bis sechsgliedrigen Heterocyclus oder Heteroaryl, wiederum gegebenenfalls substituiert mit einem bis zwei R₂₀, ausgewählt sind;

R₁₉ und R₂₀ bei jedem Vorkommen unabhängig von jedem anderen R₁₉ und R₂₀ aus C₁₋₄-Alkyl, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Hydroxy, Keto (=O), C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Hydroxyalkyl, Amino, -NH(C₁₋₄-Alkyl) und -N(C₁₋₄-Alkyl)₂ ausgewählt sind;

m 1, 2, 3 oder 4 ist; und wobei

„Niederalkyl“ einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet;

wobei „substituiertes Alkyl“ einen Alkylrest mit einem, zwei oder drei Substituenten bedeutet, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Alkenyl, Alkyl, Nitro, Cyano, Keto (=O), Halogenalkoxy, -OR, -SR, -NRR', -NRSO₂R', -SO₂R'', -SO₂NRR', -CO₂R, -C(=O)R, -C(=O)NRR', -OC(=O)R, -OC(=O)NRR', -NRC(=O)R', -NRC(=O)-NRR', -NRCO₂R', =N-OH, =N-O-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclo und Cycloalkyl, wobei R und R' aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Amino, Alkylamino, substituiertem Alkylamino, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Heterocyclus, (Heterocyclo)alkyl, Aryl, (Aryl)alkyl, Heteroaryl, (Heteroaryl)alkyl, (Alkoxy)alkyl, (CO₂H)Alkyl, (NC(=O)R)Alkyl, (Hydroxy)alkyl, (Amino)alkyl, (Alkylamino)alkyl ausgewählt sind, oder R und R' zusammen einen Heterocyclo- oder Heteroarylring bilden können, und R'' Alkyl, Alkenyl, Benzyl, Phenylethyl, Cycloalkyl, Heterocyclo, Aryl und/oder Heteroaryl ist; und

wobei R, R' und R'' jeweils wiederum null bis drei Substituenten aufweisen können, ausgewählt aus Halogen, Alkyl, Halogenalkyl, Alkenyl, Nitro, Cyano, -OH, -O(Alkyl), Halogenalkoxy, Hydroxyalkoxy, Aminoalkoxy, Phenyl, Benzyl, Phenylethyl, Phenyl, Benzyl, Phenyl, Phenyl, -SH, -S(Alkyl), -S(Phenyl), -NH₂, -NH(Alkyl), -N(Alkyl)₂, -NH(Cycloalkyl), -NHCO₂(Alkyl), -SO₂(Alkyl), -SO₂NH₂, -SO₂NH(Alkyl), -SO₂N(Alkyl)₂, -CO₂H, -CO₂(Alkyl), -C(=O)H, -C(=O)Alkyl, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(Alkyl), -C(=O)N(Alkyl)₂, -OC(=O)Alkyl, -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NH(Alkyl), -OC(=O)N(Alkyl)₂, -NHC(=O)Alkyl, -NHCO₂(Alkyl), C₃₋₇-Cycloalkyl, C₅₋₆-Heteroaryl und C₄₋₇-Heterocyclo;

wobei „Alkylamino“ den Rest -NR'R'' bedeutet, wobei R' und R'' jeweils aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclo ausgewählt sind, mit der Maßgabe, dass nicht sowohl R' als auch R'' Wasserstoff ist; und wobei substituiertes Alkylamino null bis drei Substituenten, wie vorstehend für substituiertes Alkyl definiert, aufweisen kann;

wobei „Alkoxy“ den Rest -OR bedeutet, wobei R Alkyl oder Alkenyl ist; und

wobei „substituiertes Alkoxy“ null bis drei Substituenten, wie vorstehend für substituiertes Alkyl definiert, aufweisen kann;

