

371

27A

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

55317

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03112613 00000002 Folios: 224
Fecha (AMD): 2004-02-09 16:18:34
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLENI
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 03 112613

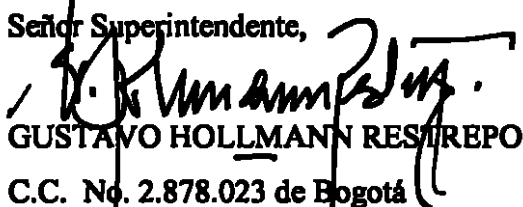
Solicitud de patente PCT fase nacional

solicitud internacional No. PCT/EP02/05669

Solicitante: SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, vecino de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, obrando como apoderado en este negocio, manifiesto a usted que acompaño al presente memorial, con carácter de anexión voluntaria, para que sean agregadas al expediente de la referencia copias certificadas de las solicitudes de patente números DE 101 27 581.1 presentada en Alemania el 29 mayo de 2001 y DE 102 12 098.6 presentada en Alemania el 11 de marzo de 2002, con sus correspondientes traducciones al español de la carátula y Reivindicaciones y que han servido de base para la reivindicación de prioridad de la solicitud internacional No. PCT/EP02/05669.

Señor Superintendente,


GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

C.C. No. 2.878.023 de Bogotá

T.P. No. 5903

mm.



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 101 27 581.1
Anmeldetag: 29. Mai 2001
Anmelder/Inhaber: Schering Aktiengesellschaft,
Berlin/DE
Bezeichnung: CDK inhibitorische Pyrimidine, deren Herstellung und
Verwendung als Arzneimittel
IPC: C 07 D, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 17. Dezember 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

.../KS

CDK Inhibitorische Pyrimidine, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel



Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrimidinderivate, deren Herstellung sowie
5 deren Verwendung als Medikament zur Behandlung verschiedener
Erkrankungen.

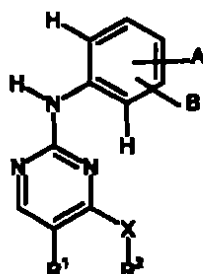
Die CDKs (cyclin-dependent kinase) ist eine Enzymfamilie, die eine wichtige
Rolle bei der Regulation des Zellzyklus spielt und somit ein besonders
10 interessantes Ziel für die Entwicklung kleiner inhibitorischer Moleküle ist.
Selektive Inhibitoren der CDKs können zur Behandlung von Krebs oder anderen
Erkrankungen, die Störungen der Zellproliferation zur Ursache haben,
verwendet werden.

15 Pyrimidine und Analoga sind bereits als Wirkstoffe beschrieben wie
beispielsweise die 2-Anilino-Pyrimidine als Fungizide (DE 4029650) oder
substituierte Pyrimidinderivate zur Behandlung von neurologischen oder
neurodegenerativen Erkrankungen (WO 99/19305). Als CDK-Inhibitoren werden
unterschiedlichste Pyrimidinderivate beschrieben, beispielsweise Bis(anilino)-
20 pyrimidinderivate (WO 00/012486), 2-Amino-4-substituierte Pyrimidine (WO 01/
14375) oder Purine (WO 99/02162).

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es Verbindungen bereitzustellen, die
bessere Eigenschaften als die bereits bekannten Inhibitoren haben. Die hier
25 beschriebenen Substanzen sind besser wirksam, da sie bereits im nanomolaren
Bereich inhibieren und so von anderen bereits bekannten CDK-Inhibitoren wie
z.B. Olomoucine und Roscovitine zu unterscheiden sind.

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel I

374



(I).

in der

R^1 für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_3 -Alkyl, Nitro oder für die Gruppe $-COR^5$, $-OCF_3$, $-S-CF_3$ oder $-SO_2CF_3$ steht,

5 R^2 für C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio, Amino, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, $-NHC_1$ - C_6 -Alkyl, $-N(C_1$ - C_6 -Alkyl) $_2$, $-SO(C_1$ - C_6 -Alkyl), $-SO_2(C_1$ - C_6 -Alkyl), C_1 - C_6 -Alkanoyl, $-CONR^3R^4$, $-COR^5$, C_1 - C_6 -AlkylOAc, Phenyl oder mit der Gruppe $-R^6$ substituier-
10 tes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl steht und das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, oder mit der Gruppe $-CF_3$ oder $-OCF_3$ substituiert sein kann, und der Ring des C_3 - C_7 -Cycloalkyls gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere $=C=O$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls
15 ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

X für Sauerstoff oder $-NH$ steht,

A und B jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy oder für die Gruppe $-SR^7$, $-S(O)R^7$, $-SO_2R^7$, $-NHSO_2R^7$, $-CH(OH)R^7$, $-CR^7(OH)-R^7$, C_1 - C_6 -AlkylP(O)OR 3 OR 4 , $-OR^8$, oder $-COR^7$ stehen,
25

oder

A und B gemeinsam einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl-Ring bilden der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere

~~375~~
375

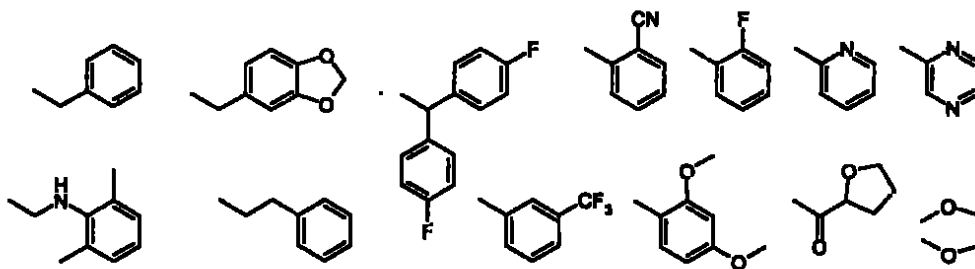
- 5 **=C=O** Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder
gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring
enthalten sein können und der C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls
ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen,
C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-
Alkenyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl,
-N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl,
-CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆-AlkylOAc, Phenyl, oder mit der Gruppe R⁶
substituiert sein kann, wobei das Phenyl selbst gegebenenfalls ein-
10 oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-
Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert
sein kann,
- R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl
oder C₁-C₆-Alkyl stehen,
- 15 oder
R³ und R⁴ gemeinsam einen C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring bilden der gegebenenfalls
durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-
Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere
=C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder
20 gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring
enthalten sein können, steht,
- R⁵ für Hydroxy, Benzoxo, C₁-C₆-Alkylthio oder C₁-C₆-Alkoxy steht,
R⁶ für einen C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring steht, wobei der Ring die oben
angegebene Bedeutung hat,
- 25 R⁷ für C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, mit der
oben angegebenen Bedeutung oder für die Gruppe -NR³R⁴ steht,
oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,
C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Phenyl, -NR³R⁴ oder Phenyl, welches selbst,
ein-oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy,
30 C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkoxy
substituiert sein kann, substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl,
C₂-C₁₀-Alkynyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht, oder für Phenyl steht,
welches selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit

376
376
6

Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann,

R⁸ für die Gruppe -(CH₂)_n-R⁹ steht, und

R⁹ für C₃-C₇-Cycloalkyl oder C₁-C₆-Alkyl-C₃-C₇-Cycloalkyl steht, welche
5 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR³R⁴, -COR⁵, Phenyl oder mit der Gruppe -R⁸ substituiert sein
10 kann, wobei die Gruppe NHC₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls mit Phenyl, Tetralinyl, Indanyl, oder 2-Thienyl substituiert sein kann, und das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, und R⁸ selbst mit
15 den Resten



substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₇-Cycloalkyls
gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/
20 oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein
oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/
oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im
Ring enthalten sein können und

n für 0 - 6 steht,

bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze, die
bekannten Nachteile überwinden.

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie

377
377
7

beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und Decyl, zu verstehen.

5 Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl zu verstehen.

10 Unter den Ringsystemen, bei denen gegebenenfalls ein- oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, sind zum Beispiel Cycloalkenyle wie Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

15 Die Alkenyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt, wobei beispielsweise folgenden Reste gemeint sind: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, Ethinyl, Prop-1-in-1-yl, But-1-in-1-yl, But-2-in-1-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

20

Der Arylrest hat jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl, Biphenyl und insbesondere Phenyl.

25 Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet, wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

30

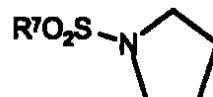
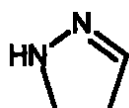
Ist eine basische Funktion enthalten, sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure u.a.

Besonders wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

in der

- 5 R^1 für Wasserstoff, Halogen, C_3 - C_7 -Alkyl, Nitro, oder für die Gruppe $-COR^5$, $-OCF_3$, $-SCF_3$ oder $-SO_2CF_3$ steht,
- R^2 für C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkinyl oder C_3 - C_7 -Heterocycloalkyl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio, Amino, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, $-NHC_1$ - C_6 -Alkyl, $-N(C_1$ - C_6 -Alkyl) $_2$, $-SO(C_1$ - C_6 -Alkyl), $-SO_2(C_1$ - C_6 -Alkyl), C_1 - C_6 -Alkanoyl, $-CONR^3R^4$, $-COR^5$, C_1 - C_6 -AlkylOAc, Phenyl, oder mit der Gruppe $-R^8$ substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkinyl oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl steht und das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, oder mit der Gruppe $-CF_3$ oder $-OCF_3$ substituiert sein kann, und der Ring des C_3 - C_7 -Cycloalkyls gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere $=C=O$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,
- 10
- 15
- 20
- X für Sauerstoff oder $-NH$ steht,
- 25 A und B jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, oder für die Gruppe $-S-CH_3$, $-SO_2-C_2H_4-OH$, $-CO-CH_3$, $-S-CHF_2$, $-S-(CH_2)_nCH(OH)CH_2N-R^3R^4$, $-CH_2P(O)OR^3OR^4$, $-S-CF_3$, $-SO-CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2-(CH_2)_n-N-R^3R^4$, $-SO_2-NR^3R^4$, $-SO_2R^7$, $-O-R^8$, $-CH(OH)-CH_3$ stehen, oder
- 30

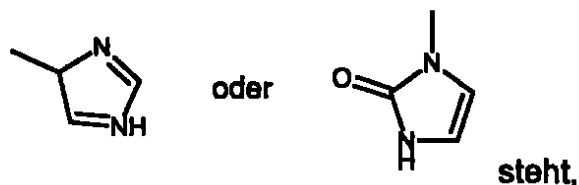
A und B gemeinsam eine Gruppe



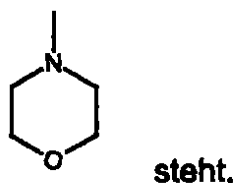
bilden können,

R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl oder $OH-C_1-C_6$ -Alkyl, stehen,

5 R^5 für Hydroxy, Benzoxy, C_1-C_6 -Alkylthio oder C_1-C_6 -Alkoxy steht,
 R^6 für die Gruppe

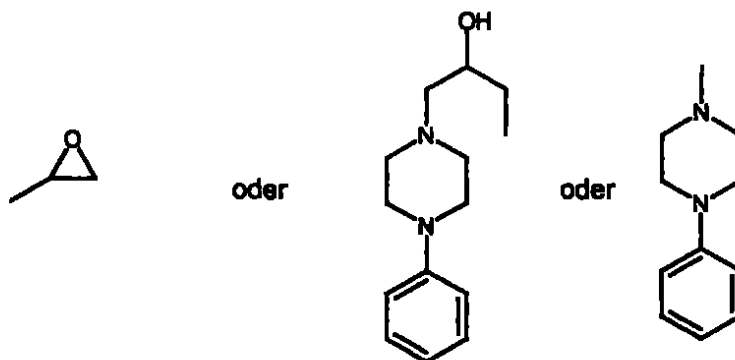


R^7 für Phenyl, C_1-C_6 -Alkyl, $-C_2H_4OH$, $-N R^3R^4$, oder die Gruppe



R^8 für die Gruppe $-(CH_2)_n-R^9$

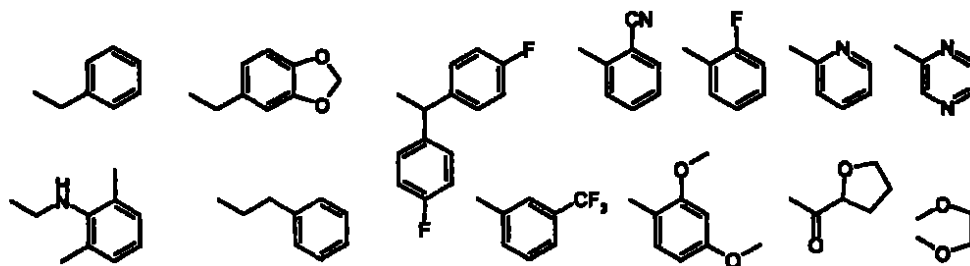
R^9 für die Gruppe



oder für Phenyl oder für die Gruppe $-NHC_1-C_6$ -Alkyl steht, wobei die Gruppe NHC_1-C_6 -Alkyl gegebenenfalls mit Phenyl, Tetralinyl, Indanyl, oder 2-Thienyl substituiert sein kann, und das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, und R^8 selbst mit den Resten

380 70 40

oder

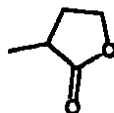


steht, und

- 5 n für 0 – 6 stehen,
bedeuten, sowie der Isomere, Enantiomere, Diastereomere und Salze.

Als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

- 10 R^1 für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_3 -Alkyl steht,
 R^2 für $-CH(CH_3)-CH_2-R^5$, $-CH-(CH_2OH)_2$, $-CH_2-CH_2-R^7$, $-CH(C_3H_7)-CH_2OH$, $-CH_2-CN$, $-CH(C_2H_5)CO-R^5$, $-CH_2$ -Cyclopropyl, $-C_3H_8-CF_3$, Propynyl, $-C_3H_6-COR^5$, $-CH(CH_2OAC)_2$, $-C_2H_4-R^6$, $-CH_2-CF_2-CF_3$, $-CH(CH_2-R^5)_2$, $-C_2H_4-O-CH_2-CH_2-R^5$,
15 $-CH_2-(CH_3)-CO-NH_2$, $-CH(CH_2OH)-Ph$, $-(CH_2)_n-COR^5$, $-CH(CH_2OH)-CH(OH)-Ph$, $-CH(CH_2OH)-C_2H_4-R^5$, Cyclohexyl oder die Gruppe



steht,

- 20 X für Sauerstoff oder -NH- steht,

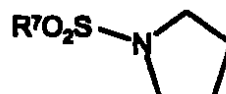
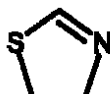
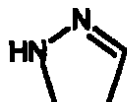
A und B jeweils unabhängig voneinander

für Wasserstoff, Hydroxy, oder für die Gruppe $-S-CH_3$,

- 25 $-SO_2-C_2H_4-OH$, $-CO-CH_3$, $-S-CHF_2$, $-S-(CH_2)_nCH(OH)CH_2N-R^3R^4$, $-CH_2PO(OC_2H_5)_2$, $-S-CF_3$, $-SO-CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2-(CH_2)_n-N-R^3R^4$, $-SO_2-NR^3R^4$, $-SO_2R^7$, $-O-R^8$, $-CH_2-(OH)-CH_3$, stehen, oder

381
381

A und B gemeinsam eine Gruppe



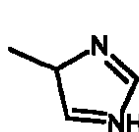
bilden können,

5

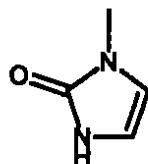
R^3 und R^4 für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, $OH-C_1-C_6$ -Alkyl und Hydroxy stehen,

R^5 für Hydroxy, Benzoyl, C_1-C_6 -Alkylthio oder C_1-C_6 -Alkoxy steht,

R^6 für die Gruppe



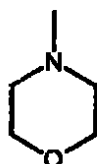
oder



steht,

10

R^7 für Phenyl, C_1-C_6 -Alkyl, $-C_2H_4OH$, $-NHR^4$ oder die Gruppe



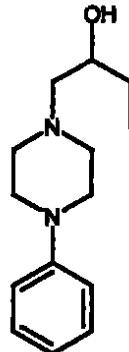
steht,

R^8 für die Gruppe $-(CH_2)_n-R^9$

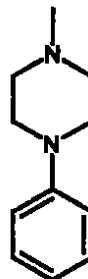
R^9 für die Gruppe



oder



oder



15

oder für Phenyl oder für die Gruppe $-NHC_1-C_6$ -Alkyl steht, wobei die Gruppe NHC_1-C_6 -Alkyl gegebenenfalls mit Phenyl, Tetralinyl, Indanyl, oder 2-Thienyl substituiert sein kann, und das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, und R^6 selbst mit den Resten

20



5

15

25

383 13
383 12

- Die Zyklin-abhängigen Kinasen (CDKs), eine Familie von Serin/Threonin-Kinasen, deren Mitglieder die Bindung eines Zyklins (Cyc) als regulatorische Untereinheit zu ihrer Aktivierung benötigen, treiben die Zelle durch den Zellzyklus. Unterschiedliche CDK/Cyc Paare sind in den verschiedenen Phasen des Zellzyklus aktiv. Für die grundlegende Funktion des Zellzyklus bedeutende CDK/Cyc Paare sind beispielsweise CDK4(6)/CycD, CDK2/CycE, CDK2/CycA, CDK1/CycA und CDK1/CycB. Einige Mitglieder der CDK-Enzymfamilie haben eine regulatorische Funktion indem sie die Aktivität der vorgenannten Zellzyklus-CDKs beeinflussen, während anderen Mitgliedern der CDK-Enzymfamilie noch keine bestimmte Funktion zugeordnet werden konnte. Eine von diesen, CDK5, zeichnet sich dadurch aus, daß sie eine atypische, von den Zyklinen abweichende, regulatorische Untereinheit besitzt (p35), und ihre Aktivität im Gehirn am höchsten ist.
- 15 Der Eintritt in den Zellzyklus und das Durchlaufen des "Restriction Points", der die Unabhängigkeit einer Zelle von weiteren Wachstumssignalen für den Abschluß der begonnenen Zellteilung markiert, werden durch die Aktivität der CDK4(6)/CycD und CDK2/CycE Komplexe kontrolliert. Das wesentliche Substrat dieser CDK-Komplexe ist das Retinoblastoma-Protein (Rb), das Produkt des
- 20 Retinoblastoma Tumorsuppressor Gens. Rb ist ein transkriptionelles Ko-Repressor Protein. Neben anderen noch weitgehend unverstandenen Mechanismen, bindet und inaktiviert Rb Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ, und bildet transkriptionelle Repressorkomplexe mit Histon-Deacetylasen (HDAC) (Zhang H.S. *et al.* (2000). Exit from G1 and S phase of the cell cycle is regulated by repressor complexes containing HDAC-Rb-hSWI/SNF and Rb-hSWI/SNF. *Cell* 101, 79-89). Durch die Phosphorylierung des Rb durch CDKs werden gebundene E2F Transkriptionsfaktoren freigesetzt und führen zu transkriptioneller Aktivierung von Genen, deren Produkte für die DNA Synthese und die Progression durch die S-Phase benötigt werden. Zusätzlich bewirkt die
- 30 Rb-Phosphorylierung die Auflösung der Rb-HDAC Komplexe, wodurch weitere Gene aktiviert werden. Die Phosphorylierung von Rb durch CDK's ist mit dem Überschreiten des "Restriction Points" gleichzusetzen. Für die Progression durch die S-Phase und deren Abschluß ist die Aktivität der CDK2/CycE und

CDK2/CycA Komplexe notwendig, z. B. wird die Aktivität der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ mittels Phosphorylierung durch CDK2/CycA abgeschaltet sobald die Zellen in die S-Phase eingetreten sind. Nach vollständiger Replikation der DNA steuert die CDK1 im Komplex mit CycA oder CycB den Eintritt und das Durchlaufen der Phasen G2 und M (Abb. 1).

- Entsprechend der außerordentlichen Bedeutung des Zellteilungszyklus ist das Durchlaufen des Zyklus streng reguliert und kontrolliert. Die Enzyme, die für die Progression durch den Zyklus notwendig sind, müssen zu dem richtigen Zeitpunkt aktiviert werden, und auch wieder abgeschaltet werden sobald die entsprechende Phase durchlaufen ist. Entsprechende Kontrollpunkte ("Checkpoints") arretieren die Progression durch den Zellzyklus falls DNA-Schäden detektiert werden, oder die DNA-Replikation, oder der Aufbau des Spindelapparates noch nicht beendet ist.
- Die Aktivität der CDKs wird durch verschiedene Mechanismen, wie Synthese und Degradation der Zykline, Komplexierung der CDKs mit den entsprechenden Zyklinen, Phosphorylierung und Dephosphorylierung regulatorischer Threonin- und Tyrosin-Reste, und die Bindung natürlicher inhibitorischer Proteine, direkt kontrolliert. Während die Proteinmenge der CDKs in einer proliferierenden Zelle relativ konstant ist, oszilliert die Menge der einzelnen Zykline mit dem Durchlaufen des Zyklus. So wird zum Beispiel die Expression von CycD während der frühen G1 Phase durch Wachstumsfaktoren stimuliert, und die Expression von CycE wird nach Überschreiten des "Restriction Points" durch die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ induziert. Die Zykline selbst werden durch Ubiquitin-vermittelte Proteolyse abgebaut. Aktivierende und inaktivierende Phosphorylierungen regulieren die Aktivität der CDK's, zum Beispiel phosphorylieren CDK-aktivierende Kinasen (CAKs) Thr160/161 der CDK1, wohingegen die Familie der Wee1/Myt1 Kinasen CDK1 durch Phosphorylierung von Thr14 und Tyr15 inaktivieren. Diese inaktivierenden Phosphorylierungen können durch cdc25 Phosphatasen wieder aufgehoben werden. Sehr bedeutsam ist die Regulation der Aktivität der CDK/Cyc-Komplexe durch zwei Familien natürlicher CDK Inhibitorproteine (CKIs), den Proteinprodukten der p21 Genfamilie (p21, p27, p57) und der p16 Genfamilie

385-13
385
AT

(p15, p16, p18, p19). Mitglieder der p21 Familie binden an Zyklin-Komplexe der CDKs 1,2,4,6, inhibieren aber nur Komplexe die CDK1 oder CDK2 enthalten. Mitglieder der p16 Familie sind spezifische Inhibitoren der CDK4- und CDK6-Komplexe.