wobei „Alkenyl“ einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest bedeutet, welcher 2 bis 12 Kohlenstoffatome und mindestens eine Doppelbindung aufweist, gegebenenfalls substituiert wie in der vorstehenden Definition für substituiertes Alkyl beschrieben;

wobei „Cycloalkyl“ einen vollständig gesättigten oder teilweise ungesättigten substituierten oder unsubstituierten Kohlenwasserstoffring mit 3 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei die Cycloalkylringsysteme monocyclische, bicyclische und tricyclische Ringe einschließen und wobei, wenn substituiert, das Cycloalkyl einen bis drei Reste enthält, ausgewählt aus Alkyl, Halogen, Perfluoralkyl, Alkenyl, Alkyl, Nitro, Cyano, Keto (=O), Halogenalkoxy, -OR, -SR, -NRR', -NRSO₂R', -SO₂R'', -SO₂NRR', -CO₂R, -C(=O)R, -C(=O)NRR', -OC(=O)R, -OC(=O)NRR', -NRC(=O)R', -NRCO₂R', =N-OH, =N-O-Alkyl, Phenyl, einem 3- bis 6-gliedrigen Heteroaryl oder Heterocyclo und/oder C₃₋₇-Cycloalkyl, wobei R und R' unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Phenyl,

Benzyl, Phenylethyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, und einem 3- bis 6-gliedrigen Heterocyclo oder Heteroaryl ausgewählt sind, und R" Alkyl, Alkenyl, Phenyl, Benzyl, Phenylethyl, C₃₋₇-Cycloalkyl und/oder ein 3- bis 6-gliedriger Heterocyclo oder Heteroaryl ist; und

wobei der Begriff „Cycloalkyl“ auch solche Ringe einschließt, welche einen daran kondensierten Phenylring aufweisen oder welche eine Kohlenstoff-Kohlenstoffbrücke mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweisen, und wobei, wenn ein Cycloalkyl mit einem weiteren Ring substituiert ist, ein solcher Ring wiederum mit einem bis zwei C₁₋₄-Alkyl substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiert mit (oder gebunden an) einem bis zwei Halogen, CF₃, OCF₃, Alkenyl, Nitro, Cyano, Keto (=O), Hydroxy, Alkoxy, SH, S(Alkyl), NH₂, NH(Alkyl), N(Alkyl)₂, CO₂H, CO₂(Alkyl), C(=O)H und/oder C(=O)Alkyl;

wobei „Aryl“ einen aromatischen homocyclischen (d. h. Kohlenwasserstoff) monocyclischen, bicyclischen oder tricyclischen aromatischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ringteil (wie Phenyl, Biphenyl, Naphthyl (einschließlich 1-Naphthyl und 2-Naphthyl) und Antraceny) bedeutet und gegebenenfalls ein bis drei zusätzliche Ringe (entweder Cycloalkyl, Heterocyclo oder Heteroaryl), die daran kondensiert sind, einschließen kann; und

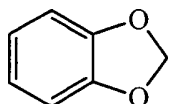
wobei Aryl solche Ringe einschließt, welche null bis drei Substituenten aufweisen, und, wenn substituiert, der Arylring einen bis drei Reste enthält, unabhängig ausgewählt aus Alkyl, Halogen, Perfluoralkyl, Alkenyl, Alkyl, Nitro, Cyano, Halogenalkoxy, -OR, -SR, -NRR', -NRSO₂R', -SO₂R'', -SO₂NRR', -CO₂R, -C(=O)R, -C(=O)NRR', -OC(=O)R, -OC(=O)NRR', -NRC(=O)R', -NRCO₂R', Phenyl, einem 3- bis 6-gliedrigen Heteroaryl oder Heterocyclo und C₃₋₇-Cycloalkyl, wobei R und R' unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Phenyl, Benzyl, Phenylethyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder einem 3- bis 6-gliedrigen Heterocyclo und Heteroaryl ausgewählt sind, und R" Alkyl, Alkenyl, Phenyl, Benzyl, Phenylethyl, C₃₋₇-Cycloalkyl und/oder ein 3- bis 6-gliedriger Heterocyclo oder Heteroaryl ist; und

wobei zusätzlich zwei Substituenten, die an ein Aryl gebunden sind, verbunden werden können, um einen weiteren Ring, einschließlich einem Spiroring oder einem kondensierten Ring, zu bilden; und

wobei, wenn Aryl mit einem weiteren Ring substituiert ist, ein solcher Ring wiederum mit einem bis zwei C₁₋₄-Alkyl substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiert mit (oder gebunden an) einem bis zwei Halogen, CF₃, OCF₃, Alkenyl, Nitro, Cyano, Keto (=O), Hydroxyl, Alkoxy, SH, S(Alkyl), NH₂, NH(Alkyl), N(Alkyl)₂, CO₂H, CO₂(Alkyl), C(=O)H und/oder C(=O)Alkyl.

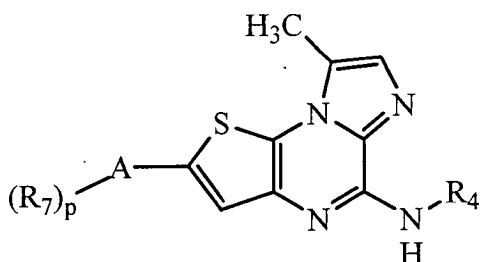
2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R₁ CH₃ ist.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Hydrat davon, wobei A aus Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Thiazolyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyranyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Dihydropyridyl und



ausgewählt ist.

4. Verbindung gemäß Anspruch 1 der Formel



oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Hydrat davon.

5. Verbindung gemäß Anspruch 4 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Hydrat davon, wobei R₄ -(CH₂)_m-Z ist,

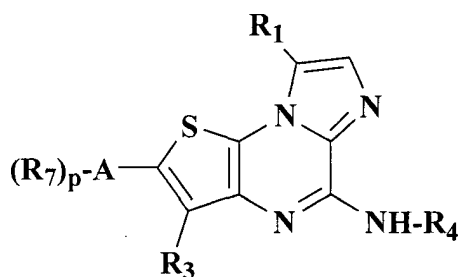
Z Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, -NH₂, -NH(C₁₋₄-Alkyl), -NHCO₂(C₁₋₄-Alkyl) oder -N(C₁₋₄-Alkyl)₂ ist;

A Phenyl ist;

R₇ -(CR_{5a}R_{6a})_q-NR₈R₉, -(CR_{5a}R_{6a})_q-CO₂R_{8a}, -(CR_{5a}R_{6a})_q-C(=O)NR₈R₉, (Heterocyclo)alkyl, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Hydroxyalkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Trifluormethyl oder OCF₃ ist; und

m 1, 2, 3 oder 4 ist.

6. Verbindung der Formel



Enantiomere, Diastereomere, Salze und Solvate davon, wobei

R_1 und R_3 unabhängig aus Wasserstoff, Halogen, C_{1-4} -Alkyl und Trifluormethyl ausgewählt sind;

R_4 $-(CR_5R_6)_m-Z$ ist;

R_5 und R_6 bei jedem Vorkommen unabhängig aus Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, Amino, C_{1-4} -Alkylamino, Hydroxy und C_{1-4} -Alkoxy ausgewählt sind, wobei, wenn R_5 und R_6 aus C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkylamino und C_{1-4} -Alkoxy ausgewählt sind, jedes R_5 und R_6 wiederum gegebenenfalls mit einer bis zwei Gruppen, ausgewählt aus Hydroxy, Methoxy, Halogen und Amino, substituiert ist;