5

Oberhalb dieser komplexen direkten Regulation der Aktivität der CDKs liegt die Ebene der Kontrollpunkt-Regulation. Kontrollpunkte erlauben der Zelle das geordnete Ablaufen der einzelnen Phasen während des Zellzykluses zu verfolgen. Die wichtigsten Kontrollpunkte liegen am Übergang von G1 nach S

10

und von G2 nach M. Der G1-Kontrollpunkt stellt sicher, daß die Zelle keine DNA-Synthese beginnt falls sie nicht entsprechend ernährt ist, mit anderen Zellen oder dem Substrat korrekt interagiert, und ihre DNA intakt ist. Der G2/M Kontrollpunkt stellt die vollständige Replikation der DNA und den Aufbau der mitotischen Spindel sicher, bevor die Zelle in die Mitose eintritt. Der G1

15

Kontrollpunkt wird von dem Genprodukt des p53 Tumorsuppressorgens aktiviert. p53 wird nach Detektion von Veränderungen im Metabolismus oder der genomischen Integrität der Zelle aktiviert und kann entweder einen Stopp der Zellzyklusprogression oder Apoptose auslösen. Dabei spielt die transkriptionelle Aktivierung der Expression des CDK Inhibitorproteins p21 durch p53 eine

20

entscheidende Rolle. Ein zweiter Zweig des G1 Kontrollpunktes umfaßt die Aktivierung der ATM und Chk1 Kinasen nach DNA-Schädigung durch UV-Licht oder ionisierende Strahlung und schließlich die Phosphorylierung und den nachfolgenden proteolytischen Abbau der cdc25A Phosphatase (Malland N. et al. (2000). Rapid destruction of human cdc25A in response to DNA damage.

25

Science 288, 1425-1429). Daraus resultiert eine Arretierung des Zellzykluses, da die inhibitorische Phosphorylierung der CDKs nicht entfernt wird. Nach Aktivierung des G2/M Kontrollpunktes durch Schädigung der DNA sind beide Mechanismen in ähnlicher Weise daran beteiligt, die Progression durch den Zellzyklus zu stoppen.

30

Der Verlust der Regulation des Zellzyklusses und der Verlust der Funktion der Kontrollpunkte sind Charakteristika von Tumorzellen. Der CDK-Rb-Signalweg ist in über 90% humaner Tumorzellen von Mutationen betroffen. Diese Mutationen,

- die schließlich zur inaktivierenden Phosphorylierung des RB führen, schließen die Überexpression von D- und E-Zyklinen durch Genamplifikation oder chromosomale Translokationen, inaktivierende Mutationen oder Deletionen von CDK-Inhibitoren des p16-Typs, sowie erhöhten (p27) oder verminderten (CycD) Proteinstoffwechsel ein. Die zweite Gruppe von Genen, die durch Mutationen in Tumorzellen getroffen sind, kodiert für Komponenten der Kontrollpunkte. So ist p53, das essentiell für die G1 und G2/M Kontrollpunkte ist, das am häufigsten mutierte Gen in humanen Tumoren (ca. 50%). In Tumorzellen, die p53 ohne Mutation exprimieren, wird es häufig aufgrund einer stark erhöhten Proteinabbaugeschwindigkeit inaktiviert. In ähnlicher Weise sind die Gene anderer für die Funktion der Kontrollpunkte notwendiger Proteine von Mutationen betroffen, zum Beispiel ATM (inaktivierende Mutationen) oder cdc25 Phosphatasen (Überexpression).
- Überzeugende experimentelle Daten deuten darauf hin, daß CDK2/Cyc-Komplexe eine entscheidende Position während der Zellzyklusprogression einnehmen: (1) Sowohl dominant-negative Formen der CDK2, wie die transkriptionelle Repression der CDK2 Expression durch anti-sense Oligonukleotide bewirken einen Stopp der Zellzyklusprogression. (2) Die Inaktivierung des CycA Gens in Mäusen ist letal. (3) Die Störung der Funktion des CDK2/CycA Komplexes in Zellen mittels zell-permeabler Peptide führte zur Tumorzell-selektiven Apoptose (Chen Y.N.P. et al. (1999). Selective killing of transformed cells by cyclin/cyclin-dependent kinase 2 antagonists. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 4325-4329).
- Veränderungen der Zellzykluskontrolle spielen nicht nur bei Krebserkrankungen eine Rolle. Der Zellzyklus wird durch eine Reihe von Viren, sowohl durch transformierende, wie durch nicht-transformierende, aktiviert um die Vermehrung der Viren in der Wirtszelle zu ermöglichen. Der fälschliche Eintritt in den Zellzyklus von normalerweise post-mitotischen Zellen wird mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Die Mechanismen der Zellzyklusregulation, ihrer Veränderungen in Krankheiten und eine Vielzahl von Ansätzen zur Entwicklung von Inhibitoren der

~~383~~ 17
381

27

Zellzyklusprogression und speziell der CDKs wurden bereits in mehreren Publikationen ausführlich zusammenfassend beschrieben (Slelecki T.M. *et al.* (2000). Cyclin-dependent kinase inhibitors: useful targets in cell cycle regulation. *J. Med. Chem.* 43, 1-18; Fry D.W. & Garrett M.D. (2000). Inhibitors of cyclin-dependent kinases as therapeutic agents for the treatment of cancer. *Curr. Opin. Oncol. Endo. Metab. Invest. Drugs* 2, 40-59; Roslanla G.R. & Chang Y.T. (2000). Targeting hyperproliferative disorders with cyclin dependent kinase inhibitors. *Exp. Opin. Ther. Patents* 10, 215-230; Meijer L. *et al.* (1999). Properties and potential applications of chemical inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Pharmacol. Ther.* 82, 279-284; Senderowicz A.M. & Sausville E.A. (2000). Preclinical and clinical development of cyclin-dependent kinase modulators. *J. Natl. Cancer Inst.* 92, 376-387).

Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren; Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer. Diese pharmazeutischen Präparate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch

388 8
388 48

Mischungen davon sowie Liposomen oder deren Bestandteile verwendet werden.

5 Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigelegt ist.

10 Die enteralen, parenteralen und oralen Applikationen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

15 Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

20 Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen, wobei unter
25 Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen
30 Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und

385
389
7p

Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C, und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

5 Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur Behandlung der oben aufgeführten Erkrankungen, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I enthalten, sowie Arzneimittel mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind unter anderem hervorragende Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinasen, wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9, sowie der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 β).

15 Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar. Es ist ebenfalls möglich, alle hier beschriebenen Umsetzungen in Parallel-Reaktoren oder mittels kombinatorischer Arbeitstechniken durchzuführen.

20 Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

25 Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

390 20
390 20

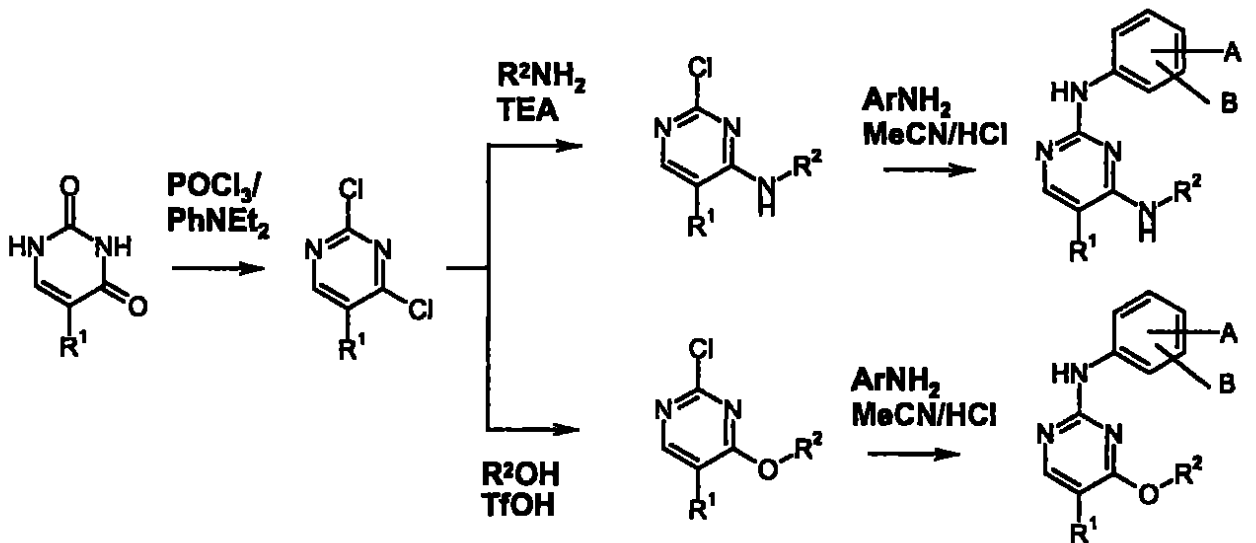
Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese

5 Beispiele zu beschränken.

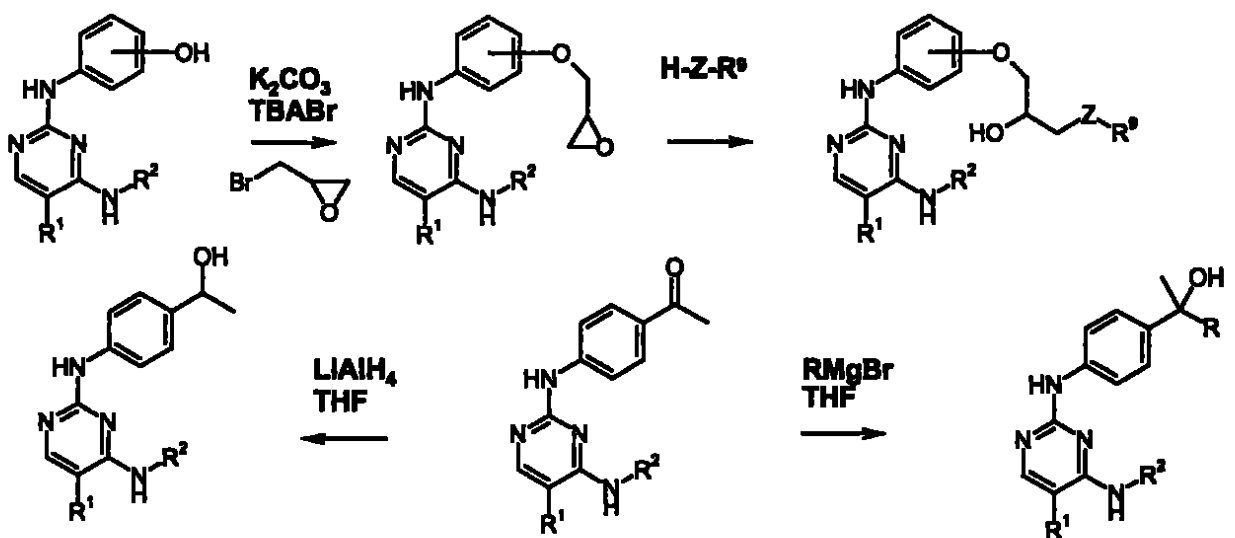
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach folgenden allgemeinen Verfahrensschemata herstellen:

Schema 1:



10

Schema 2:



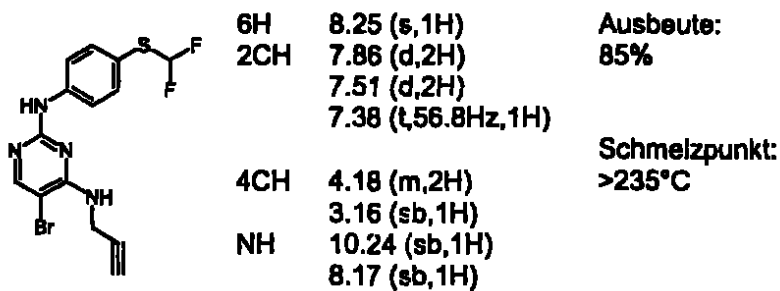
15 Z = O oder NH

391
21
71

Beispiel 1

Herstellung von 5-Brom-N2-(4-difluormethylthiophenyl)-N4-2-propynyl-2,4-pyrimidinamin (erfolgt nach Verfahrensschema 1) (Verbindung 23).

- 5 245 mg (1 mmol) 2-Chlor-4-2-propynylaminopyrimidin werden in 2 ml Acetonitril gelöst und eine Suspension von 4-(Difluormethylthio)-anilinhydrochlorid [hergestellt aus 352 mg (2 mmol) 4-(Difluormethylthio)-Anilin, 1 ml Acetonitril and 0,5 ml wässrige HCl (4M in Dioxan)] wird bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Nacht unter N₂.
- 10 Atmosphäre am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wird das Gemisch filtriert, die verbleibende feste Phase wird mit H₂O gewaschen und getrocknet. Eine Ausbeute von 328 mg (85%) des Produktes ist zu erwarten.

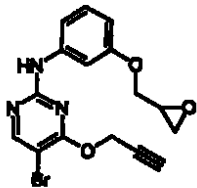


15 Beispiel 2

Herstellung von 5-Brom-N-(3-(oxiranylmethoxy)phenyl)-2-(2-propynyloxy)-2-pyrimidinamin (Verbindung 51) und erfolgt nach Verfahrensschema 2.

- 1,55 g (4.9 mmol) der Verbindung 20 werden in 5,5 ml Epibromhydrin gelöst,
- 20 1,38 g K₂CO₃ und 65 mg Tetrabutylammoniumbromid werden dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoffatmosphäre bei 100°C 1 Stunde gerührt. Nach Zugabe von Ethylacetat wird das resultierende Präzipitat gesammelt und vom Ethanol umkristallisiert. Die Produktausbeute beträgt 1,15 g (62%) als weißes Pulver.

392 22
392
H

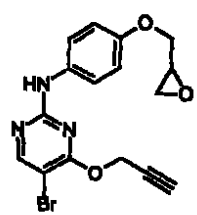


6H	8.45 (s,1H)
2CH	7.47 (s,1H)
	7.32 (d,1H)
	7.20 (t,1H)
	6.40 (d,1H)
	4.32 (dd,1H)
	3.82 (dd,1H)
	3.3-3.4(m,1H)
	2.87 (t,1H)
	2.72 (dd,1H)
4CH	5.13 (d,2H)
	3.67 (t,1H)
NH	9.84 (sb,1H)

Ausbeute: 62%

Schmelzpunkt: 173°C

Die Substanz 40 wird mittels des gleichen Verfahrens hergestellt



6-H	8.36 (s,1H)
2CH	7.60 (d,1H)
	6.91 (d,1H)
	4.28 (dd,1H)
	3.79 (dd,1H)
	3.31 (m,1H)
	2.84 (dd,1H)
	2.70 (dd,1H)
4CH	5.07 (d,12H)
	3.65 (t,1H)
NH	9.85 (sb,1H)
OH	

Chromatographie:
H/EA 1:3 0.5%TEA

Ausbeute: 38%

Schmelzpunkt: 140-141°C

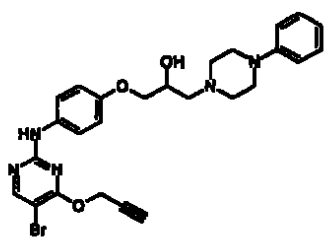
5

Beispiel 3

Herstellung 1-(4-((5-Brom-4-(2-propynyloxy)-pyrimidin-2-yl)-amino)phenoxy)-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-2-propanol (Verbindung 41).

- 10 Zu einer Lösung von 19 mg (0.05 mM) der Substanz 51 in N,N'-Dimethylpropylhamstoff (DMPU) werden 0.2 ml einer 0.5 M 4-Phenylpiperazin-Lösung in DMPU gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 18 Stunden bei einer Temperatur von 80°C gehalten. Nach dem Abkühlen werden 3,5 ml tertiärer Butylmethylether hinzugegeben und die organische Phase wird 5 mal mit 1,5 ml
- 15 H₂O extrahiert und anschließend im Vakuum evaporiert. Der verbleibende Rest wird an 1,7g (15µM) Lichrosphere Si60 (Gradient: Dichloromethan / Hexan 1:1

zu DCM und dann Dichloromethan / Methanol 99:1 bis 93:7) chromatographiert.
Eine Produktausbeute von 17 mg (64%) wird erreicht.

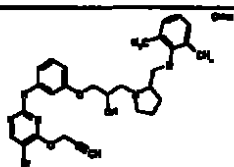
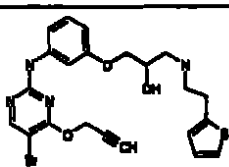
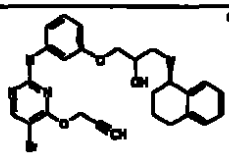
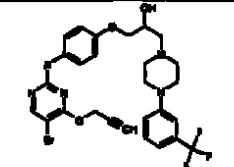
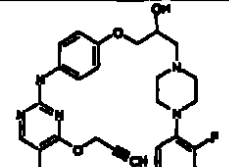
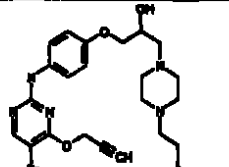
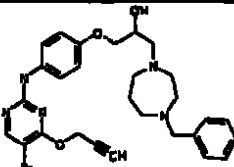
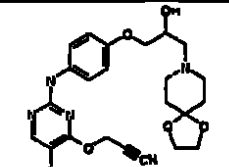
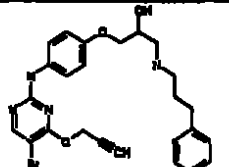


5

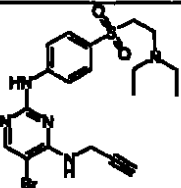
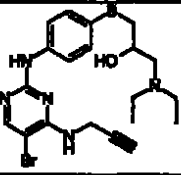
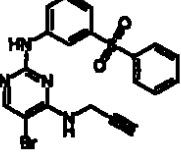
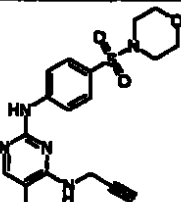
Folgende Verbindungen wurden in analoger Verfahrensweise synthetisiert

Nr.	Struktur	Nr.	Struktur	Nr.	Struktur
96		97		98	
99		100		101	
102		103		104	
105		106		107	
108		109		110	

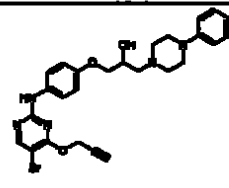
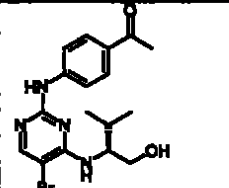
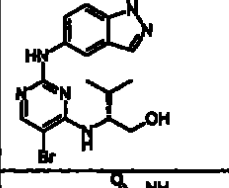
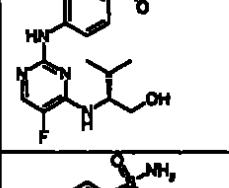
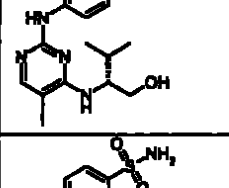
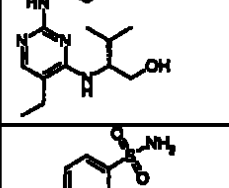
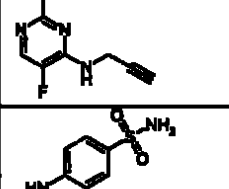
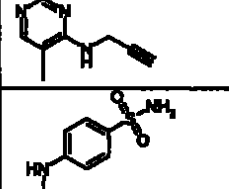
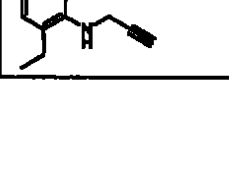
304 24
394
24

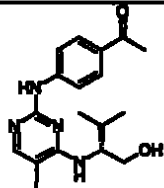
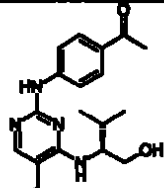
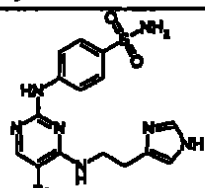
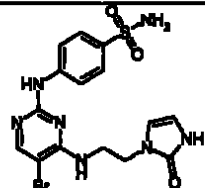
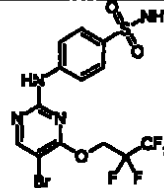
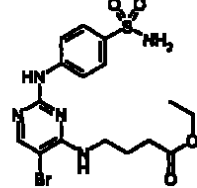
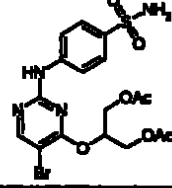
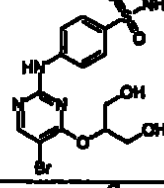
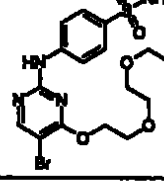
Nr.	Struktur	Nr.	Struktur	Nr.	Struktur
111		112		113	
114		115		116	
117		118		119	

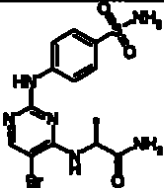
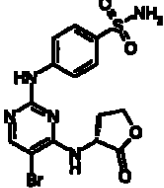
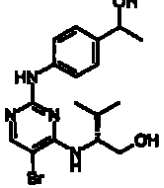
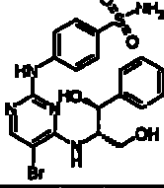
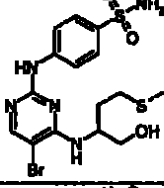
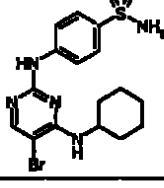
Folgende Verbindungen wurden in analoger Verfahrensweise zu den beschriebenen Beispielen hergestellt.