R_7 bei jedem Vorkommen unabhängig von jedem anderen R_7 aus:

a) Cyano, Trifluormethyl, Halogen, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-OR_8$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-NR_8R_9$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-C(=O)NR_8R_9$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-C(=O)R_8$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-CO_2R_8$ und/oder $-(CR_{5a}R_{6a})_q-CO_2NR_8R_9$

b) Phenyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Heterocyclo, (Heterocyclo)alkyl, Heteroaryl oder (Heteroaryl)alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem bis drei R_{20} ;

c) C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem bis drei Hydroxy, Cyano, Halogen, $-NR_{17}R_{18}$, $-NR_{17}(C=O)R_{18}$, $-NR_{17}SO_2(C_{1-4}-Alkyl)$, $-C(=O)NR_{17}R_{18}$, $-C(=O)R_{17}$, $-CO_2R_{17}$, Phenyl, C_{3-7} -Cycloalkyl und/oder einem fünf- bis sechsgliedrigen Heterocyclo oder Heteroaryl, wiederum gegebenenfalls substituiert mit einem bis drei R_{20} ;

d) zwei R_7 zusammengekommen einen kondensierten Cycloalkyl-, Heterocyclo-, Heteroaryl- oder Benzoring bilden;

e) wenn A ein ungesättigtes Heteroaryl ist, eines der R_7 Keto (=O) sein kann; und

f) wenn A abwesend ist, R_7 Wasserstoff sein kann;

ausgewählt ist;

A Phenyl, ein fünf- bis sechsgliedriges Heteroaryl, ein fünf- bis sechsgliedriger Heterocyclo, C_{3-7} -Cycloalkyl ist oder abwesend ist;

Z aus Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, $O(C_{1-6}-Alkyl)$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}-Alkyl)$, $-NH(Heteroaryl\ oder\ Heterocyclo)$, $-N(C_{1-6}-Alkyl)_2$, $-NHC(=O)(C_{1-6}-Alkyl)$, $-NHC(=O)(Phenyl)$, $-NHCO_2(C_{1-4}-Alkyl)$, $-NHCO_2(Phenyl)$, $-NHSO_2(C_{1-6}-Alkyl)$, $-NHSO_2(Phenyl)$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-6}-Alkyl)$ und $-C(=O)N(C_{1-6}-Alkyl)_2$ ausgewählt ist, wobei jedes Z wiederum gegebenenfalls mit einem bis zwei Hydroxy, Halogen, Alkoxy, Amino, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, C_{1-4} -Alkyl, $-NH(C_{1-4}-Alkyl)$, $-N(C_{1-4}-Alkyl)_2$, Alkoxy, substituiert mit Hydroxy, und/oder Alkylamino oder Aminoalkyl, substituiert mit Hydroxy, substituiert ist;

R_8 und R_9 unabhängig aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Phenyl und einem fünf- bis sechsgliedrigen Heteroaryl oder Heterocyclo ausgewählt sind, wobei jedes R_8 und R_9 wiederum gegebenenfalls mit einem bis zwei R_{20} substituiert ist;

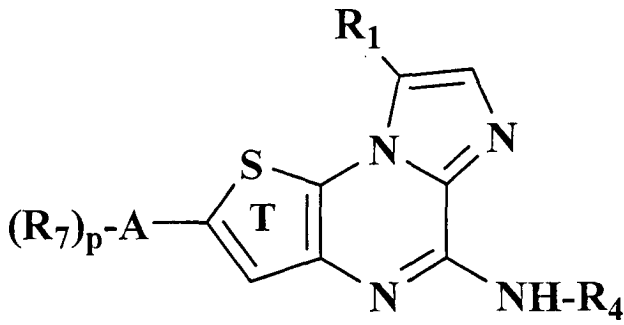
R_{17} und R_{18} unabhängig aus Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Phenyl und einem fünf- bis sechsgliedrigen Heteroaryl oder Heterocyclo ausgewählt sind, wobei jedes R_{17} und R_{18} wiederum gegebenenfalls mit einem bis zwei R_{20} substituiert ist;

R_{20} bei jedem Vorkommen unabhängig von jedem anderen R_{20} aus C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, OCF_3 , Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Hydroxyalkyl, Amino, $-NH(C_{1-4}-Alkyl)$, $-N(C_{1-4}-Alkyl)_2$, $-NH(C=O)H$, $-NH(C=O)(C_{1-4}-Alkyl)$, $-NHSO_2(C_{1-4}-Alkyl)$, $-C(=O)H$, $-C(=O)C_{1-4}-Alkyl$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}-Alkyl)$, $-C(=O)N(C_{1-4}-Alkyl)_2$, $-CO_2H$ und/oder $-CO_2(C_{1-4}-Alkyl)$ ausgewählt ist oder im Fall eines Substituenten an einem Alkylrest oder einem nicht aromatischen Ring, R_{20} auch aus Keto (=O) ausgewählt sein kann;

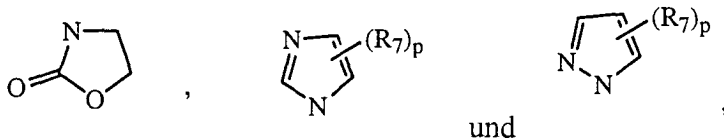
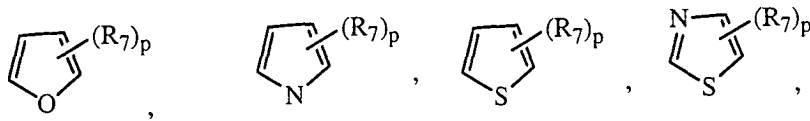
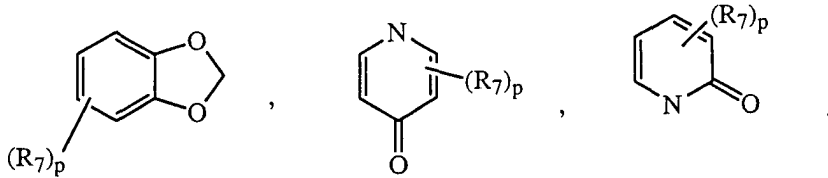
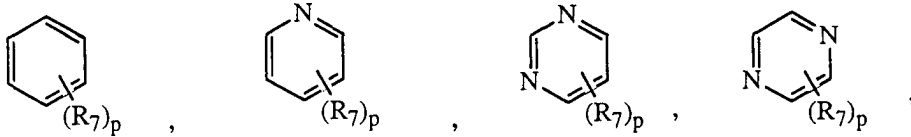
m und q unabhängig 0, 1, 2, 3 oder 4 sind; und

p 0, 1, 2 oder 3 ist, außer wenn A abwesend ist, dann ist p 1.

7. Verbindung gemäß Anspruch 6 der Formel



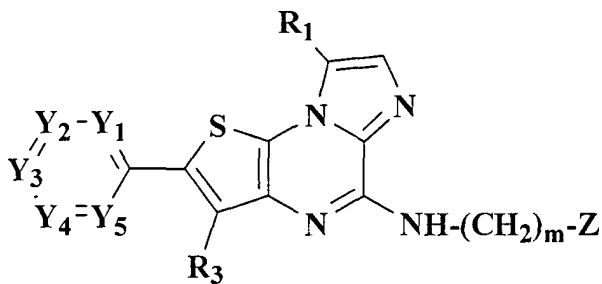
wobei A abwesend ist oder A an den Thienylrest T an jedem verfügbaren Kohlenstoff- oder Stickstoffatom von A gebunden ist und aus



ausgewählt ist
und p 0, 1 oder 2 ist.

8. Verbindung gemäß Anspruch 7, wobei
R₁ CH₃ ist;
R₄ -(CH₂)_m-Z ist; und
Z Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, -NH₂, -NH(C₁₋₄-Alkyl) oder -N(C₁₋₄-Alkyl)₂ ist.