Nr	Struktur	Name
28		5-Brom-N2-(4-(2-Diethylaminoethylsulfonyl)phenyl)-N4-2-propynyl-2,4-pyrimidindiamin
30		1-(4-[5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]amino-phenylthio)-3-(diethylamino)-2-propanol
32		5-Brom-N2-(3-phenylsulfonylphenyl)-N4-2-propynyl-2,4-pyrimidindiamin
33		N-[4-[[5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonyl]morpholin

305 25
395
24

Nr	Struktur	Name
41		1-(4-((5-Brom-4-(2-propynyloxy)-pyrimidin-2-yl)-amino)phenoxy)-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-2-propanol
56		1-[4-[(5-Brom-4-((2R)-1-hydroxy-4-methyl-2-butylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanon
57		N-[5-Brom-4-((2R)-1-hydroxy-4-methyl-2-butylamino)-2-pyrimidinyl]-indazol-5-amin
58		4-[[5-Fluor-4-((2R)-1-hydroxy-3-methyl-2-butylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid
59		4-[[5-Iod-4-((2R)-1-hydroxy-3-methyl-2-butylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid
61		4-[[5-Ethyl-4-((2R)-1-hydroxy-3-methyl-2-butylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid
62		4-[[5-Fluor-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid
63		4-[[5-Iod-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid
65		4-[[5-Ethyl-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid

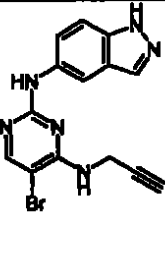
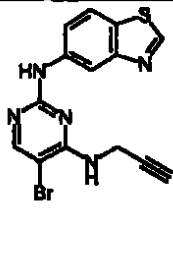
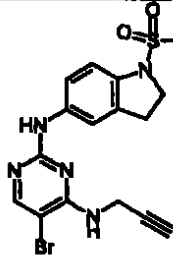
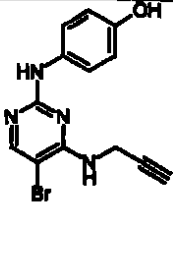
Nr	Struktur	Name
66		1-[4-[(5-Iod-4-((2R)-1-hydroxy-3-methyl-2-butylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanon
68		1-[4-[(5-Ethyl-4-((2R)-1-hydroxy-3-methyl-2-butylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanon
71		4-[[5-Brom-4-(2-(4-imidazolyl)ethylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid
72		4-[[5-Brom-4-(2-(2-oxo-imidazolin-1-yl)ethylamin)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid
73		4-[[5-Brom-4-(2,2,3,3,3-pentafluorpropyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid
74		N-(5-Brom-2-(4-sulfamoylphenyl)amino-pyrimidin-4-yl)-4-aminobuttersäureethylester
75		4-[[5-Brom-4-(1,3-bisacetox-2-propyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid
76		4-[[5-Brom-4-(1,3-dihydroxy-2-propyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid
78		4-[[5-Brom-4-(2-(2-(ethoxy)ethoxy)ethoxy)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid

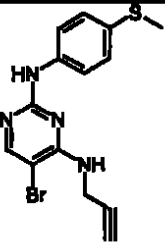
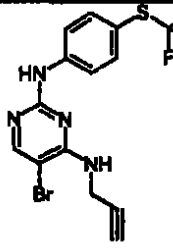
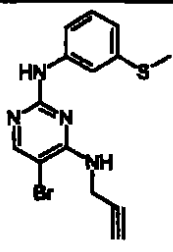
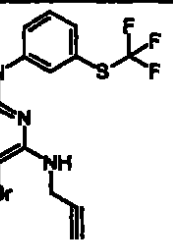
Nr	Struktur	Name
79		Nα-(5-Brom-2-(4-sulfamoylphenyl)amino-pyrimidin-4-yl)-L-alanineamid
80		N-(5-Brom-2-(4-sulfamoylphenyl)amino-pyrimidin-4-yl)-R-homoserinelactone
83		1-[4-[(5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanol
93		4-[[5-Brom-4-((2S,3S)-1,3-dihydroxy-3-phenyl-2-propylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid
94		4-[[5-Brom-4-((2S)-1-hydroxy-4-methylthio-2-butylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid
95		4-[[5-Brom-4-(cyclohexylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid

322 28
398
28

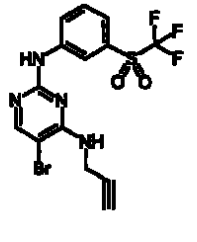
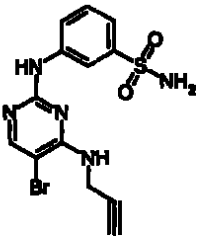
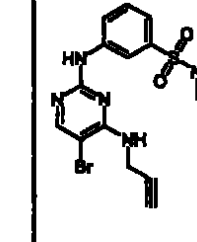
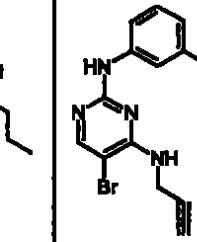
Folgende Verbindungen wurden analog zu den beschriebenen Syntheseverfahren gemäß Schema 1 oder 2 hergestellt:
Alle NMR-Spektren werden in angegebenem Lösungsmittel gemessen oder in DMSO.

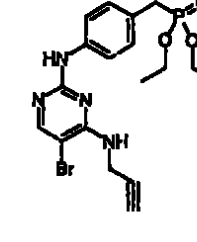
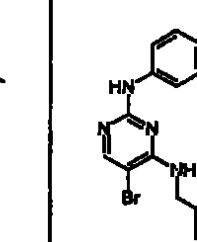
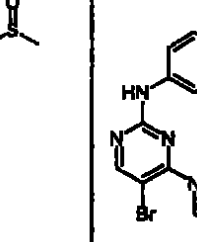
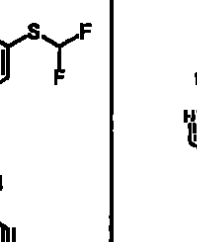
5

				
Beispiel Nr.	37	38	39	5
6-H	8.34 (s, 1H)	8.39 (s, 1H)	8.30 (s, 1H)	8.00 (s, 1H)
2CH	12.88 (sb, 1H)	9.28 (s, 1H)	7.74 (s, 1H)	7.52 (d, 2H)
	8.07 (s, 1H)	8.79 (s, 1H)	7.44 (d, 1H)	6.65 (d, 2H)
	7.93 (s, 1H)	7.70 (d, 1H)	7.22 (d, 1H)	
	7.41 (d, 1H)	8.04 (d, 1H)	3.98 (t, 2H)	
	7.56 (dd, 1H)		3.13 (t, 2H)	
4CH		4.19 (d, 2H)	2.99 (s, 3H)	
	4.15 (dd, 2H)	3.22 (sb, 1H)	4.16 (d, 2H)	4.09 (d, 2H)
NH	3.18 (t, 1H)	10.43 (sb, 1H)	3.28 (sb, 1H)	3.09 (s, 1H)
	9.30 (sb, 1H)	8.45 (sb, 1H)	10.6 (1H)	9.00 (s, 1H)
	7.39 (tb, 1H)		8.75 (1H)	8.96 (s, 1H)
Chromatographie	EA + 0.5%	-	Kristallisiert MeOH	-
Ausbeute	10%	36%	73%	20%
Schmp.	231°C	>235°C	237°C	157°C

				
Beispiel Nr.	16	24	26	35
6-H	8.80 (s, 1H)	8.30 (s, 1H)	8.18 (s, 1H)	8.14 (s, 1H)
2CH	7.67 (d, 2H)	7.94 (d, 2H)	7.67 (s, 1H)	8.28 (s, 1H)
	7.27 (d, 2H)	7.63 (d, 2H)	7.54 (d, 1H)	7.98 (d, 1H)
	2.47 (s, 3H)		7.24 (t, 1H)	7.41 (t, 1H)
			6.92 (d, 1H)	7.25 (d, 1H)
4CH	4.17 (dd, 2H)	4.17 (dd, 2H)	4.20 (dd, 2H)	4.14 (dd, 2H)
	3.75 (t, 1H)	3.18 (t, 1H)	3.12 (sb, 1H)	3.04 (sb, 1H)
NH	10.55 (sb, 1H)	10.45 (sb, 1H)	9.78 (sb, 1H)	9.58 (sb, 1H)
	8.68 (sb, 1H)	8.22 (sb, 1H)	7.95 (sb, 1H)	7.46 (sb, 1H)
Chrom. Ausbeute	- 94%	- 86%	- 73%	- 69%
Schmp.	232-234°C	160°C	194°C	143°C

20

				
Beispiel Nr.	27	36	34	21
6-H 2CH	8.18 (s, 1H) 8.73 (s, 1H) 7.62 (d, 1H) 7.72 (t, 1H) 8.31 (d, 1H)	8.26 (s, 1H) 8.12 (s, 1H) 7.35-7.55 (m, 3H) 8.06 (d, 1H)	8.25 (s, 1H) 8.16 (s, 1H) 7.43 (d, 1H) 7.52 (t, 1H) 8.01 (d, 1H) 2.78 (m, 2H) 1.35 (mc, 2H) 1.24 (mc, 2H) 0.80 (t, 3H)	8.17 (s, 1H) 8.74 (s, 1H) 7.43 (d, 1H) 7.52 (t, 1H) 8.08 (d, 1H) 3.43 (t, 2H) 3.70 (t, 2H)
4CH	4.18 (dd, 2H) 3.06 (t, 1H)	4.21 (d, 2H) 3.09 (sb, 1H)	4.21 (d, 2H) 3.09 (sb, 1H)	4.20 (dd, 2H) 3.08 (t, 1H)
NH	10.02 (s, 1H) 7.49 (sb, 1H)	9.68 (sb, 1H) 7.30 (sb, 2H)	10.3 (sb, 1H) 8.13 (sb, 1H)	9.79 (s, 1H) 7.55 (tb, 1H) 4.90 (sb, 1H)
OH				
Chrom. Ausbeute	- 69%	krist. EtOH 64%	- 87%	- 59%
Schmp.	144°C	219°C	220°C	192.5- 193.5°C

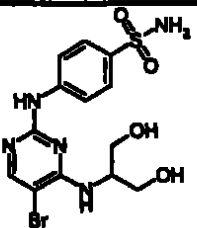
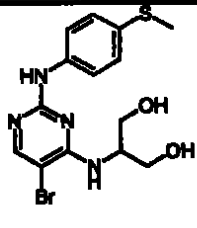
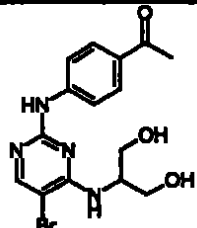
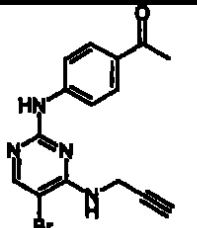
				
Beispiel Nr.	31	25	23	11
6-H 2CH	8.25 (s, 1H) 7.65 (d, 2H) 7.24 (d, 2H) 3.19 (d, 21.3Hz, 2H) 3.95 (mc, 4H) 1.20 (t, 6H)	8.14 (s, 1H) 8.01 (d, 2H) 7.56 (d, 2H) 2.70 (s, 3H)	8.25 (s, 1H) 7.86 (d, 2H) 7.51 (d, 2H) 7.38 (t, 56.8Hz, 1H)	8.29 (s, 1H) 7.95 (d, 2H) 7.78 (d, 2H)
4CH	4.17 (sb, 2H)	4.15 (dd, 2H)	4.18 (m, 2H)	4.19 (d, 2H)
NH	3.15 (sb, 1H) 10.19 (sb, 1H) 8.34 (sb, 1H)	3.14 (t, 1H) 9.69 (sb, 1H) 7.55 (tb, 1H)	3.16 (sb, 1H) 10.24 (sb, 1H) 8.17 (sb, 1H)	3.18 (sb, 1H) 10.40 (sb, 1H) 8.24 (sb, 1H) 7.15 (sb, 2H)
Chrom. Ausbeute	EA krist. H/DIPE 23%	DCM/MeOH 95:5 25%	- 85%	krist. DIPE/EtOH 17%
Schmp.	198°C	217-218°C	>235°C	>235°C

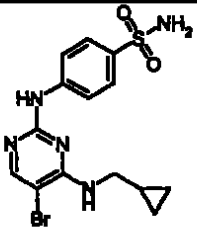
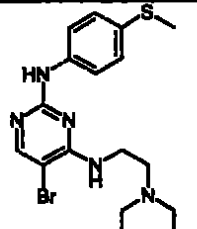
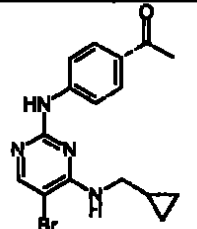
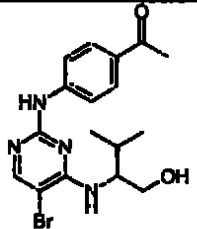
400 20
400
20

Beispiel Nr.	44	45	4
6-H 2CH	8.34 (s, 1H) 7.93 (d, 2H) 7.79 (d, 2H)	8.34 (s, 1H) 7.74 (mc, 4H)	8.23 n (sb, 1H) 7.39 (d, 2H) 6.79 (d, 2H)
4CH	4.20 (sb, 2H) 3.31 (sb, 1H)	4.55 (q, 1H) 1.98 (dq, 2H) 0.94 (t, 3H) 3.61 (s, 3H)	3.52-3.71 (2H) 3.97 (mc, 1H) 1.96 (mc, 1H) 0.91 (d, 3H)
NH	11.03 (sb, 1H) 9.04 (sb, 1H) 7.34 (sb, 2H)	10.60 (s, 1H) 7.97 (d, 1H) 7.31 (db, 2H)	0.85 (d, 3H) 10.35 (sb, 1H) 7.76 (sb, 1H)
Chrom. Ausbeute	krist. EtOH 27%	krist. EtOH 48%	- 52%
Schmp.	252°C	235°C	242-243°C

Beispiel Nr.	10	15	3	19
6-H 2H	8.27 (s, 1H) 7.80 (mc, 4H)	8.17 (s, 1H) 7.50 (d, 2H) 7.24 (d, 2H) 2.44 (s, 3H)	7.97 (s, 1H) 7.44 (d, 2H) 6.67 (d, 2H)	8.20-8.35 (2H) 7.30 (sb, 1H) 7.50-7.64 (2H) 3.46 (t, 2H) 3.70 (t, 2H)
4H	3.66 (mc, 2H) n. obs. 2.04 (mc, 1H) 0.97 (d, 3H) 0.94 (d, 3H)	3.5-3.7 (2H) 40.1 (mc, 1H) 1.98 (mc, 1H) 0.94 (d, 3H) 0.90 (d, 3H)	3.50-3.65 (4H) 4.12 (mc, 1H)	3.56-3.66 (4H) 4.28 (mc, 1H)
NH OH	10.40 (sb, 1H) 7.18 (sb, 2H) n. obs.	9.95 (sb, 1H) 6.96 (sb, 1H) ca. 4, sehr breit	8.98 (sb, 1H) 5.97 (db, 1H) 8.90 (sb, 1H) 4.80 (tb, 2H)	NH and OH sind sehr breit
Chromatographie Ausbeute	- 43%	- 27%	- 76%	Kristallisiert Wasser 52%
Schmp.	252-253°C	192-193°C	257-258°C	209-210°C

401
31

				
Beispiel Nr.	9	14	55	50
6-H 2H	8.30 (s, 1H) 7.82 (mc, 4H)	8.30 (s, 1H) 7.55 (d, 2H) 7.30 (d, 2H) 2.48 (s, 3H)	8.11 (s, 1H) 7.87 (s, 4H) 2.50 (s)	8.17 (s, 1H) 7.95 (d, 2H) 7.86 (d, 2H) 2.50 (s)
4H	3.63 (mc, 4H) 4.24 (mc, 1H)	3.54-3.68 (4H) 4.24 (mc, 1H)	4.19 (mc, 1H) 3.61 (mc, 4H)	4.17 (dd, 2H) 3.13 (t, 1H)
NH OH	10.59 (b, 1H) 7.2 (sb) 6.1 (sb)	10.63 (sb, 1H) 7.60 (sb, 1H) 4.4 (b)	9.73 (s, 1H) 6.20 (s, 1H) 4.88 (t, 2H)	9.81 (s, 1H) 7.58 (t, 1H)
Chrom. Ausbeute	Kristallisiert MeOH 24%	91%	Kristallisiert MeOH/DIPE 27%	- 56%
Schmp.	247-248°C	233-234°C	228-229°C	241°C

				
Beispiel Nr.	46	13	52	53
6-H 2H	8.07s, 1H) 7.91 (d, 2H) 7.69 (d, 2H)	8.00 (s, 1H) 7.68 (d, 2H) 7.18 (d, 2H) 2.44 (s, 3H)	8.09 (s, 1H) 7.88 (s, 4H)	8.11 (s, 1H) 7.86 (s, 4H) not obs.
4H	3.30 (t, 2H) n. obs. (mc, 1H) 0.45 (mc, 2H) 0.30 (mc, 2H)	3.54 (q, 2H) 2.53 (t, 2H) 2.40-2.45 (4H) 3.58 (t, 4H)	3.32 (t, 2H) 1.20 (mc, 1H) 0.44 (mc, 2H) 0.30 (mc, 2H)	3.62 (mc, 2H) 4.06 (mc, 1H) 2.02 (mc, 1H) 0.97 (d, 3H) 0.92 (d, 3H)
NH OH	9.94 (s, 1H) 7.21 (t, 1H) 7.18 (s, 2H)	9.20 (sb, 1H) 6.81 (tb, 1H)	9.70 (s, 1H) 7.21 (t, 1H)	9.70 (s, 1H) 6.24 (d, 1H) 4.80 (sb, 1H)
Chrom. Ausbeute	H/EA 1:2 20%	- 28%	- 53%	H/EA 1:2 9%
Schmp.	256°C	185-186°C	183°C	170°C

402 32

Beispiel Nr.	1	54	12	60
6-H 2H	7.96 (s, 1H) 7.43 (d, 2H) 6.67 (d, 2H)	8.22 (s, 1H) 7.93 (d, 2H) 7.85 (d, 2H)	8.03 (s, 1H) 7.68 (d, 2H) 7.19 (d, 2H) 2.43 (s, 3H)	8.10 (s, 1H) 7.92 (d, 2H) 7.66 (d, 2H) not. obs. 2.74 (t, 2H)
4H	1.20 (d, 3H) 4.38 (mc, 1H) 3.37 (dd, 1H) 3.48 (dd, 1H) 3.28 (s, 3H)	4.26 (d, 2H) 3.12 (sb, 1H)	1.20 (d, 3H) 4.42 (mc, 1H) 3.37 (dd, 1H) 3.50 (dd, 1H) 3.34 (s, 3H)	3.61 (mc, 2H) 4.04 (mc, 1H) 2.01 (mc, 1H) 0.94 (d, 3H) 0.91 (d, 3H)
NH	8.92 (sb, 1H) 8.81 (sb, 1H)	9.78 (s, 1H)	9.26 (s, 1H)	9.72 (s, 1H) 7.65 (s, 1H) 6.27 (d, 1H)
OH	6.20 (tb, 1H)	7.21 (t, 1H)	6.42 (d, 1H)	4.80 (sb, 1H) 4.70 (sb, 1H)
Chromatographie Ausbeute	Kristallisiert EA 64%	Kristallisiert DIPE/MeOH 52%	Kristallisiert. EA 36%	
Schmp.	165.5-166°C	210°C	91°C	150-151°C

Beispiel Nr.	7	17	2	18
6-H 4CH	8.32 (s, 1H) 1.22 (d, 3H) 4.46 (mc, 1H) 3.40 (dd, 1H) 3.57 (dd, 1H) 3.28 (s, 3H) 7.80 (s, 4H)	8.08 (s, 1H) 1.21 (d, 3H) 4.53 (mc, 1H) 3.41 (dd, 1H) 3.51 (dd, 1H) 3.27 (s, 3H) 8.53 (s, 1H) 7.40 (d, 1H) 7.50 (t, 1H) 7.86 (d, 1H) 3.40 (t, 2H) 3.68 (t, 2H)	7.95 (s, 1H) 3.50 (q, 2H) 2.50 (t, 2H) 2.40 (t, 4H) 3.59 (t, 4H) 7.45 (d, 2H) 6.66 (d, 2H)	8.32 (s, 1H) 3.10 (m, 2H) 3.52 (m, 4H) 3.77-3.97 (6H)
2CH				8.40 (s, 1H) 7.55-7.70 (2H) 7.85 (d, 1H) 3.48 (m, 2H) 3.70 (m, 2H)
NH	10.79 (sb, 1H) 7.84 (db, 1H) 7.31 (sb, 2H)	9.65 (sb, 1H) 6.47 (db, 1H) 4.84 (tb, 1H)	8.94 (sb, 1H) 8.79 (sb, 1H) 6.70 (tb, 1H)	11.16 (sb, 1H) 10.60 (sb, 1H) 8.20 (sb, 1H)
OH				
Chrom. Ausbeute	25%	10%	62%	kristall. MeOH 50%
Schmp.	247°C Zers.	201-202°C	227.5-228.5°C	245°C Zers.

425 33
403
85

Beispiel Nr.	8 (D ₂ O)
6-H	8.14 (s, 1H)
4CH	3.06 (sb, 2H)
	3.39 (t, 4H)
	3.71 (sb, 2H)
	3.85 (sb, 2H)
2CH	3.94 (t, 2H)
	8.00 (d, 2H)
	7.72 (d, 2H)
NH	
OH	
Chrom. Ausbeute	krist. Wasser 25%
Schmp.	>275°C

Beispiel Nr.	47	6	22	84
5-H	8.74 (s, 1H)	8.31 (s, 1H)	8.31 (s, 1H)	8.47 (s, 1H)
2CH	7.87 (d, 2H)	7.47 (d, 2H)	7.76 (d, 2H)	4.48 (t, 2H)
	7.74 (d, 2H)	6.71 (d, 2H)	7.72 (d, 2H)	2.01 (mc, 2H)
			2.58 (s, 3H)	2.44 (mc, 2H)
4CH	4.50 (t, 2H)	5.04 (d, 2H)	5.05 (d, 2H)	
	2.03 (mc, 2H)	3.59 (t, 1H)	2.57 (t, 1H)	7.91 (d, 2H)
	2.44 (mc, 2H)			
2NH	10.14 (s, 1H)	9.02 (sb, 1H)	7.47 (sb, 1H)	7.85 (d, 2H)
	7.21 (s, 2H)	9.40 (sb, 1H)		2.50 (s)
				10.19 (s, 1H)
Chrom. Ausbeute	MeOH/DCM 1:9 4%	66%	- 8%	- 11%
Schmp.	186-187°C	146°C	165-166°C	152°C

43d 34
404 34

Beispiel Nr.	86	77
5-H 2CH	8.47 (s, 1H) 4.07 (mc, 2H) 3.81 (mc, 2H) 3.60 (mc, 2H)	8.48 (s, 1H) 5.52 (m, 1H) 3.68 (d, 4H) 3.48 (mc, 4H)
4CH	3.48 (mc, 2H) 3.41 (t, 2H) 1.07 (t, 3H)	1.09 (t, 6H) 7.84 (d, 2H)
2NH	7.84 (d, 2H) 7.91 (d, 2H) 10.18 (s, 1H)	7.74 (d, 2H) 8.05 (vb) 3.40 (vb)
Chrom.	-	-
Ausbeute	2%	74%
Schmp.	85°C	132°C

Beispiel Nr.	40	20
6-H 2CH	8.36 (s, 1H) 7.60 (d, 1H) 6.91 (d, 1H) 4.28 (dd, 1H) 3.79 (dd, 1H) 3.31 (m, 1H) 2.84 (dd, 1H) 2.70 (dd, 1H)	8.40 (s, 1H) 7.23 (s, 1H) 6.42 (d, 1H) 7.06 (t, 1H) 7.18 (d, 1H)
4CH	5.07 (d, 12H) 3.65 (t, 1H)	5.12 (d, 2H) 3.60 (sb, 1H)
NH OH	9.65 (sb, 1H)	9.60 (sb, 1H) 9.21 (sb, 1H)
Chrom.	H/EA 1:3 0.5%TEA	krist. DIPE
Ausbeute	38%	35%
Schmp.	140-141°C	174°C

405 35 35

Beispiel Nr.	49	48	29	42
6-H	8.14 (s, 1H)	8.10 (s, 1H)	8.09 (s, 1H)	7.87 (d, 3.4, 1H)
2H	7.88 (d, 2H)	7.92 (d, 2H)	8.50 (s, 1H)	7.51 (d, 2H)
	7.69 (d, 2H)	7.66 (d, 2H)	7.86 (d, 1H)	6.66 (d, 2H)
4H	3.41 (q, 2H)	not. obs.	7.50 (t, 1H)	
	2.20 (t, 2H)	2.74 (t, 2H)	7.40 (d, 1H)	4.13 (dd, 2H)
	1.81 (q, 2H)	3.61 (mc, 2H)	3.40 (t, 2H)	3.09 (t, 1H)
		4.04 (mc, 1H)	3.52-3.73 (4H)	
		2.01 (mc, 1H)	4.09 (mc, 1H)	
NH	9.64 (s, 1H)	9.72 (s, 1H)	1.98 (mc, 1H)	8.76 (s, 1H)
	7.64 (t, 1H)	7.65 (s, 1H)	0.97 (d, 3H)	7.74 (cb, 1H)
OH	3.5 (vb)	6.27 (d, 1H)	0.89 (d, 3H)	8.88 (s, 1H)
		4.80 (sb, 1H)	9.68 (s, 1H)	
		4.70 (sb, 1H)	6.17 (d, 1H)	
			4.74 (t, 1H)	
			4.93 (t, 1H)	
Chrom.	-	krist. MeOH/DIPE	DCM/EA 2:1	H/EA 1:2
Ausbeute	9%	16%	26%	29%
Schmp.	262°C	150-151°C		163°C

Beispiel Nr.	43	55	89	88
6-H	7.93 (s, 1H)	8.11 (s, 1H)	8.36 (s, 1H)	8.29 (s, 1H)
2H	7.52 (d, 2H)	7.87 (s, 4H)	7.7-7.8 (5H)	7.73 (d, 2H)
	6.68 (d, 2H)	2.50 (s)		7.57 (d, 2H)
4H	3.09 (s, 1H)	4.19 (mc, 1H)	3.66 (mc, 2H)	3.7-3.9 (2H)
	4.14 (d, 2H)	3.61 (mc, 4H)	4.04 (m, 1H)	5.19 (m, 1H)
			1.99 (mc, 1H)	7.2-7.4 (5H)
			0.94 (d, 3H)	
			0.89 (d, 3H)	
NH	8.98 (sb, 2H)	9.73 (s, 1H)	11.11 (sb, 1H)	10.50 (s, 1H)
	7.50 (s, 1H)	6.20 (s, 1H)	7.34 (sb, 2H)	5.029 (vb)
OH		4.88 (t, 2H)	n. obs.	
Chrom.	H/EA 1:2	krist. MeOH/ DIPE	-	-
Ausbeute	35%	27%	74%	27%
Schmp.	168°C	228°C	248°C Zers.	159°C Zers.

Beispiel Nr.	87	92	91	96
6-H 2H	8.09 (s, 1H) 7.90 (d, 2H) 7.82 (d, 2H) not. obs	8.10 (s, 1H) 7.91 (d, 2H) 7.63 (d, 2H) 2.39 (d, 3H)	8.09 (s, 1H) 7.98 (d, 2H) 7.61 (d, 2H) 2.54 (s, 6H)	8.06 (s, 1H) 7.88 (d, 2H) 7.69 (d, 2H)
4H	3.69 (td, 2H) 2.84 (t, 2H) 7.60 (s, 1H) 6.86 (s, 1H)	1.21 (d, 3H) 4.45 (mc, 1H) 3.38 (dd, 1H) 3.51 (dd, 1H)	1.20 (d, 3H) 4.46 (mc, 1H) 3.47 (dd, 1H) 3.51 (dd, 1H) 3.38 (s, 3H)	3.41 (m, 2H) 1.62 (m, 4H) 2.41 (m, 2H) 5.07 (s, 2H)
NH	7.34 (tb, 1H) 9.72 (s, 1H)	9.73 (sb, 1H) 7.20 (q, 1H)	9.81 (sb, 1H) 6.58 (db, 1H)	7.32 (s, 5H) 9.64 (s, 1H) 7.16 (sb, 2H)
OH	11.91 (sb, 1H)	6.57 (d, 1H)		
Chrom. Ausbeute	- 16%	H bis H/EA 1:1 21%	H bis H/EA 1:1 7%	- 33%
Schmp.	210 °C	167-168 °C	105 °C	202 °C

Beispiel Nr.	97	98	90	85
6-H 2H	8.07 (s, 1H) 7.87 (s, 4H) 2.50 (s, 3H)	8.10 (s, 1H) 7.86 (mc, 4H) n. obs.		8.30 (s, 1H) 7.95 (d, 2H) 7.69 (d, 2H) 2.48 (s, 3H)
4H	3.41 (m, 2H) 1.61 (m, 4H) 2.41 (m, 2H) 5.07 (s, 2H)	3.68 (t, 2H) 2.68 (t, 2H) 4.08 (q, 2H) 1.17 (t, 3H)		3.50 (q, 2H) 1.87 (m, 2H) 2.38 (t, 2H) 4.03 (q, 2H) 1.13 (t, 3H)
NH	7.32 (s, 5H) 9.70 (s, 1H) 7.19 (t, 1H)	9.74 (s, 1H) 7.18 (t, 1H)		10.86 (s, 1H) 8.28 (sb, 2H)
Chrom. Ausbeute	- 23%	- 32%		- 53%
Schmp.	152 °C	172		184 °C

~~207~~ 37
407
~~37~~

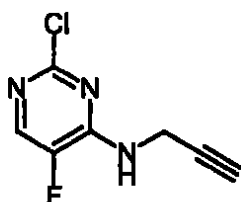
Herstellung der für die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I vorzugsweise verwendeten Zwischenstufen.

Beispiel 1

5 Herstellung von N-(2-Chlor-5-fluor-4-pyrimidinyl)-N-2-propynylamin

11,1g (66 mmol) 2,4-Dichlor-5-fluorpyrimidin werden in 60 ml Acetonitril gelöst, 10,2 ml (73 mmol) Triäthylamin und 6,0 ml (86 mmol) Propynylamin werden hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und anschließend in Wasser gegossen. Die Mischung wird mittels Ethylacetat extrahiert, die kombinierten organischen Phasen werden über $MgSO_2$ getrocknet und das Lösemittel wird mittels Unterdruck evaporiert. Nach Umkristallisierung des verbleibenden Materials mit Diisopropylether / Hexan, beträgt die Ausbeute 10.6 g (87% der Theorie) des Produktes.

15

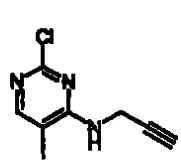
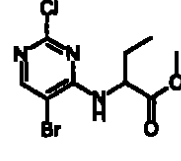
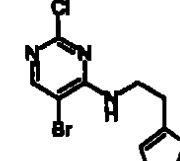
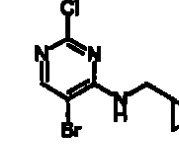


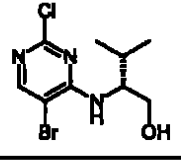
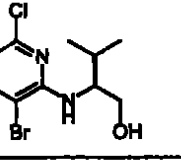
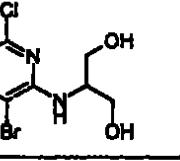
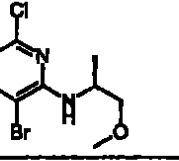
5-H	8.18 (3.3Hz, 1H)
4CH	4.14 (dd, 2H)
	3.20 (t, 1H)
NH	8.65 (tb, 1H)

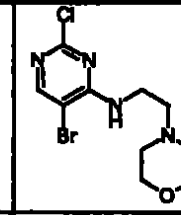
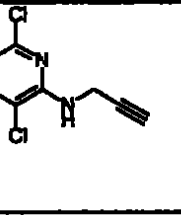
Lösemittel: DMSO
Ausbeute: 87%
Schmelzpunkt: 96°C

408 38
38

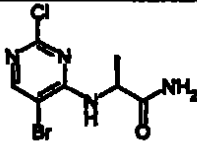
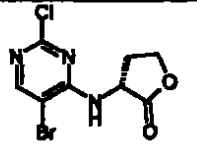
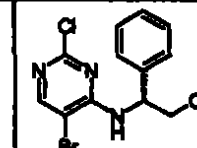
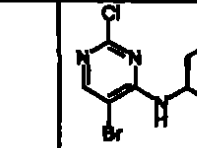
In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Zwischenverbindungen hergestellt.

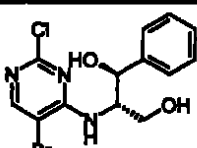
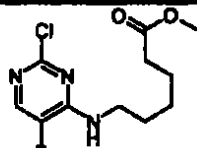
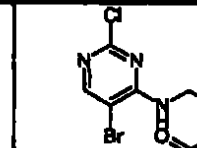
				
Löse-mittel	CDCl ₃	DMSO	DMSO	DMSO
5-H	7.87 (s, 1H)	8.34 (s, 1H)	8.24 (s, 1H)	8.23 (s, 1H)
4CH	4.32 (dd, 2H)	4.48 (q, 1H)	3.59 (td, 2H)	3.21 (t, 2H)
	2.30 (t, 1H)	1.93 (dq, 2H)	2.78 (t, 2H)	1.10 (mc, 1H)
5CH	2.03 (s, 3H)	0.92 (t, 3H)	7.57 (s, 1H)	0.42 (mc, 2H)
NH	4.91 (sb, 1H)	3.66 (s, 3H)	6.85 (s, 1H)	0.37 (mc, 2H)
		7.69 (d, 1H)	7.90 (cb, 1H)	7.84 (t, 1H)
Ausbeute	80%	42%	33%	74%
Schmp.	121-121.5°C	73°C	90°C	98°C

				
Löse-mittel	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
6-H	8.26 (s, 1H)	8.26 (s, 1H)	8.27 (s, 1H)	8.37 (s, 1H)
4CH	3.59 (mc, 2H)	3.59 (mc, 2H)	3.58 (sb, 4H)	4.40 (m, 1H)
	3.90 (mc, 1H)	3.97 (mc, 1H)	4.14 (mc, 1H)	3.49 (dd, 1H)
	1.98 (mc, 1H)	1.96 (mc, 1H)		3.33 (dd, 1H)
	0.94 (d, 3H)	0.92 (d, 3H)		3.26 (s, 3H)
OH	0.86 (d, 3H)	0.64 (d, 3H)	4.78 (sb, 2H)	1.15 (d, 3H)
NH	4.67 (mb, 1H)	4.74 (t, 1H)	6.73 (sb, 1H)	7.29 (d, 1H)
	6.75 (sb, 1H)	6.87 (d, 1H)		
Ausbeute	82%	91%	41%	74%
Schmp.	113-114°C	121 - 122°C	155-156°C	Öl

		
Lösemittel	DMSO	DMSO
6-H	8.24 (s, 1H)	8.36 (s, 1H)
4CH	3.49 (q, 2H)	4.14 (d, 2H)
	2.50 (t, 2H)	3.18 (t, 1H)
	2.42 (t, 4H)	
	3.56 (t, 4H)	
OH		
NH	7.57 (sb, 1H)	8.40 (s, 1H)
Ausbeute	31%	73
Schmp.	118 - 119°C	103 - 104°C

409 39
409
39

				
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
6-H	8.30 (s, 1H) 4.46 (dq, 1H) 1.38 (d, 3H)	8.32 (s, 1H) 5.04 (q, 1H) 2.39 (m, 2H)	8.29 (s, 1H) 3.7-3.9 (2H) 5.19 (m, 1H) 7.2-7.4 (5H) 7.72 (d, 1H) 5.09 (t, 1H)	8.24 (s, 1H) 4.25 (m, 1H) 3.48 (m, 2H)
NH	7.60 (sb, 1H)	4.31 (q, 1H)		1.86 (m, 2H)
OH	7.29 (sb, 1H) 7.21 (d, 1H)	4.40 (t, 1H) 8.13 (d, 1H)		2.43 (m, 2H) 2.03 (s, 3H) 7.13 (d, 1H) 4.88 (t, 1H)
Ausbeute	87%	63%	99%	78%
Schmp.	234°C Zers.	210°C Zers.	152-153°C	130°C

			
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO
6-H	8.20 (s, 1H) 3.55 (m, 2H) 4.22 (m, 1H) 5.03 (m, 2H) 7.1-7.4 (5H)	8.21 (s, 1H) 3.33 (q, 2H) 1.53 (m, 4H) 1.28 (m, 2H) 2.29 (t, 2H)	8.22 (s, 1H) 3.39 (q, 2H) 2.26 (t, 2H) 1.79 (q, 2H)
NH	6.53 (d, 1H) 5.93 (d, 1H)	7.74 (t, 1H)	7.78 (t, 1H) 12.11 (sb, 1H)
Ausbeute	93%	99%	11%
Schmp.	Öl	Öl	Öl

Beispiel 2

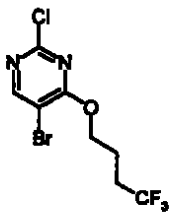
5 Herstellung von 5-Brom-2-chlor-4-(4,4,4-trifluorbutoxy)pyrimidin

3,19 g (14 mmol) 5-Brom-2,4-dichlorpyrimidin werden mit 8,06 g (63 mmol) 4,4,4-trifluorbutanol gemischt und 0,74 ml (8.4 mmol) Trifluormethansulfonsäure werden langsam dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei

- 10 Raumtemperatur über Nacht gerührt und anschließend in Wasser gegossen. Die Mischung wird mittels Ethylacetat extrahiert, die kombinierten organischen

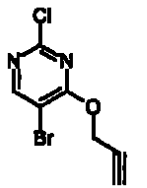
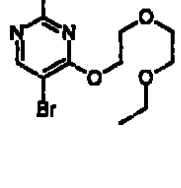
410 40 40

Phasen werden über MgSO_2 getrocknet und das Lösemittel wird mittels Unterdruck evaporiert. Das Produkt ist immer mit variierenden Mengen 2,4-Bisalkoxy-pyrimidin kontaminiert. Deshalb wird das verbleibende Material mittels Gradientenchromatographie mit Kieselgel als Trägermaterial (Eluent: Hexan und Hexan/ethylacetat im Verhältnis 9:1) gereinigt. Dieses Verfahren führt zu einer Ausbeute von 1,70 g (38%) und liefert ebenfalls 1,93 g (34%) an 5-Brom-2,4-bis-(4,4,4-Trifluorbutoxy)pyrimidin (Ausgangsverbindung).

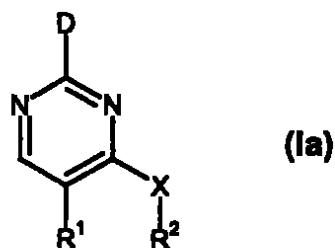


5-H 8.74 (s, 1H) Chromatographie: H bis H/EA 9:1
 4CH 4.48 (t, 2H) Ausbeute: 38%
 2.00 (mc, 2H) Schmelzpunkt: 66.5 – 67.5°C
 2.44 (mc, 2H)
 5CH

10 In anderer Verfahrensweise werden auch die folgenden Verbindungen hergestellt

		
	CDCl_3	DMSO
5-H	8.49 (s, 1H)	8.75 (s, 1H)
4CH	5.10 (d, 2H)	4.05 (mc, 2H) 3.79 (mc, 2H) 3.60 (mc, 2H) 3.48 (mc, 2H) 3.40 (t, 2H) 1.07 (t, 3H)
5CH	2.59 (t, 1H)	
Chrom.	H to H/EA 4:1	DCM to DCM/ MeOH 95:5
Ausbeute	78%	11%
Schmp.	55°C	01

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



~~44~~
411

~~41~~

~~41~~

in der

D für Halogen, und X, R¹, und R² die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben.

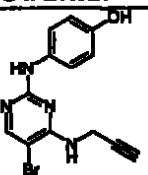
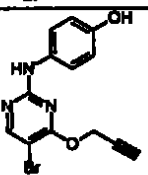
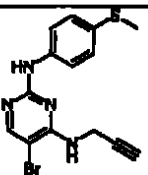
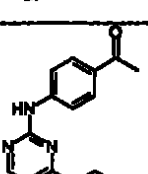
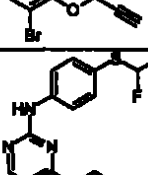
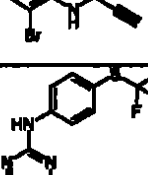
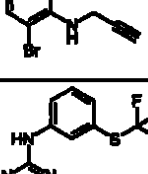
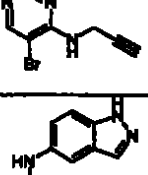
- 5 Insbesondere wertvoll sind solche Zwischenprodukte der allgemeinen Formel Ia, in der D für Chlor steht und X, R¹ und R² die in der allgemeinen Formel angegebenen Bedeutungen haben.

412 42
412

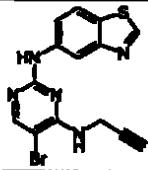
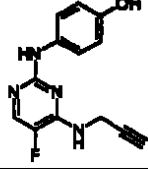
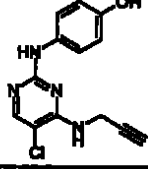
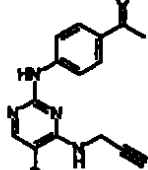
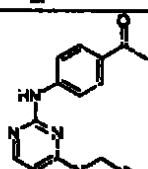
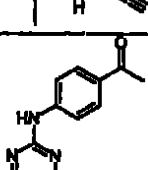
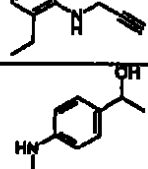
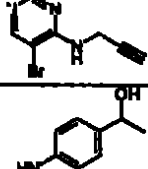
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch solche Verbindungen, die unter das Schutzrecht DE 4029650 fallen und deren Wirkung im fungiziden Bereich liegt, die jedoch nicht als CDK-Inhibitoren beschrieben sind, und auch ihre Verwendung zur Behandlung von Krebs wird nicht

51

5 beschrieben wird.

Nr.	Struktur	Name
5		4-[[5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-phenol
6		4-[[5-Brom-4-(2-propynyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]-phenol
16		5-Brom-N2-(4-methylthiophenyl)-N4-2-propynyl-2,4-pyrimidindiamin
22		1-[4-[(5-Brom-4-(2-propynyloxy)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanon
23		5-Brom-N2-(4-difluormethylthiophenyl)-N4-2-propynyl-2,4-pyrimidindiamin
24		5-Brom-N4-2-propynyl-N2-(4-trifluormethylthiophenyl)-2,4-pyrimidinediamin
35		5-Brom-N4-2-propynyl-N2-(3-trifluormethylthiophenyl)-2,4-pyrimidindiamin
37		N-[5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]-indazol-5-amin

13 43
413 43

38		N-[5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]-benzthiazol-5-amin
42		4-[[5-Fluor-4-(2-propynyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]-phenol
43		4-[[5-Chlor-4-(2-propynyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]-phenol
50		1-[4-[(5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanon
54		1-[4-[(5-Iod-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanon
70		1-[4-[(5-Ethyl-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanon
81		1-[4-[(5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanol
82		1-[4-[(5-Brom-4-(2-propynyloxy)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanol

4/4 414

Die Erfindung betrifft somit weiterhin pharmazeutische Mittel umfassend eine Verbindung der allgemeinen Formel I

in der

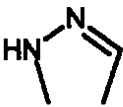
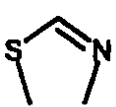
R^1 für Halogen oder C_1 - C_3 -Alkyl steht

5 X für Sauerstoff oder -NH steht,

A für Wasserstoff steht

B für Hydroxy, -CO-Alkyl- R^7 , -S-CHF₂, -S-(CH₂)_nCH(OH)CH₂N- R^3R^4 , -S-CF₃, oder -CH(OH)-CH₃, steht, oder

A und B unabhängig voneinander eine Gruppe

10  oder  bilden können,

R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, sowie der Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

15

Die erfindungsgemäßen Mittel können ebenfalls zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen, wobei unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C, und HIV Erkrankungen verwendet werden.

20

25

30

415
415
415

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die biologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

5 Beispiel 1

CDK2/CycE Kinase Assay

Rekombinante CDK2- und CycE-GST-Fusionsproteine, gereinigt aus

- 10 Bakulovirus-infizierten Insektenzellen (Sf9), wurden von Dr. Dieter Marmé, Klinik für Tumorbologie Freiburg, erhalten. Histon IIIS, das als Kinase-Substrat verwendet wurde, wurde bei der Fa. Sigma gekauft.

CDK2/CycE (50 ng/Meßpunkt) wurde für 15 min bei 22°C in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie innerhalb des

- 15 Bereiches 0,01 - 100 µM) in Assaypuffer [50 mM Tris/HCl pH8,0, 10 mM MgCl₂, 0,1 mM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,5 µM Adenosintrisphosphat (ATP), 10 µg/Meßpunkt Histon IIIS, 0,2 µCi/Meßpunkt ³³P-gamma ATP, 0,05% NP40, 12,5% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von EDTA-Lösung (250 mM, pH8,0, 14 µl/Meßpunkt) gestoppt.

- 20 Von jedem Reaktionsansatz wurden 10 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac) aufgetragen, und nicht-eingebautes ³³P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen der Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt. Nach dem Trocknen der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die Filterstreifen mit Szintillator-Streifen (MeltiLex™ A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei
- 25 90°C eingebrannt. Die Menge an eingebautem ³³P (Substratphosphorylierung) wurde durch Szintillationsmessung in einem gamma-Strahlungsmeßgerät (Wallac) bestimmt.

472 46
416
46

Beispiel 2

Proliferationsassay

- 5 Kultivierte humane Tumorzellen (wie angegeben) wurden in einer Dichte von 5000 Zellen/Meßpunkt in einer 96-Loch Multititerplatte in 200 µl des entsprechenden Wachstumsmediums ausplattiert. Nach 24 Stunden wurden die Zellen einer Platte (Nullpunkt-Platte) mit Kristallviolett gefärbt (s.u.), während das Medium der anderen Platten durch frisches Kulturmedium (200 µl), dem die
- 10 Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen (0 µM, sowie im Bereich 0,01 - 30 µM; die finale Konzentration des Lösungsmittels Dimethylsulfoxid betrug 0,5%) zugesetzt waren, ersetzt. Die Zellen wurden für 4 Tage in Anwesenheit der Testsubstanzen inkubiert. Die Zellproliferation wurde durch Färbung der Zellen mit Kristallviolett bestimmt: Die Zellen wurden durch Zugabe von 20
- 15 µl/Meßpunkt einer 11%igen Glutaraldehyd-Lösung 15 min bei Raumtemperatur fixiert. Nach dreimaligem Waschen der fixierten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Die Zellen wurden durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 0,1%igen Kristallviolett-Lösung (pH durch Zugabe von Essigsäure auf pH3 eingestellt) gefärbt. Nach dreimaligem Waschen der
- 20 gefärbten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Der Farbstoff wurde durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 10%igen Essigsäure-Lösung gelöst. Die Extinktion wurde photometrisch bei einer Wellenlänge von 595 nm bestimmt. Die prozentuale Änderung des Zellwachstums wurde durch Normalisierung der Meßwerte auf die
- 25 Extinktionwerte der Nullpunktplatte (=0%) und die Extinktion der unbehandelten (0 µM) Zellen (=100%) berechnet.

Die Ergebnisse aus Beispiel 1 und 2 sind in der folgenden Tabelle angegeben.

417 47 97

Beispiel Nummer	Inhibition IC ₅₀ [nM]	Proliferation IC ₅₀ [μM]				Sw
	CDK2/CycE	MCF7	H460	HCT116	DU145	(g/l)
22	40	1,2	1,5	1,5	1,5	0.003
37	70	4				0.006
6	70	4	6			0.008
40	20	1	3	3	9	0.002
51	70	8				
20	60	4				
21	400	2				
1	300	8				
2	700					
16	300	3				
24	400	5				
26	300	3				
35	120	>10				
23	180	3				
11	6	0,2	0,5	0,3	0,2	
38	80	>10				
34	1800					
10	4	0,2	0,5	0,5	0,5	
12	400	4				
25	70	1,2	1,5	1,1	1,2	0.017
9	7	0,9		3	3	
7	6	0,7	1,5	1,2	0,5	0.028
31	800	7				0.0023
14	200	3				0.013
18	2000					0.039
3	200	8				0.039
19	800	>10				0.041
13	2000	>10				
17	1000	>10				0.04
4	40	8				0.042
15	300	>10				0.024
8	<10	4				0.007
43	200	6				0.04
36	30	0,4	0,6	0,5	0,6	0.018
27	>10000					
42	2000					0.043
39	300					0.0016

418 48
418 48

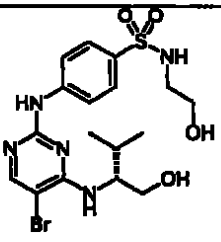
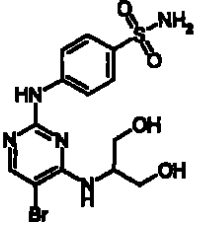
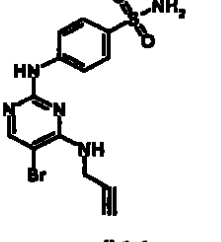
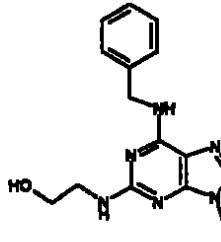
Beispiel Nummer	Inhibition IC ₅₀ [nM]	Proliferation IC ₅₀ [µM]				Sw
	CDK2/CycE	MCF7	H460	HCT116	DU145	(g/l)
44	8	1,2	0,4	0,4	0,3	0.005
45	10	2	1,7	1,2	0,5	0.0094
50	150					
5	90	10				0.043
46	7	2				0.0069
52	200	0,2	1,6	1,2	2	0.0005
53	300	1,6				0.026
54	100	1,1				0.0015
47	12	0,7	1,8	1,3	0,9	
56	80	4				0.023
49	50	>10				0.044
48	4	0,2	1	0,4	0,3	0.042
96	400					0.0005
97	keine Inhibition					0.0005
98	2000					
85	2000					0.001
84	400					0.0005
86	3000					
87	250	0,8				0.003
22	40	1,2	1,5	1,5	1,5	0.003
37	70	4				0.006
6	70	4	6			0.008
16	300	3				
24	400	5				
35	120	>10				
23	180	3				
38	80	>10				
43	200	6				0.04
42	2000					0.043
50	150					
5	90	10				0.043
54	100	1,1				0.0015

419

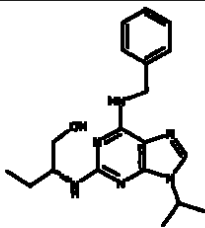
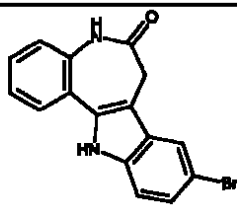
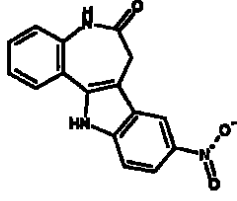
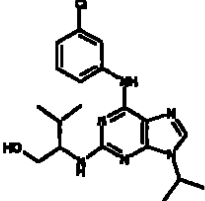
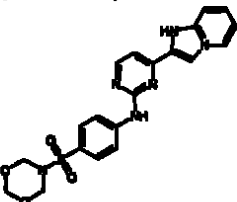
Überlegenheitsnachweis der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den bekannten Verbindungen

5 Zum Nachweis der Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den bekannten Verbindungen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen mit bekannten Referenzverbindungen und strukturähnlichen bekannten Verbindungen im Enzymtest verglichen. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.

10

Beispiel-	R ²	A	CDK2/CycE IC ₅₀ [nM]	MCF-7 IC ₅₀ [μM]	Löslichkeit (g/l)
 #48	CH(C ₃ H ₇)- CH ₂ -OH-	-SO ₂ -N- (CH ₂) ₂ -OH	4	0.2	0,042
 #9	CH(CH ₂ OH) ₂	SO ₂ NH ₂	7	0,9	0,009
 #11	Propargyl- NH-	SO ₂ NH ₂	6	0,2	
 Olomoucine			7000	30	

475 50
420 50

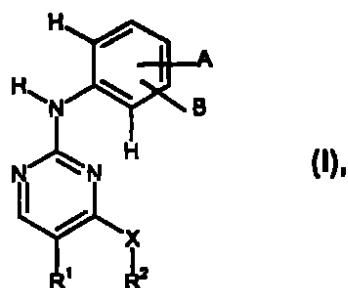
 Roscovitine			1500	8	
 Kenpaullone			1800	6	
 Alsterpaullone			90	1.2	
 Purvalanol A			10	2	
Beispiel 11 aus WO01/14375 (Seite 38) 			190		

Aus der Tabelle ist zu erkennen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen sowohl im Enzym-Test, als auch im Zell-Test deutlich höhere Aktivitäten am Enzym und in MCF-7-Zellen als die aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen aufweisen. Damit sind die erfindungsgemäßen Verbindungen den

5 bekannten Verbindungen weit überlegen.

Patentansprüche

1. Pyrimidin-derivate der allgemeinen Formel I



5

in der

- 10 R^1 für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_3 -Alkyl, Nitro oder für die Gruppe $-COR^5$, $-OCF_3$, $-SCF_3$ oder $-SO_2CF_3$ steht,
- R^2 für C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio, Amino, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, $-NHC_1$ - C_6 -Alkyl, $-N(C_1$ - C_6 -Alkyl) $_2$, $-SO(C_1$ - C_6 -Alkyl), $-SO_2(C_1$ - C_6 -Alkyl), C_1 - C_6 -Alkancyl, $-CONR^3R^4$, $-COR^5$, C_1 - C_6 -AlkylOAc, Phenyl oder mit der Gruppe $-R^6$ substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl steht und das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, oder mit der Gruppe $-CF_3$ oder $-OCF_3$ substituiert sein kann, und der Ring des C_3 - C_7 -Cycloalkyls gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere $=C=O$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,
- 25 X für Sauerstoff oder $-NH$ steht,

423 423 53

5

oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Phenyl, -NR³R⁴ oder Phenyl, welches selbst, ein-oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht, oder für Phenyl steht, welches selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann,

10

R⁸

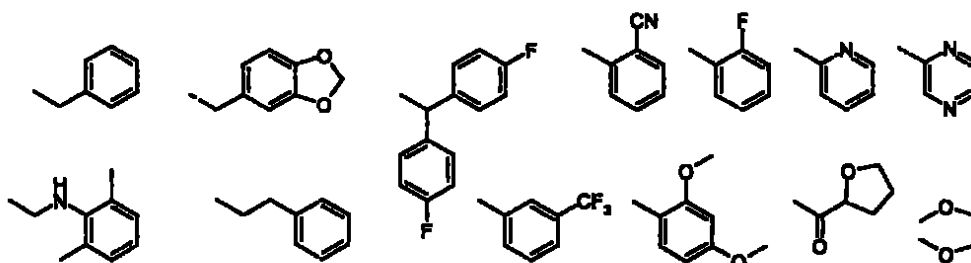
für die Gruppe -(CH₂)_n-R⁹ steht, und

R⁹

für C₃-C₇-Cycloalkyl oder C₁-C₆-Alkyl- C₃-C₇-Cycloalkyl steht, welche gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR³R⁴, -COR⁵, Phenyl oder mit der Gruppe -R⁶ substituiert sein kann, wobei die Gruppe NHC₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls mit Phenyl, Tetralinyl, Indanyl, oder 2-Thienyl substituiert sein kann, und das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, und R⁶ selbst mit den Resten

15

20



25

substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₇-Cycloalkyls gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/

428 58
424 87

oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und
n für 0 - 6 steht,

5 bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze, die bekannten Nachteile überwinden.

2. Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel I in der

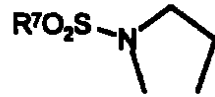
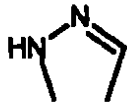
10 R^1 für Wasserstoff, Halogen, C_3 - C_7 -Alkyl, Nitro, oder für die Gruppe
- COR^5 , - OCF_3 , - SCF_3 oder - SO_2CF_3 steht,
 R^2 für C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl oder C_3 - C_7 -Heterocycloalkyl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio, Amino, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, - NHC_1 - C_6 -Alkyl, - $N(C_1$ - C_6 -Alkyl) $_2$, - $SO(C_1$ - C_6 -Alkyl), - $SO_2(C_1$ - C_6 -Alkyl), C_1 - C_6 -Alkanoyl, - $CONR^3R^4$, - COR^5 , C_1 - C_6 -AlkylOAc, Phenyl, oder mit der Gruppe - R^6 substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl steht und das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder
20 mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, oder mit der Gruppe - CF_3 oder - OCF_3 substituiert sein kann, und der Ring des C_3 - C_7 -Cycloalkyls gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere $=C=O$
25 Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

X für Sauerstoff oder -NH steht,

A und B jeweils unabhängig voneinander
30 für Wasserstoff, Hydroxy, oder für die Gruppe - $S-CH_3$, - $SO_2-C_2H_4-OH$, - $CO-CH_3$, - $S-CHF_2$, - $S-(CH_2)_nCH(OH)CH_2N-R^3R^4$, - $CH_2P(O)OR^3OR^4$, - $S-CF_3$, - $SO-CH_3$, - SO_2CF_3 , - $SO_2-(CH_2)_n-N-R^3R^4$, - $SO_2-NR^3R^4$, - SO_2R^7 , - $O-R^8$, - $CH(OH)-CH_3$ stehen, oder

40 85
425 51

A und B gemeinsam eine Gruppe



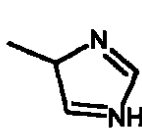
bilden können,

5

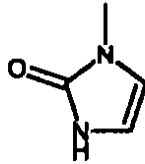
R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl oder $OH-C_1-C_6$ -Alkyl, stehen,

R^5 für Hydroxy, Benzoxy, C_1-C_6 -Alkylthio oder C_1-C_6 -Alkoxy steht,

R^6 für die Gruppe



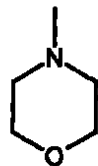
oder



steht,

10

R^7 für Phenyl, C_1-C_6 -Alkyl, $-C_2H_4OH$, $-N R^3 R^4$, oder die Gruppe



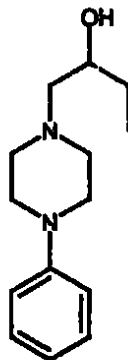
steht,

15 R^8 für die Gruppe $-(CH_2)_n-R^9$

R^9 für die Gruppe



oder



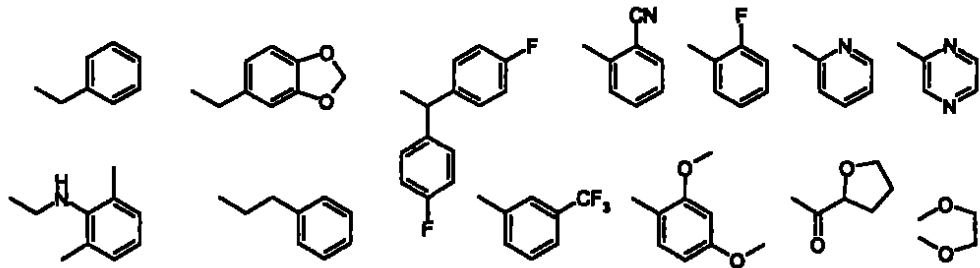
oder



20

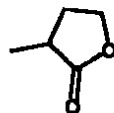
oder für Phenyl oder für die Gruppe $-NHC_1-C_6$ -Alkyl steht, wobei die Gruppe NHC_1-C_6 -Alkyl gegebenenfalls mit Phenyl, Tetralinyl, Indanyl, oder 2-Thienyl substituiert sein kann, und das Phenyl selbst

5



10

15



X für Sauerstoff oder -NH- steht,

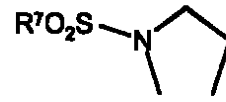
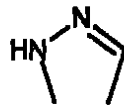
25

423 57
427 57

$-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{S}-\text{CF}_3$, $-\text{SO}-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n-\text{N}-\text{R}^3\text{R}^4$,
 $-\text{SO}_2-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{O}-\text{R}^8$, $-\text{CH}_2(\text{OH})-\text{CH}_3$, stehen, oder

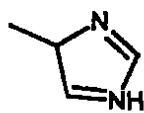
A und B gemeinsam eine Gruppe

5

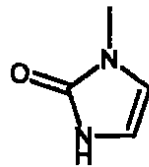


bilden können,

10 R^3 und R^4 für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, $\text{OH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl und Hydroxy stehen,
 R^5 für Hydroxy, Benzoyl, C_1-C_6 -Alkylthio oder C_1-C_6 -Alkoxy steht,
 R^6 für die Gruppe



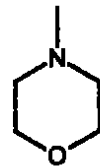
oder



steht,

R^7 für Phenyl, C_1-C_6 -Alkyl, $-\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, $-\text{NHR}^4$ oder die Gruppe

15



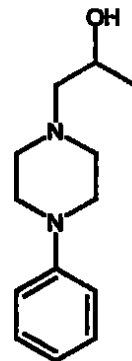
steht,

R^8 für die Gruppe $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^9$

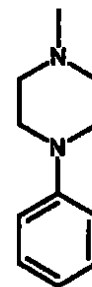
R^9 für die Gruppe



oder



oder

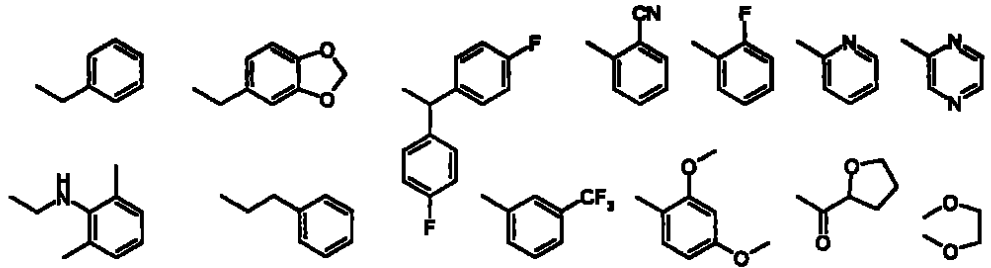


20

oder für Phenyl oder für die Gruppe $-\text{NHC}_1-\text{C}_6$ -Alkyl steht, wobei die
 Gruppe NHC_1-C_6 -Alkyl gegebenenfalls mit Phenyl, Tetralinyl, Indanyl,
 oder 2-Thienyl substituiert sein kann, und das Phenyl selbst

428 58 58

gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, und R⁸ selbst mit den Resten



5

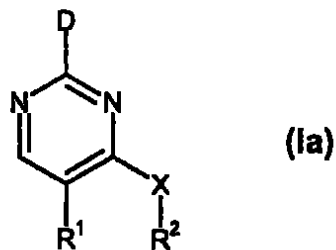
steht, und

n

für 0 – 6 stehen, bedeuten, sowie der Isomere, Diastereoisomere, Enantiomere und Salze.

4.

Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel Ia



10

in der D für Halogen steht, und X, R¹, und R² die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, als Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel I.

15

5.

Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, gemäß Anspruch 4, in der D für Chlor steht und X, R¹ und R² die in der allgemeinen Formel angegebenen Bedeutungen haben.

20

6.

Pharmazeutische Mittel umfassend eine Verbindung der allgemeinen Formel I in der

R¹

für Halogen oder C₁-C₃-Alkyl steht

X

für Sauerstoff oder -NH steht,

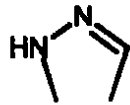
A

für Wasserstoff steht

42
48
57
58

B für Hydroxy, $-\text{CO-Alkyl-R}^7$, $-\text{S-CHF}_2$, $-\text{S-(CH}_2)_n\text{CH(OH)CH}_2\text{N-R}^3\text{R}^4$, $-\text{S-CF}_3$, oder $-\text{CH(OH)-CH}_3$, steht, oder

A und B unabhängig voneinander eine Gruppe



oder



bilden können,

5

R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, sowie der Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

10

7. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronisch und akut neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen.

15

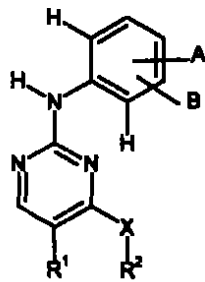
8. Verwendung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

20

25

30

Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel I als
5 Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinase, deren Herstellung sowie deren
Verwendung als Medikament zur Behandlung verschiedener Erkrankungen.



(I),

10

9

1-1-317 23563
433

REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación de Prioridad
sobre la presentación de una solicitud de patente

No. de referencia: 101 27 581.1

Fecha de solicitud: 29 de Mayo del 2001

Solicitante/Propietario: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT,
Berlín/Alemania

Título: Pirimidinas inhibidoras de CDK,
su preparación y uso como
medicamento

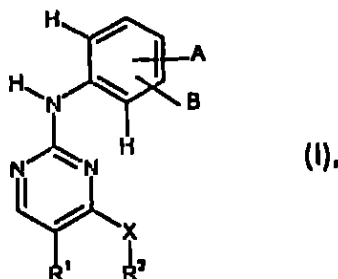
Clas. Int. de Patentes: C 07 D, A 61 K

Los documentos adjuntos son una copia fiel y exacta de los documentos originales de esta solicitud de patente

Munich, 17 de Diciembre del 2003
Oficina Alemana de Patentes y Marcas
El Presidente
Por encargo: Agurks
(Firma y Sello Oficial)

Reivindicaciones

1. Derivados de pirimidina de la fórmula general I



en la cual

R^1 representa hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 -alquilo, nitro o bien representa el grupo $-COR^5$, $-OCF_3$, $-S-CF_3$ o $-SO_2CF_3$,

R^2 representa C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo, C_2 - C_{10} -alquinilo o C_3 - C_{10} -cicloalquilo, o bien representa C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo, C_2 - C_{10} -alquinilo o C_3 - C_{10} -cicloalquilo sustituidos una o varias veces de manera igual o diferente por hidroxilo, halógeno, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -alquiltio, amino, ciano, C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_6 -alquenilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo, $-NHC_1$ - C_6 -alquilo, $-N(C_1$ - C_6 -alquilo) $_2$, $-SO(C_1$ - C_6 -alquilo), $-SO_2(C_1$ - C_6 -alquilo), C_1 - C_6 -alcanoilo, $-CONR^3R^4$, $-COR^5$, C_1 - C_6 -alquiloOAc, fenilo, o bien C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo, C_2 - C_{10} -alquinilo o C_3 - C_{10} -cicloalquilo substituidos por el grupo $-R^6$, y el fenilo mismo puede eventualmente estar substituido una o varias veces de igual o de diferente manera por halógeno, hidroxilo, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi o por el grupo $-CF_3$ u $-OCF_3$, y el anillo del C_3 - C_{10} -cicloalquilo eventualmente puede estar interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar interrumpido en el anillo por uno o varios grupos $=C=O$ y/o en el anillo eventualmente pueden estar contenidos uno o varios posibles enlaces dobles,

X representa oxígeno o $-NH-$,

455 435

A y B cada uno independientemente del otro representan hidrógeno, hidroxilo, C_1-C_6 -alcoxi o representan los grupos $-SR^7$, $-S(O)R^7$, $-SO_2R^7$, $-NHSO_2R^7$, $-CH(OH)R^7$, $-CR^7(OH)-R^7$, C_1-C_6 -alquilo $P(O)OR^3OR^4$, $-OR^8$ o $-COR^7$,

o bien

A y B conjuntamente forman un anillo C_3-C_{10} -cicloalquilo el cual eventualmente puede estar interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar interrumpido en el anillo por uno o varios grupos $=C=O$ y/o eventualmente pueden estar contenidos en el anillo uno o varios posibles enlaces dobles, y el anillo C_3-C_{10} -cicloalquilo eventualmente puede estar substituido una o varias veces de igual o de diferente manera por hidroxilo, halógeno, C_1-C_6 -alcoxi, C_1-C_6 -alquiltio, amino, ciano, C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_6 -alqueno, C_3-C_{17} -cicloalquilo, C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_6 -alquilo, $-NHC_1-C_6$ -alquilo, $-N(C_1-C_6$ -alquilo) $_2$, $-SO(C_1-C_6$ -alquilo), $-SO_2(C_1-C_6$ -alquilo), C_1-C_6 -alcanoilo, $-CONR^3R^4$, $-COR^5$, C_1-C_6 -alquiloOAc, fenilo, o puede estar substituido por el grupo R^6 , para lo cual el fenilo mismo puede estar substituido una o varias veces de igual o de diferente manera por halógeno, hidroxilo, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi o por el grupo $-CF_3$ u OCF_3 ,

R^3 y R^4 cada uno independientemente del otro representan hidrógeno, hidroxilo- C_1-C_6 -alquilo o C_1-C_6 -alquilo,

o bien

R^3 y R^4 conjuntamente forman un anillo C_3-C_7 -cicloalquilo el cual eventualmente puede estar interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar interrumpido en el anillo por uno o varios grupos $=C=O$ y/o eventualmente pueden estar contenidos en el anillo uno o varios posibles enlaces dobles,

R^5 representa hidroxilo, benzoxi, C_1-C_6 -alquiltio o C_1-C_6 -alcoxi

-
- Chemical structures of 15 different chemical entities:
- 1. Ethylbenzene
 - 2. 2-(benzo[d][1,3]oxazol-5-yl)methanol
 - 3. 1-(4-fluorophenyl)-4-fluorobenzene
 - 4. 2-cyano-1-methylbenzene
 - 5. 1-fluoro-2-methylbenzene
 - 6. Pyridine
 - 7. 2-methylpyridine
 - 8. 2-iodo-1-methylbenzene
 - 9. Propylbenzene
 - 10. 1,4-bis(fluoromethyl)benzene
 - 11. 1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-fluorobenzene
 - 12. 1,2-dimethoxybenzene
 - 13. 2-methoxy-1,3-dimethoxybenzene
 - 14. 2-methyl-1,3-dioxolane-4-carbonyl
 - 15. 1,3-dioxolane

y el anillo del C₃-C₇-cicloalquilo eventualmente puede estar interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar interrumpido en el anillo por uno o varios grupos =C=O y/o eventualmente pueden estar contenidos en el anillo uno o varios posibles enlaces dobles, y

n representa 0-6,

así como también sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales que superan desventajas conocidas.

2. Compuestos de la fórmula general I, en la cual

R¹ representa hidrógeno, halógeno, C₃-C₇-alquilo, nitro o el grupo -COR⁵, -OCF₃, -SCF₃ o -SO₂CF₃,

R² representa C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, C₂-C₁₀-alquinilo o C₃-C₇-heterocicloalquilo, o bien representa C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, C₂-C₁₀-alquinilo o C₃-C₇-cicloalquilo substituidos una o varias veces de manera igual o diferente por hidroxilo, halógeno, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquiltio, amino, ciano, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, -NHC₁-C₆-alquilo, -N(C₁-C₆-alquilo)₂, -SO(C₁-C₆-alquilo), -SO₂(C₁-C₆-alquilo), C₁-C₆-alcanoilo, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆-alquiloOAc, fenilo, o bien C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, C₂-C₁₀-alquinilo o C₃-C₇-cicloalquilo substituidos por el grupo -R⁶, y el fenilo, mismo puede eventualmente estar substituido una o varias veces de igual o de diferente manera por halógeno, hidroxilo, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi o por el grupo -CF₃ u -OCF₃, y el anillo del C₃-C₇-cicloalquilo eventualmente puede estar interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar interrumpido en el anillo por uno o varios grupos =C=O y/o en el anillo eventualmente pueden estar contenidos uno o varios posibles enlaces dobles,

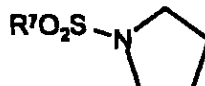
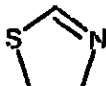
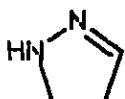
~~438~~
438

X representa oxígeno o -NH-,

A y B cada uno independientemente del otro representan hidrógeno, hidroxilo o representan el grupo -S-CH₃, -SO₂-C₂H₄-OH, -CO-CH₃, -S-CHF₂, -S(CH₂)_nCH(OH)CH₂N-R³R⁴, CH₂P(O)OR³OR⁴, -S-CF₃, -SO-CH₃, -SO₂CF₃, -SO₂(CH₂)_n-N-R³R⁴, -SO₂-NR³R⁴, -SO₂R⁷, -O-R⁸, -CH(OH)-CH₃,

o bien

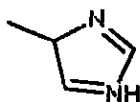
A y B conjuntamente pueden formar un grupo



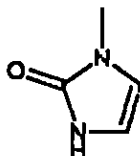
R³ y R⁴ cada uno independientemente del otro representan hidrógeno, C₁-C₆-alquilo u OH-C₁-C₆-alquilo,

R⁵ representa hidroxilo, benzoxi, C₁-C₆-alquiltio o C₁-C₆-alcoxi

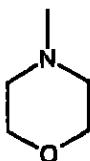
R⁶ representa el grupo



o



R⁷ representa fenilo, C₁-C₆-alquilo, -C₂H₄OH, -NR³R⁴ o el grupo

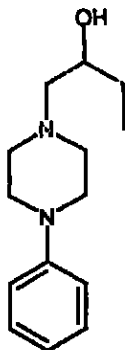


R⁸ representa el grupo -(CH₂)_n-R⁹,

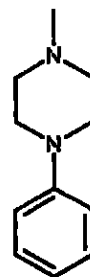
R⁹ representa el grupo



o



o

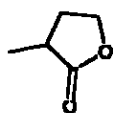


Chemical structures of various compounds, including benzene derivatives, heterocycles, and substituted benzenes.

n representa 0-6,

3. Compuestos de la fórmula general I, en la cual

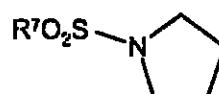
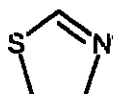
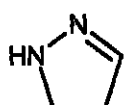
R^2 representa $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{R}^5$, $-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^7$,
 $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CN}$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CO}-\text{R}^5$, $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo,
 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CF}_3$, propinilo, $\text{C}_3\text{H}_6-\text{COR}^5$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OAC})_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{R}^6$,
 $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{R}^5)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^5$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_3)-\text{CO}-$
 NH_2 , $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{Ph}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^5$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{Ph}$, $-$
 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}_2\text{H}_4-\text{R}^5$, ciclohexilo o el grupo



X representa oxígeno o -NH-,

A y B cada uno independientemente del otro representan hidrógeno, hidroxilo o el grupo -S-CH₃, -SO₂-C₂H₄-OH, -CO-CH₃, -S-CHF₂, -S-(CH₂)_nCH(OH)CH₂N-R³R⁴, -CH₂PO(OC₂H₅)₂, -S-CF₃, -SO-CH₃, -SO₂CF₃, -SO₂-(CH₂)_n-N-R³R⁴, -SO₂-NR³R⁴, -SO₂R⁷, -CH(OH)-CH₃, o bien

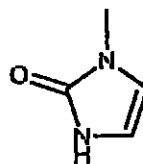
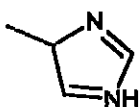
A y B conjuntamente pueden formar un grupo



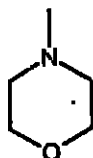
R³ y R⁴ representan hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, OH-C₁-C₆-alquilo e hidroxilo,

R⁵ representa hidroxilo, benzoxi, C₁-C₆-alquiltio o C₁-C₆-alcoxi,

R⁶ representa el grupo



R⁷ representa fenilo, C₁-C₆-alquilo, -(CH₂)_nOH, -NHR⁴ o el grupo

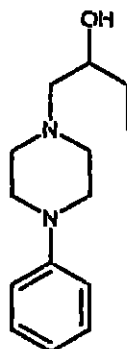


R⁸ representa el grupo -(CH₂)_n-R⁹,

R⁹ representa el grupo



o

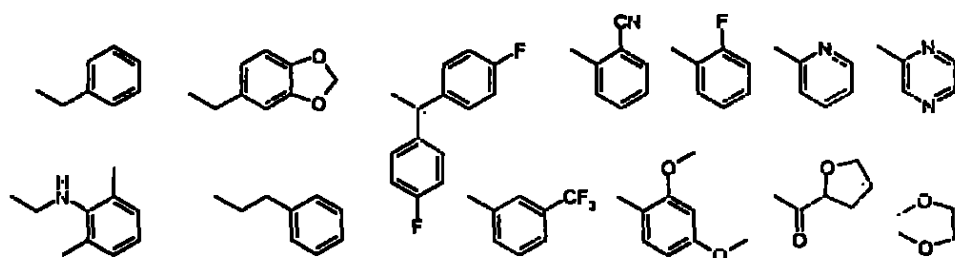


o



241-77
441

o bien representa fenilo o representa el grupo $\text{-NHC}_1\text{-C}_6\text{-}$ alquilo, para lo cual el grupo $\text{NHC}_1\text{-C}_6\text{-}$ alquilo eventualmente puede estar substituido por fenilo, tetralinilo, indanilo o 2-tienilo, y el fenilo mismo eventualmente puede estar substituido una o varias veces de igual o de diferente manera por halógeno, hidroxilo, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ alcoxi, trifluormetilo o trifluorometoxi, y R^6 mismo puede estar substituido por los radicales

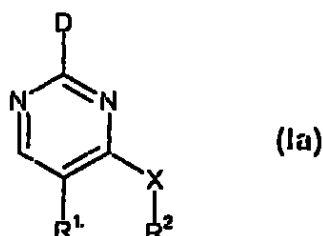


y el anillo del $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-}$ cicloalquilo eventualmente puede estar interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar interrumpido en el anillo por uno o varios grupos =C=O y/o eventualmente pueden estar contenidos en el anillo uno o varios posibles enlaces dobles, y

n representa 0-6,

así como también sus isómeros, enantiómeros, diastereómeros y sales.

4. Uso del compuesto de la fórmula general Ia



fórmula en la cual D representa halógeno y X, R^1 y R^2 tienen los significados señalados en la fórmula general I, como producto intermedio para la preparación del compuesto de la fórmula general I.

842 72
442

5. Uso de los compuestos de la fórmula general Ia, conforme a la reivindicación 4, en la cual D representa cloro y X, R¹ y R² tienen los significados señalados en la fórmula general I.

6. Producto farmacéutico que comprende un compuesto de la fórmula general I, en la cual

R¹ representa halógeno o C₁-C₃-alquilo,

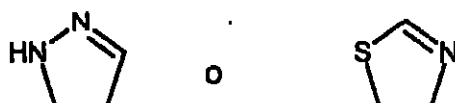
X representa oxígeno o -NH,

A representa hidrógeno,

B representa hidroxil, -CO-alquilo-R⁷, -S-CHF₂,

-S(CH₂)_nCH(OH)CH₂N-R³R⁴, -S-CF₃ o -CH-(OH)-CH₃, o bien

A y B independientemente entre sí pueden formar un grupo



R², R³, R⁴, R⁷ y R⁸ tienen los significados señalados en la fórmula general I,

así como también sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales.

7. Uso de los compuestos de la fórmula general I, conforme a las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes, alopecia y mucositis inducidas por productos quimioterapéuticos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas, enfermedades nefrológicas, enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas e infecciones virales.

8. Uso conforme a la reivindicación 7, caracterizado porque por cáncer se entienden tumores y leucemia, por enfermedades autoinmunes se entiende psoriasis, alopecia y esclerosis múltiple, por enfermedades cardiovasculares se entiende estenosis, arterioesclerosis y restenosis, por enfermedades infecciosas se entiende enfermedades producidas por parásitos unicelulares, por enfermedades nefrológicas se entiende glomerulonefritis, por enfermedades neurodegenerativas crónicas se

443

entiende la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson, la demencia por SIDA y la enfermedad de Alzheimer, por enfermedades neurodegenerativas agudas se entiende isquemias del cerebro y neurotraumas, por infecciones virales se entiende infecciones citomegálicas, herpes, hepatitis B y C y enfermedades por virus de inmunodeficiencia humana.

9. Medicamentos que contienen por lo menos un compuesto conforme a las reivindicaciones 1 a 3.

10. Medicamento conforme a la reivindicación 9 para el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas, enfermedades nefrológicas, enfermedades neurodegenerativas e infecciones virales.

11. Compuestos conforme a las reivindicaciones 1 a 3 y medicamentos conforme a las reivindicaciones 6 a 7 con auxiliares de formulación y vehículos apropiados.

12. Uso de compuestos de la fórmula general I y de productos farmacéuticos conforme a las reivindicaciones 1 a 3 y 6 como inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina.

13. Uso conforme a la reivindicación 12, caracterizado porque la cinasa es CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 o CDK9.

14. Uso de los compuestos de la fórmula general I y de los productos farmacéuticos conforme a las reivindicaciones 1 a 3 y 6 como inhibidores de la Glicogen-Sintasa-Cinasa (GSK-3 β).

15. Uso de los compuestos de la fórmula general I, conforme a las reivindicaciones 1 a 3, en forma de un preparado farmacéutico para la aplicación enteral, parenteral u oral.

16. Uso del producto conforme a la reivindicación 6, en forma de un preparado para la aplicación enteral, parenteral u oral.



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 12 098.6

Anmeldetag: 11. März 2002

Anmelder/Inhaber: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin/DE

Bezeichnung: CDK inhibitorische Pyrimidine, deren Herstellung und
Verwendung als Arzneimittel

IPC: C 07 D 239/32

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 16. Dezember 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

fig.

445

**CDK inhibit risch Pyrimidine, deren Herstellung und
Verwendung als Arzneimittel**

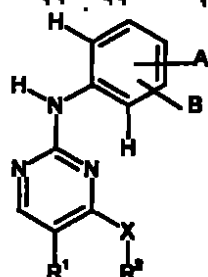
Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrimidinderivate, deren Herstellung sowie
5 deren Verwendung als Medikament zur Behandlung verschiedener
Erkrankungen.

Die CDKs (cyclin-dependent kinase) ist eine Enzymfamilie, die eine wichtige
Rolle bei der Regulation des Zellzyklus spielt und somit ein besonders
10 interessantes Ziel für die Entwicklung kleiner inhibitorischer Moleküle ist.
Selektive Inhibitoren der CDKs können zur Behandlung von Krebs oder anderen
Erkrankungen, die Störungen der Zellproliferation zur Ursache haben,
verwendet werden.

15 Pyrimidine und Analoga sind bereits als Wirkstoffe beschrieben wie
beispielsweise die 2-Anilino-Pyrimidine als Fungizide (DE 4029650) oder
substituierte Pyrimidinderivate zur Behandlung von neurologischen oder
neurodegenerativen Erkrankungen (WO 99/19305). Als CDK-Inhibitoren werden
unterschiedlichste Pyrimidinderivate beschrieben, beispielsweise Bis(anilino)-
20 pyrimidinderivate (WO 00/12486); 2-Amino-4-substituierte Pyrimidine (WO 01/
14375), Purine (WO 99/02162), 5-Cyano-Pyrimidine (WO 02/04429),
Anilinopyrimidine (WO 00/12486) und 2-Hydroxy-3-N,N-dimethylaminopropoxy-
Pyrimidine (WO 00/39101).

25 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es Verbindungen bereitzustellen, die
bessere Eigenschaften als die bereits bekannten Inhibitoren haben. Die hier
beschriebenen Substanzen sind besser wirksam, da sie bereits im nanomolaren
Bereich inhibieren und so von anderen bereits bekannten CDK-Inhibitoren wie
z.B. Olomoucine und Roscovitin zu unterscheiden sind.

30 Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I),

in der

R^1

für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, Nitro oder für die Gruppe $-COR^5$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_nR^5$, $-SCF_3$ oder $-SO_2CF_3$ steht,

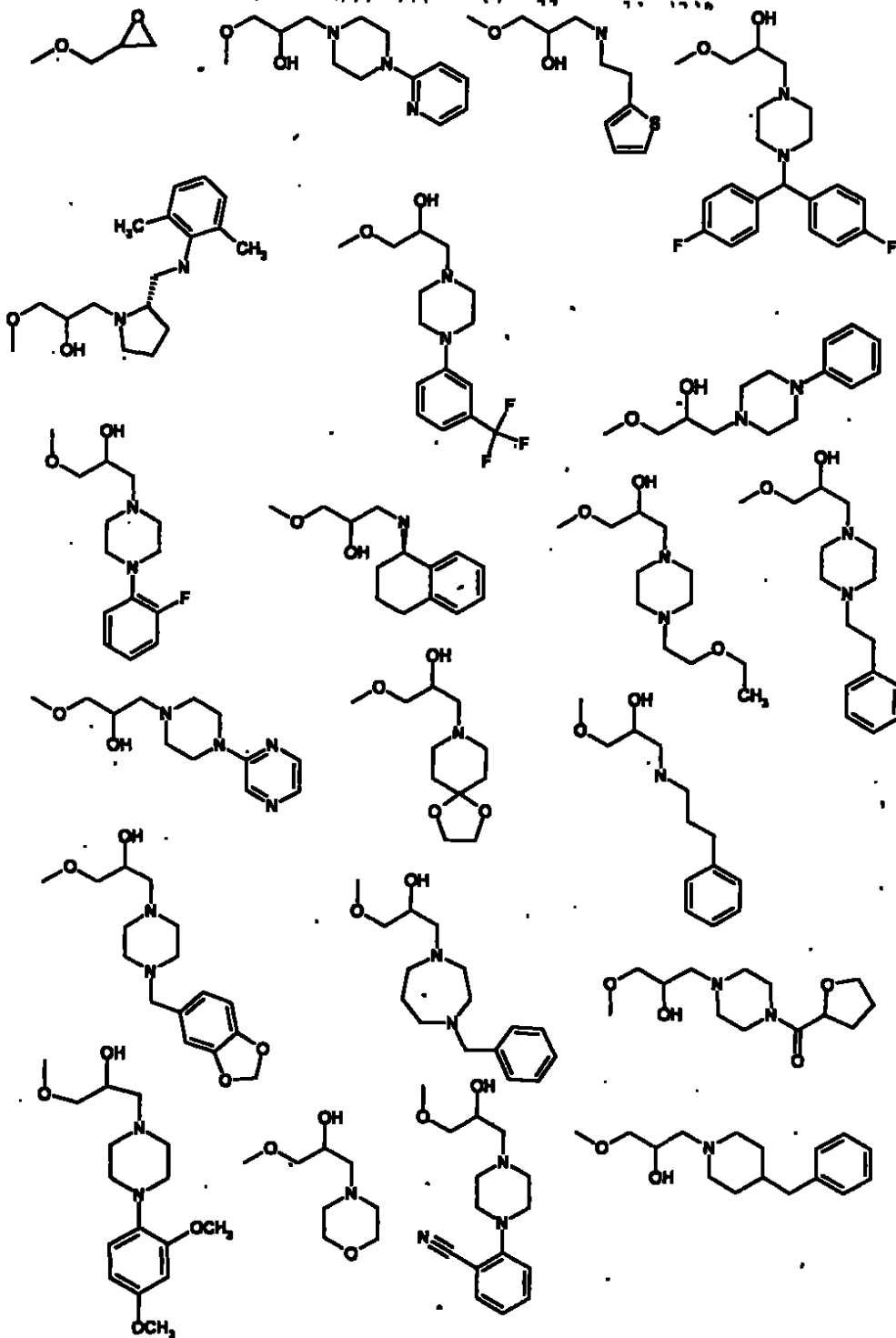
R^2

für C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl oder C_3 - C_{10} -Cycloalkyl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio, Amino, Cyano, $-NH-(CH_2)_n-C_3$ - C_{10} -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, $-NHC_1$ - C_6 -Alkyl, $-N(C_1$ - C_6 -Alkyl) $_2$, $-SO(C_1$ - C_6 -Alkyl), $-SO_2(C_1$ - C_6 -Alkyl), C_1 - C_6 -Alkanoyl, $-CONR^3R^4$, $-COR^5$, C_1 - C_6 -AlkylOAc, Carboxy, Aryl, Heteroaryl, $-(CH_2)_n$ -Aryl, $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl, Phenyl- $(CH_2)_n$ - R^5 , $-(CH_2)_nPO_3(R^5)_2$, oder mit der Gruppe $-R^6$ oder $-NR^3R^4$ substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl oder C_3 - C_{10} -Cycloalkyl steht und das Phenyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, $-(CH_2)_n$ -Aryl und $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, oder mit der Gruppe $-CF_3$ oder $-OCF_3$ substituiert sein kann, und der Ring des C_3 - C_{10} -Cycloalkyls und das C_1 - C_{10} -Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere $=C=O$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

- X** für Sauerstoff oder für die Gruppe -NH-, -N(C₁-C₃-Alkyl) oder für -OC₃-C₁₀-Cycloalkyl welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit einem Heteroaromaten substituiert sein kann, steht
- 5** oder
- X und R²** gemeinsam einen C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten, kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann,
- 10**
- A und B** jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy oder für die Gruppe -SR⁷, -S(O)R⁷, -SO₂R⁷, -NHSO₂R⁷, -CH(OH)R⁷, -CR⁷(OH)-R⁷, C₁-C₆-AlkylP(O)OR³OR⁴, -COR⁷ oder

B 11 03 02

448



stehen,

oder

A- und B

5

gemeinsam einen C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring bilden der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein

- 5 welches selbst, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Halo- C_1-C_6 -Alkyl, Halo- C_1-C_6 -Alkoxy substituiert sein kann, substituiertes C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl, C_2-C_{10} -Alkynyl oder C_3-C_{10} -Cycloalkyl steht; oder für Phenyl steht, welches selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkyl oder C_1-C_6 -Alkoxy, Halo- C_1-C_6 -Alkyl, Halo- C_1-C_6 -Alkoxy substituiert sein kann und
- 10 n für 0 - 6 steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salzen, die bekannten Nachteile überwinden.
- 15 Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl-, Isobutyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und Decyl, zu verstehen.
- 20 Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl zu verstehen.
- 25 Unter den Ringsystemen, bei denen gegebenenfalls ein- oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, sind zum Beispiel Cycloalkenyle wie Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.
- Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.
- 30 Die Alkenyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt, wobei beispielsweise folgenden Reste gemeint sind: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-

451

0110300

yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, Ethinyl, Prop-1-in-1-yl, But-1-in-1-yl, But-2-in-1-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

Der Arylrest hat jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl,
5 Biphenyl und insbesondere Phenyl.

Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen
Salze organischer und anorganischer Basen geeignet, wie beispielsweise die
gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-
10 glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin,
Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-
Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

Ist eine basische Funktion enthalten, sind die physiologisch verträglichen Salze
15 organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure,
Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure u.a.

Besonders wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I)
20 in der

R¹ für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Nitro oder für die
Gruppe -COR⁵, -OCF₃, -(CH₂)_nR⁵, -S-CF₃ oder -SO₂CF₃
steht,

25 R² für C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl oder C₃-C₁₀-
Cycloalkyl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-
Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, -NH-(CH₂)_n-C₃-C₁₀-
Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-
Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-
30 Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-
Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl,
-CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy, Aryl,
Heteroaryl, -(CH₂)_n-Aryl, -(CH₂)_n-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_n-

452

8

R^5 , $-(CH_2)_nPO_3(R^5)_2$ oder mit der Gruppe $-R^6$ oder $-NR^3R^4$

substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl
oder C_3 - C_{10} -Cycloalkyl steht und das Phenyl, C_3 - C_{10} -
Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, $-(CH_2)_n$ -Aryl und $-(CH_2)_n$ -
Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_8 -
Alkoxy, oder mit der Gruppe $-CF_3$ oder $-OCF_3$ substituiert
sein kann, und der Ring des C_3 - C_{10} -Cycloalkyls und das C_1 -
 C_{10} -Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff-
, Sauerstoff- und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein
kann und/ oder durch ein oder mehrere $=C=O$ Gruppen im
Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein
oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten
sein können,

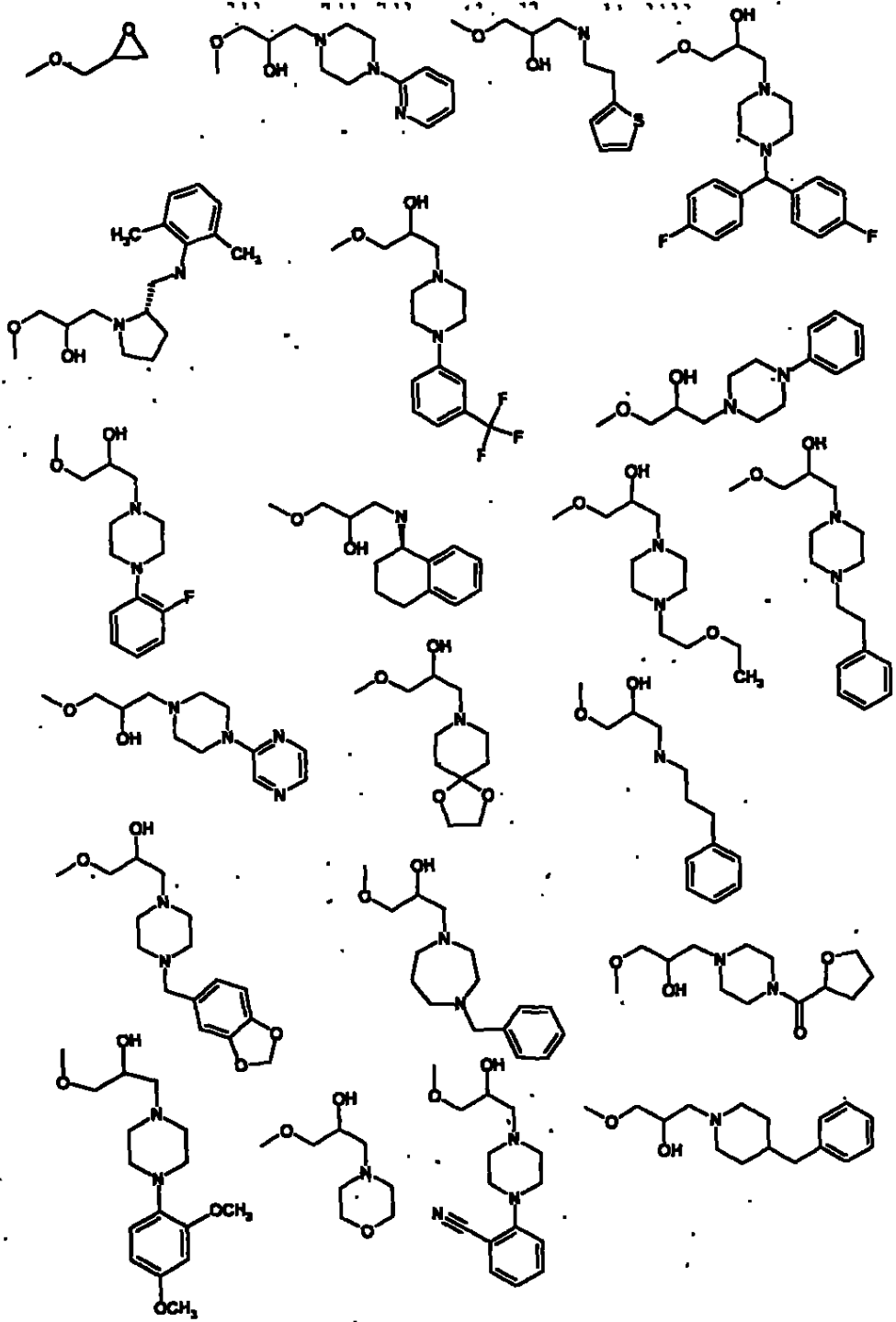
X für Sauerstoff oder für die Gruppe $-NH-$, $-N(C_1-C_3\text{-Alkyl})$
oder für $-OC_3-C_{10}$ -Cycloalkyl welches ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden mit einem Heteroaromaten
substituiert sein kann, steht
oder

X und R^2 gemeinsam einen C_3-C_{10} -Cycloalkyl-Ring bilden, der
gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten
kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy,
 C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkoxy oder Halaogen substituiert sein
kann,

A und B jeweils unabhängig voneinander
für Wasserstoff, Hydroxy, C_1 - C_8 -Alkoxy oder für die Gruppe
 $-S-CH_3$, $-SO_2-C_2H_4-OH$, $-CO-CH_3$, $-S-CHF_2$,
 $-S-(CH_2)_nCH(OH)CH_2N-R^3R^4$, $-CH_2P(O)OR^3OR^4$, $-S-CF_3$,
 $-SO-CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2-(CH_2)_n-N-R^3R^4$, $-SO_2-NR^3R^4$,
 $-SO_2R^7$, $-CH(OH)-CH_3$ oder

9.11.2009

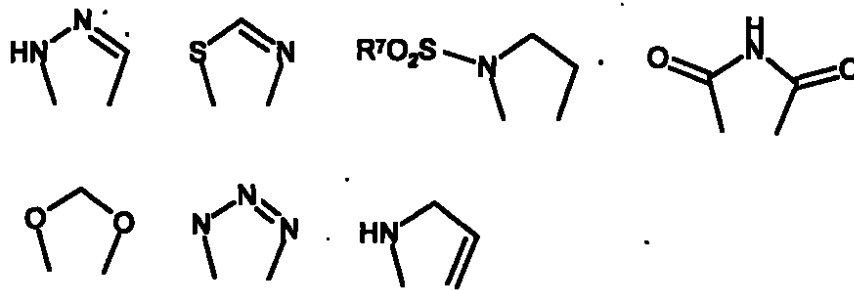
453



5

stehen, oder

A und B gemeinsam eine Gruppe



5

bilden können,

R^3 und R^4

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxy, Hydroxy- C_1 - C_6 -Alkyl, Dihydroxy- C_1 - C_6 -Alkyl, Heteroaryl oder für die Gruppe $-(CH_2)_nNR^3R^4$, $-CNHNH_2$ oder $-NR^3R^4$ stehen oder

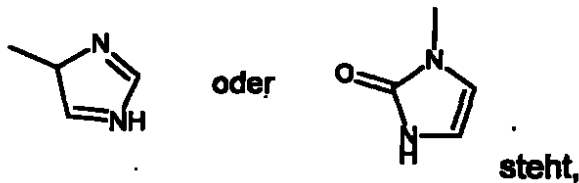
10

R^5

für Hydroxy, Benzoyl, C_1 - C_6 -Alkylthio oder C_1 - C_6 -Alkoxy steht,

R^6

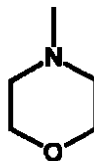
für die Gruppe



15

R^7

für Phenyl, C_1 - C_6 -Alkyl, $-C_2H_4OH$, $-NR^3R^4$, oder die Gruppe



steht und

n

für 0 – 8 steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Enantiomeren, Diastereomeren und Salzen.

20

Als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

R^1

für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_3 -Alkyl oder für die Gruppe

R²

-(CH₂)_nR⁵ steht,

für -CH(CH₃)-(CH₂)_n-R⁵, -CH-(CH₂OH)₂, -(CH₂)_nR⁷,

-CH(C₃H₇)-CH₂R⁵, -CH₂-CN, -CH(C₂H₅)CO-R⁵,

C₂-C₄-Alkynyl,

-(CH₂)_n-COR⁵, -CH(CH₂OAC)₂, -(CH₂)_n-R⁶,

-(CH₂)_n-(CF₂)_n-CF₃, -CH(CH₂)_n-R⁵)₂,

-CH(CH₃)-CO-NH₂, -CH(CH₂OH)-Phenyl, -(CH₂)_n-COR⁵,

-CH(CH₂OH)-CH(OH)-(CH₂)_nR⁵, -CH(CH₂OH)-CH(OH)-

Phenyl, -CH(CH₂OH)-C₂H₄-R⁵,

-(CH₂)_n-C≡C-C(CH₃)=CH-COR⁵, -CH(Ph)-(CH₂)_n-R⁵,

-(CH₂)_n-COR⁵, -(CH₂)_nPO₃(R⁵)₂, -(CH₂)_n-COR⁵, -

CH((CH₂)_nOR⁵)CO-R⁵, -(CH₂)_nCONHCH((CH₂)_nR⁵)₂, -

(CH₂)_nNH-COR⁵, -CH(CH₂)_nR⁵-(CH₂)_nC₃-C₁₀-Cycloalkyl, -

(CH₂)_n-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, ein- oder

mehrfach mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl oder der Gruppe -

COONH(CH₂)_nCH₃ oder -NR³R⁴ substituiertes C₃-C₁₀-

Cycloalkyl,

-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-R⁵, -(CH₂)_n-NR³R⁴,

-CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-OC(O)-(CH₂)_n-CH₃, -(CH₂)_n-R⁵,

-C(CH₃)₂-(CH₂)_n-R⁵, -C(CH₂)_n(CH₃)-(CH₂)_n-R⁵,

-C(CH₂)_n-(CH₂)_nR⁵, -CH(t-Butyl)-(CH₂)_n-R⁵,

-CCH₃(C₃H₇)-(CH₂)_nR⁵, -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-R⁵,

-CH(C₃H₇)-COR⁵, -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-OC(O)-NH-Ph,

-CH((CH₂)_n(C₃H₇))-(CH₂)_nR⁵,

-CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-OC(O)-NH-Ph(OR⁵)₃, -NR³R⁴,

-NH-(CH₂)_n-NR³R⁴, R⁵-(CH₂)_n-C*H-CH(R⁵)-(CH₂)_n-R⁵,

-(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_n-CO-R⁵, -OC(O)NH-C₁-C₆-Alkyl oder

-(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_n-CH-((CH₂)_nR⁵)₂,

oder für C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht, welches mit der Gruppe

5

10

15

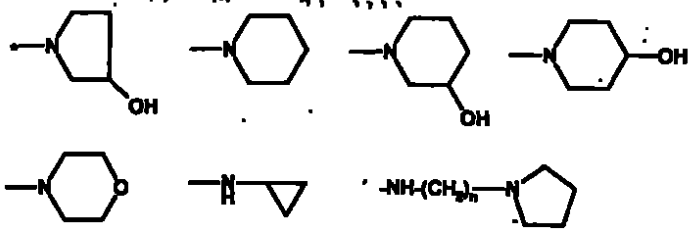
20

25

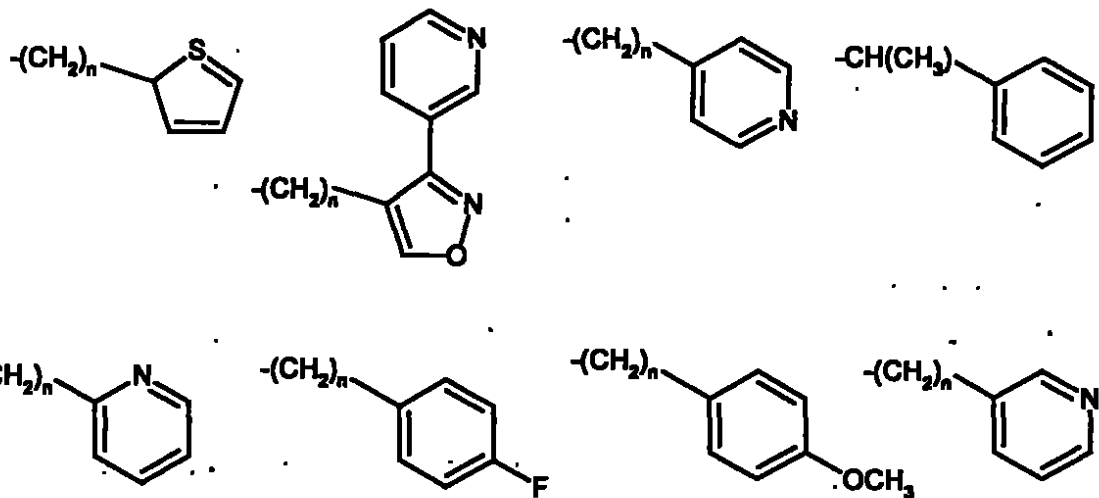
30

12

456



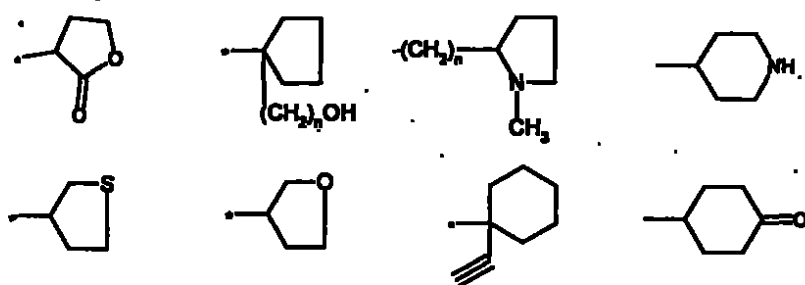
substituiert ist, oder für die Gruppe



5

oder für die Gruppe

10



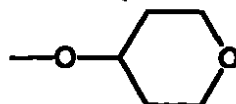
steht,

X

für Sauerstoff oder für die Gruppe -NH-, -N(C₁-C₃-Alkyl)

oder

15



X und R² steht,
oder
gemeinsam eine Gruppe

5

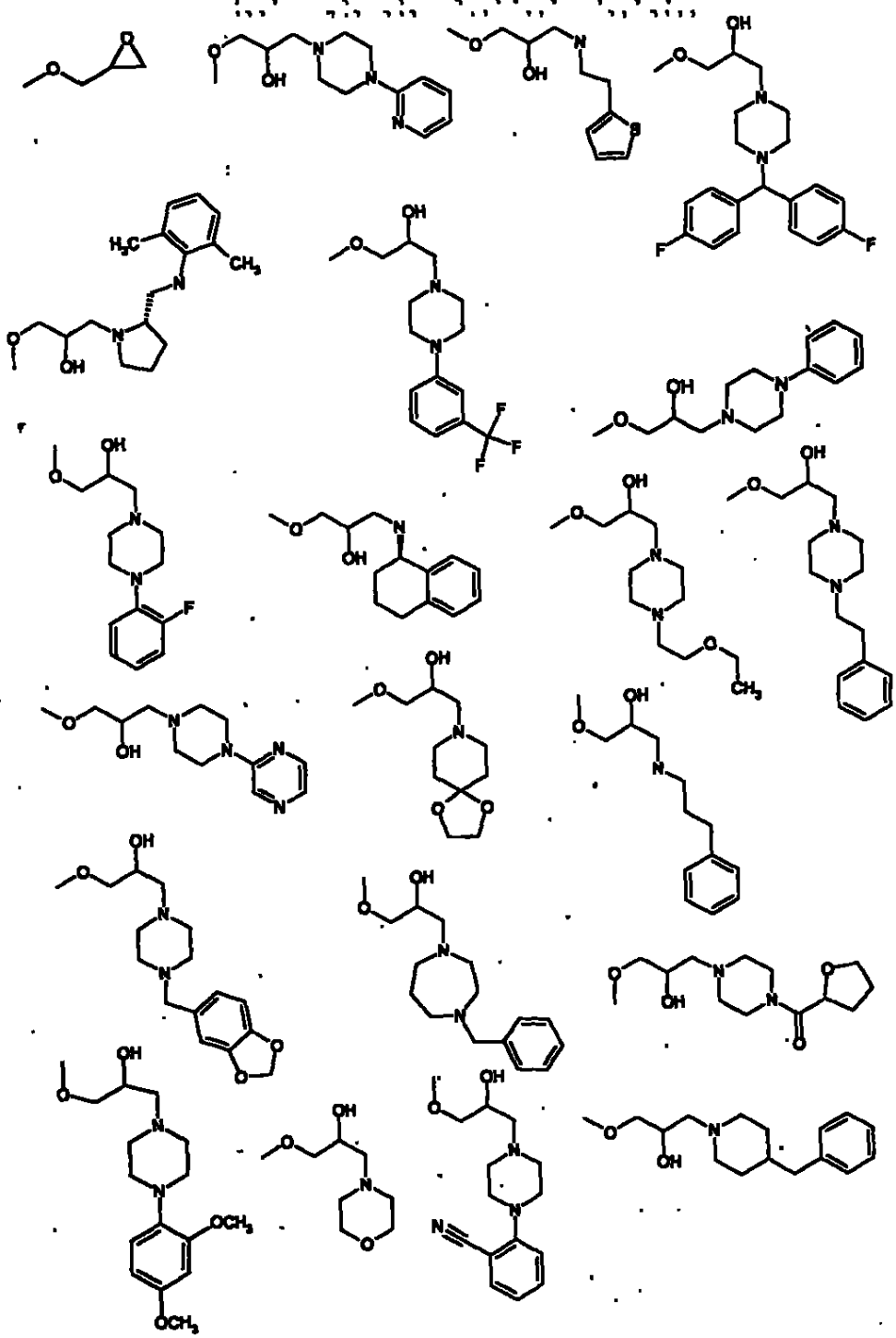


A und B bilden,
jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy,
C₁-C₈-Alkoxy oder für die Gruppe -S-CH₃,
-SO₂-C₂H₄-OH, -CO-CH₃, -S-CHF₂,
-S-(CH₂)_nCH(OH)CH₂N-R³R⁴, -CH₂PO(OC₂H₅)₂, -S-CF₃,
-SO-CH₃, -SO₂CF₃, -SO₂-(CH₂)_n-N-R³R⁴, -SO₂-NR³R⁴,
-SO₂R⁷, -CH(OH)-CH₃, -COOH, -CH((CH₂)_nR⁵)₂, -(CH₂)_nR⁵,
-COO-C₁-C₈-Alkyl, -CONR³R⁴ oder

15

8.11.14

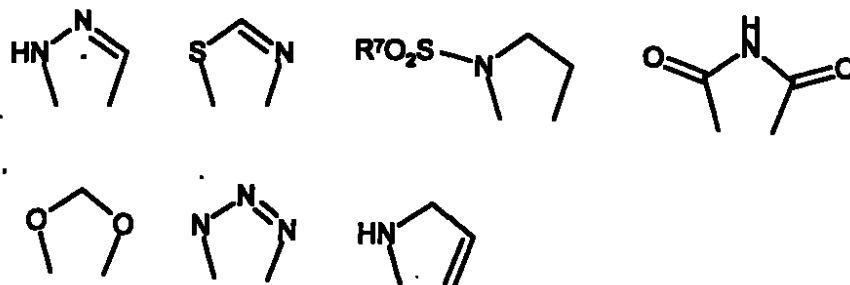
458



stehen, oder

5

A und B gemeinsam eine Gruppe



5

bilden können,
 R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_1 - C_6 -Alkyl, Dihydroxy- C_1 - C_6 -Alkyl oder für die Gruppe $-(CH_2)_nNR^3R^4$, $-CNHNH_2$, $-NR^3R^4$ oder

10



stehen,

R^5 für Hydroxy, Benzoyl, C_1 - C_6 -Alkylthio oder C_1 - C_6 -Alkoxy steht,

15

R^6 für die Gruppe

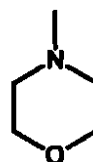


oder

steht,

20

R^7 für Phenyl, C_1 - C_6 -Alkyl, $-(CH_2)_nOH$, $-NHR^4$ oder die Gruppe



steht und

n für 0 – 6 stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren,

Diastereoisomeren, Enantiomeren und Salzen.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren im wesentlichen Zyklin-abhängige Kinasen, worauf auch deren Wirkung zum Beispiel gegen Krebs, wie solide Tumoren und Leukämie, Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis, Alopezie, und Multiple Sklerose, Chemotherapeutika-induzierte Alopezie und

10

Mukositis, kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, infektiöse Erkrankungen, wie z. B. durch unizelluläre Parasiten, wie Trypanosoma, Toxoplasma oder Plasmodium, oder durch Pilze hervorgerufen, nephrologische Erkrankungen, wie z. B. Glomerulonephritis, chronische neurodegenerative Erkrankungen, wie Huntington's Erkrankung, amyotrophe

15

Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, akute neurodegenerative Erkrankungen, wie Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, virale Infektionen, wie z. B. Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C, und HIV Erkrankungen basiert.

20

Der eukaryote Zellteilungszyklus stellt die Duplikation des Genoms und seine Verteilung auf die Tochterzellen sicher, indem er eine koordinierte und regulierte Abfolge von Ereignissen durchläuft. Der Zellzyklus wird in vier aufeinanderfolgende Phasen eingeteilt: die G1 Phase repräsentiert die Zeit vor der DNA-Replikation, in der die Zelle wächst und für externe Stimuli empfänglich ist. In der S Phase repliziert die Zelle ihre DNA, und in der G2 Phase bereitet sie sich auf den Eintritt in die Mitose vor. In der Mitose (M Phase) wird die replizierte DNA getrennt und die Zellteilung vollzogen.

25

30

Die Zyklin-abhängigen Kinasen (CDKs), eine Familie von Serin/Threonin-Kinasen, deren Mitglieder die Bindung eines Zyklins (Cyc) als regulatorische Untereinheit zu ihrer Aktivierung benötigen, treiben die Zelle durch den Zellzyklus. Unterschiedliche CDK/Cyc Paare sind in den verschiedenen Phasen

461

des Zellzyklus aktiv. Für die grundlegende Funktion des Zellzyklus bedeutende CDK/Cyc Paare sind beispielsweise CDK4(6)/CycD, CDK2/CycE, CDK2/CycA, CDK1/CycA und CDK1/CycB. Einige Mitglieder der CDK-Enzymfamilie haben eine regulatorische Funktion indem sie die Aktivität der vorgenannten Zellzyklus-CDKs beeinflussen, während anderen Mitgliedern der CDK-Enzymfamilie noch keine bestimmte Funktion zugeordnet werden konnte. Eine von diesen, CDK5, zeichnet sich dadurch aus, daß sie eine atypische, von den Zyklinen abweichende, regulatorische Untereinheit besitzt (p35), und ihre Aktivität im Gehirn am höchsten ist.

10

Der Eintritt in den Zellzyklus und das Durchlaufen des "Restriction Points", der die Unabhängigkeit einer Zelle von weiteren Wachstumssignalen für den Abschluß der begonnenen Zellteilung markiert, werden durch die Aktivität der CDK4(6)/CycD und CDK2/CycE Komplexe kontrolliert. Das wesentliche Substrat dieser CDK-Komplexe ist das Retinoblastoma-Protein (Rb), das Produkt des Retinoblastoma Tumorsuppressor Gens. Rb ist ein transkriptionelles Ko-Repressor Protein. Neben anderen noch weitgehend unverstandenen Mechanismen, bindet und inaktiviert Rb Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ, und bildet transkriptionelle Repressorkomplexe mit Histon-Deacetylasen (HDAC) (Zhang H.S. *et al.* (2000). Exit from G1 and S phase of the cell cycle is regulated by repressor complexes containing HDAC-Rb-hSWI/SNF and Rb-hSWI/SNF. *Cell* 101, 79-89). Durch die Phosphorylierung des Rb durch CDKs werden gebundene E2F Transkriptionsfaktoren freigesetzt und führen zu transkriptioneller Aktivierung von Genen, deren Produkte für die DNA Synthese und die Progression durch die S-Phase benötigt werden. Zusätzlich bewirkt die Rb-Phosphorylierung die Auflösung der Rb-HDAC Komplexe, wodurch weitere Gene aktiviert werden. Die Phosphorylierung von Rb durch CDK's ist mit dem Überschreiten des "Restriction Points" gleichzusetzen. Für die Progression durch die S-Phase und deren Abschluß ist die Aktivität der CDK2/CycE und CDK2/CycA Komplexe notwendig, z. B. wird die Aktivität der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ mittels Phosphorylierung durch CDK2/CycA abgeschaltet sobald die Zellen in die S-Phase eingetreten sind.

15

20

25

30

Nach vollständiger Replikation der DNA steuert die CDK1 im Komplex mit CycA oder CycB den Eintritt und das Durchlaufen der Phasen G2 und M (Abb. 1).

Entsprechend der außerordentlichen Bedeutung des Zellteilungszyklus ist das Durchlaufen des Zyklus streng reguliert und kontrolliert. Die Enzyme, die für die Progression durch den Zyklus notwendig sind, müssen zu dem richtigen Zeitpunkt aktiviert werden, und auch wieder abgeschaltet werden sobald die entsprechende Phase durchlaufen ist. Entsprechende Kontrollpunkte ("Checkpoints") arretieren die Progression durch den Zellzyklus falls DNA-Schäden detektiert werden, oder die DNA-Replikation, oder der Aufbau des Spindelapparates noch nicht beendet ist.

Die Aktivität der CDKs wird durch verschiedene Mechanismen, wie Synthese und Degradation der Zyklone, Komplexierung der CDKs mit den entsprechenden Zyklonen, Phosphorylierung und Dephosphorylierung regulatorischer Threonin- und Tyrosin-Reste, und die Bindung natürlicher inhibitorischer Proteine, direkt kontrolliert. Während die Proteinmenge der CDKs in einer proliferierenden Zelle relativ konstant ist, oszilliert die Menge der einzelnen Zyklone mit dem Durchlaufen des Zyklus. So wird zum Beispiel die Expression von CycD während der frühen G1 Phase durch Wachstumsfaktoren stimuliert, und die Expression von CycE wird nach Überschreiten des "Restriction Points" durch die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ induziert. Die Zyklone selbst werden durch Ubiquitin-vermittelte Proteolyse abgebaut. Aktivierende und inaktivierende Phosphorylierungen regulieren die Aktivität der CDK's, zum Beispiel phosphorylieren CDK-aktivierende Kinasen (CAKs) Thr160/161 der CDK1, wohingegen die Familie der Wee1/Myt1 Kinasen CDK1 durch Phosphorylierung von Thr14 und Tyr15 inaktivieren. Diese inaktivierenden Phosphorylierungen können durch cdc25 Phosphatasen wieder aufgehoben werden. Sehr bedeutsam ist die Regulation der Aktivität der CDK/Cyc-Komplexe durch zwei Familien natürlicher CDK Inhibitorproteine (CKIs), den Proteinprodukten der p21 Genfamilie (p21, p27, p57) und der p16 Genfamilie (p15, p16, p18, p19). Mitglieder der p21 Familie binden an Zyklin-Komplexe der CDKs 1,2,4,6, inhibieren aber nur Komplexe die CDK1 oder CDK2 enthalten.

Mitglieder der p16 Familie sind spezifische Inhibitoren der CDK4- und CDK6-Komplexe.

Oberhalb dieser komplexen direkten Regulation der Aktivität der CDKs liegt die Ebene der Kontrollpunkt-Regulation. Kontrollpunkte erlauben der Zelle das geordnete Ablaufen der einzelnen Phasen während des Zellzykluses zu verfolgen. Die wichtigsten Kontrollpunkte liegen am Übergang von G1 nach S und von G2 nach M. Der G1-Kontrollpunkt stellt sicher, daß die Zelle keine DNA-Synthese beginnt falls sie nicht entsprechend ernährt ist, mit anderen Zellen oder dem Substrat korrekt interagiert, und ihre DNA intakt ist. Der G2/M Kontrollpunkt stellt die vollständige Replikation der DNA und den Aufbau der mitotischen Spindel sicher, bevor die Zelle in die Mitose eintritt. Der G1 Kontrollpunkt wird von dem Genprodukt des p53 Tumorsuppressorgens aktiviert. p53 wird nach Detektion von Veränderungen im Metabolismus oder der genomischen Integrität der Zelle aktiviert und kann entweder einen Stopp der Zellzyklusprogression oder Apoptose auslösen. Dabei spielt die transkriptionelle Aktivierung der Expression des CDK Inhibitorproteins p21 durch p53 eine entscheidende Rolle. Ein zweiter Zweig des G1 Kontrollpunktes umfaßt die Aktivierung der ATM und Chk1 Kinasen nach DNA-Schädigung durch UV-Licht oder ionisierende Strahlung und schließlich die Phosphorylierung und den nachfolgenden proteolytischen Abbau der cdc25A Phosphatase (Mailand N. et al. (2000). Rapid destruction of human cdc25A in response to DNA damage. *Science* 288, 1425-1429). Daraus resultiert eine Arretierung des Zellzykluses, da die inhibitorische Phosphorylierung der CDKs nicht entfernt wird. Nach Aktivierung des G2/M Kontrollpunktes durch Schädigung der DNA sind beide Mechanismen in ähnlicher Weise daran beteiligt, die Progression durch den Zellzyklus zu stoppen.

Der Verlust der Regulation des Zellzyklusses und der Verlust der Funktion der Kontrollpunkte sind Charakteristika von Tumorzellen. Der CDK-Rb-Signalweg ist in über 90% humaner Tumorzellen von Mutationen betroffen. Diese Mutationen, die schließlich zur inaktivierenden Phosphorylierung des RB führen, schließen die Überexpression von D- und E-Zyklinen durch Genamplifikation oder

chromosomale Translokationen, inaktivierende Mutationen oder Deletionen von CDK-Inhibitoren des p16-Typs, sowie erhöhten (p27) oder verminderten (CycD) Proteinabbau ein. Die zweite Gruppe von Genen, die durch Mutationen in Tumorzellen getroffen sind, kodiert für Komponenten der Kontrollpunkte. So ist p53, das essentiell für die G1 und G2/M Kontrollpunkte ist, das am häufigsten mutierte Gen in humanen Tumoren (ca. 50%). In Tumorzellen, die p53 ohne Mutation exprimieren, wird es häufig aufgrund einer stark erhöhten Proteindegradation inaktiviert. In ähnlicher Weise sind die Gene anderer für die Funktion der Kontrollpunkte notwendiger Proteine von Mutationen betroffen, zum Beispiel ATM (inaktivierende Mutationen) oder cdc25 Phosphatasen (Überexpression).

Überzeugende experimentelle Daten deuten darauf hin, daß CDK2/Cyc-Komplexe eine entscheidende Position während der Zellzyklusprogression einnehmen: (1) Sowohl dominant-negative Formen der CDK2, wie die transkriptionelle Repression der CDK2 Expression durch anti-sense Oligonukleotide bewirken einen Stopp der Zellzyklusprogression. (2) Die Inaktivierung des CycA Gens in Mäusen ist letal. (3) Die Störung der Funktion des CDK2/CycA Komplexes in Zellen mittels zell-permeabler Peptide führte zur Tumorzell-selektiven Apoptose (Chen Y.N.P. *et al.* (1999). Selective killing of transformed cells by cyclin/cyclin-dependent kinase 2 antagonists. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 4325-4329).

Veränderungen der Zellzykluskontrolle spielen nicht nur bei Krebserkrankungen ein Rolle. Der Zellzyklus wird durch eine Reihe von Viren, sowohl durch transformierende, wie durch nicht-transformierende, aktiviert um die Vermehrung der Viren in der Wirtszelle zu ermöglichen. Der fälschliche Eintritt in den Zellzyklus von normalerweise post-mitotischen Zellen wird mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Die Mechanismen der Zellzyklusregulation, ihrer Veränderungen in Krankheiten und eine Vielzahl von Ansätzen zur Entwicklung von Inhibitoren der Zellzyklusprogression und speziell der CDKs wurden bereits in mehreren Publikationen ausführlich zusammenfassend beschrieben (Sielecki T.M. *et al.*

(2000). Cyclin-dependent kinase inhibitors: useful targets in cell cycle regulation. *J. Med. Chem.* 43, 1-18; Fry D.W. & Garrett M.D. (2000). Inhibitors of cyclin-dependent kinases as therapeutic agents for the treatment of cancer. *Curr. Opin. Oncol. Endo. Metab. Invest. Drugs* 2, 40-59; Rosiania G.R. & Chang Y.T. (2000). Targeting hyperproliferative disorders with cyclin dependent kinase inhibitors. *Exp. Opin. Ther. Patents* 10, 215-230; Meijer L. *et al.* (1999). Properties and potential applications of chemical inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Pharmacol. Ther.* 82, 279-284; Senderowicz A.M. & Sausville E.A. (2000). Preclinical and clinical development of cyclin-dependent kinase modulators. *J. Natl. Cancer Inst.* 92, 376-387).

Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren; Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer. Diese pharmazeutischen Präparate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposomen oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigelegt ist.

Die enteralen, parenteralen und oralen Applikationen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

10

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende

15 Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären

20 Erkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen, wobei unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen,

25 Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung,

30 unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C, und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur Behandlung der oben aufgeführten Erkrankungen, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I enthalten, sowie Arzneimittel mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind unter anderem hervorragende Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinasen, wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9, sowie der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 β).

10

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar. Es ist ebenfalls möglich, alle hier beschriebenen Umsetzungen in Parallel-Reaktoren oder mittels kombinatorischer

15

Arbeitstechniken durchzuführen.

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

20

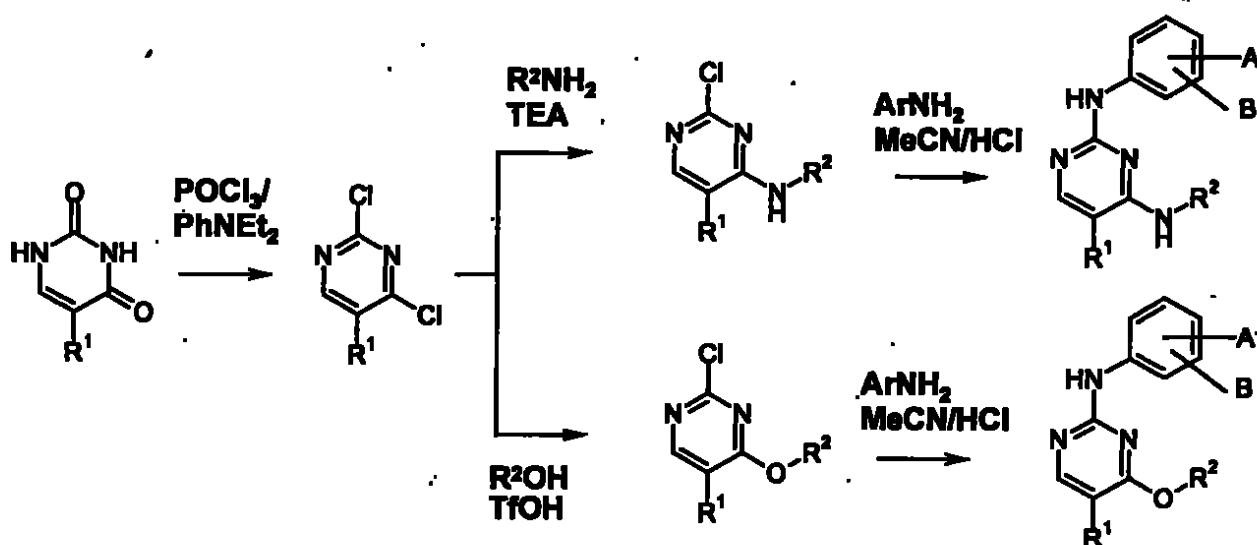
Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