9. Verbindung der Formel

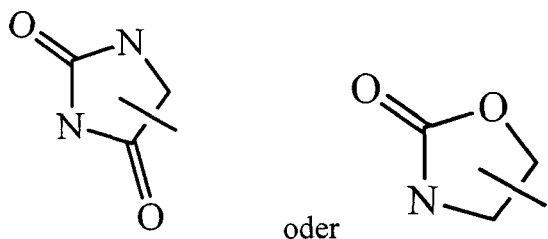


oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Hydrat davon, wobei:
R₁ und R₃ unabhängig aus Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄-Alkyl und Trifluormethyl ausgewählt sind;

Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 und Y_5 aus $-CR_7$ und Stickstoff ausgewählt sind, mit der Maßgabe, dass nicht mehr als vier von Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 und Y_5 Stickstoff sind;

R_7 bei jedem Vorkommen unabhängig von jedem anderen R_7 aus:

- a) Wasserstoff, Cyano, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-O(C_{1-4}-Alkyl)$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-NH_2$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-NH(C_{1-4}-Alkyl)$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-NH(C_{1-4}-Aminoalkyl)$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-NH(C_{1-4}-Hydroxyalkyl)$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-N(C_{1-4}-Alkyl)_2$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-NH(CH_2)_r(Alkylamino)$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-NH(CH_2)_r(Pyrrolidinyl)$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-NHC(=O)H$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-NHC(=O)C_{1-4}-Alkyl$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-C(=O)-C_{1-4}-Alkyl$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-C(=O)(CH_2)_r(Morpholinyl)$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-C(=O)(CH_2)_r(Imidazolyl)$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-C(=O)(CH_2)_r(Alkylamino)$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-C(=O)(CH_2)_rNH_2$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-CO_2H$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-CO_2(C_{1-4}-Alkyl)$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-CO_2(CH_2)_rNH_2$, $-(CR_{5a}R_{6a})_q-CO_2(CH_2)_rNH(C_{1-4}-Alkyl)$ und $-(CR_{5a}R_{6a})_q-CO_2(CH_2)_rN(C_{1-4}-Alkyl)_2$, wobei jedes $(CH_2)_r$, Pyrrolidinyl, Morpholinyl oder Imidazolyl wiederum gegebenenfalls mit einem bis zwei R_{22} substituiert ist;
- b) Morpholinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl,



wiederum gegebenenfalls substituiert mit einem bis drei R_{22} , und

- c) C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem bis zwei Hydroxy, Cyano, Halogen, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}-Alkyl)$, $-NH(C_{1-4}-Aminoalkyl)$, $-NH(C_{1-4}-Hydroxyalkyl)$, $-N(C_{1-4}-Alkyl)_2$, $-NH(C=O)H$, $-NH(C=O)C_{1-4}-Alkyl$, $-NHSO_2(C_{1-4}-Alkyl)$, $-C(=O)(CH_2)_rNH_2$, $-C(=O)(CH_2)_rNH(Alkyl)$, $-C(=O)(CH_2)_rN(Alkyl)_2$, $-C(=O)(CH_2)_r(Morpholinyl)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}-Alkyl)$, Morpholinyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Piperazinyl und/oder Pyrrolidinyl, wobei jedes $-(CH_2)_r$, Morpholinyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Piperazinyl oder Pyrrolidinyl wiederum gegebenenfalls mit einem bis zwei R_{22} substituiert ist;

ausgewählt ist, oder

- d) zwei Reste R_7 verbunden werden, um einen kondensierten fünf- oder sechsgliedrigen Heterocycloring zu bilden;

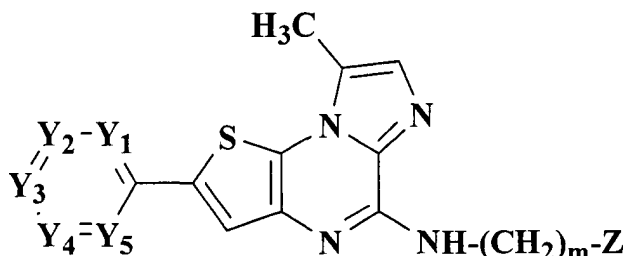
Z aus Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, $O(C_{1-6}-Alkyl)$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}-Alkyl)$, $-NH(Heteroaryl \text{ oder } Heterocyclus)$, $-N(C_{1-6}-Alkyl)_2$, $-NHC(=O)(C_{1-6}-Alkyl)$, $-NHC(=O)(Phenyl)$, $-NHCO_2(C_{1-4}-Alkyl)$, $-NHCO_2(Phenyl)$, $-NHSO_2(C_{1-6}-Alkyl)$, $-NHSO_2(Phenyl)$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-6}-Alkyl)$ und $-C(=O)N(C_{1-6}-Alkyl)_2$ ausgewählt ist, wobei jedes Z wiederum gegebenenfalls mit einem bis zwei R_{23} substituiert ist;

R_{22} und R_{23} bei jedem Vorkommen unabhängig aus Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl, $-NH(C_{1-4}-Alkyl)$, $-N(C_{1-4}-Alkyl)_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)C_{1-4}-Alkyl$, Amino, C_{1-4} -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit Hydroxy, und/oder C_{1-4} -Alkylamino oder Amino- C_{1-4} -alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Hydroxy, ausgewählt sind;

m 0, 1, 2, 3 oder 4 ist; und

r 0, 1, 2 oder 3 ist.

10. Verbindung gemäß Anspruch 9 der Formel



oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Hydrat davon, wobei Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 und $Y_5 -CR_7$ sind.

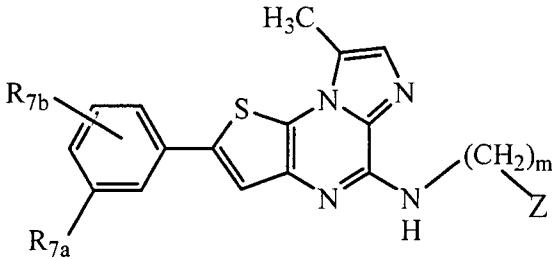
11. Arzneimittel, umfassend (a) mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Hydrat davon, und (b) einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder Diluenten.

12. Verwendung mindestens einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines

Medikaments zur Behandlung einer Entzündungs- oder Immunerkrankung oder -störung.

13. Verwendung gemäß Anspruch 12, wobei die Entzündungs- oder Immunerkrankung aus rheumatoider Arthritis, Asthma, entzündlicher Darmerkrankung, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung und Psoriasis ausgewählt ist.

14. Verbindung gemäß Anspruch 1 der Formel



wobei

R_{7a}

a) $-(CR_{5a}R_{6a})_q-NR_8R_9$ ist, und

R_{5a} und R_{6a} bei jedem Vorkommen aus Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, Amino oder Alkylamino ausgewählt sind;

R_8 Wasserstoff oder Alkyl ist;

R_9 mit $-C(=O)NH_2$ oder $-C(=O)NH(\text{Alkyl})$ substituiertes Alkyl ist;

q 0, 1 oder 2 ist;

b) $-(CR_{5a}R_{6a})_q-CO_2R_{8a}$ ist; und

R_{5a} und R_{6a} bei jedem Vorkommen aus Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, Amino oder Alkylamino ausgewählt sind;

R_{8a} Alkyl ist;

q 0, 1 oder 2 ist;

c) $-(CR_{5a}R_{6a})_q-C(=O)NR_8R_9$ ist, und

R_{5a} und R_{6a} bei jedem Vorkommen aus Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, Amino oder Alkylamino ausgewählt sind;

R_8 Wasserstoff ist;

R_9 Alkyl ist;

q 0, 1 oder 2 ist; oder

d) Heterocyclo oder (Heterocyclo)alkyl ist; und

R_{7b} abwesend oder Halogen ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen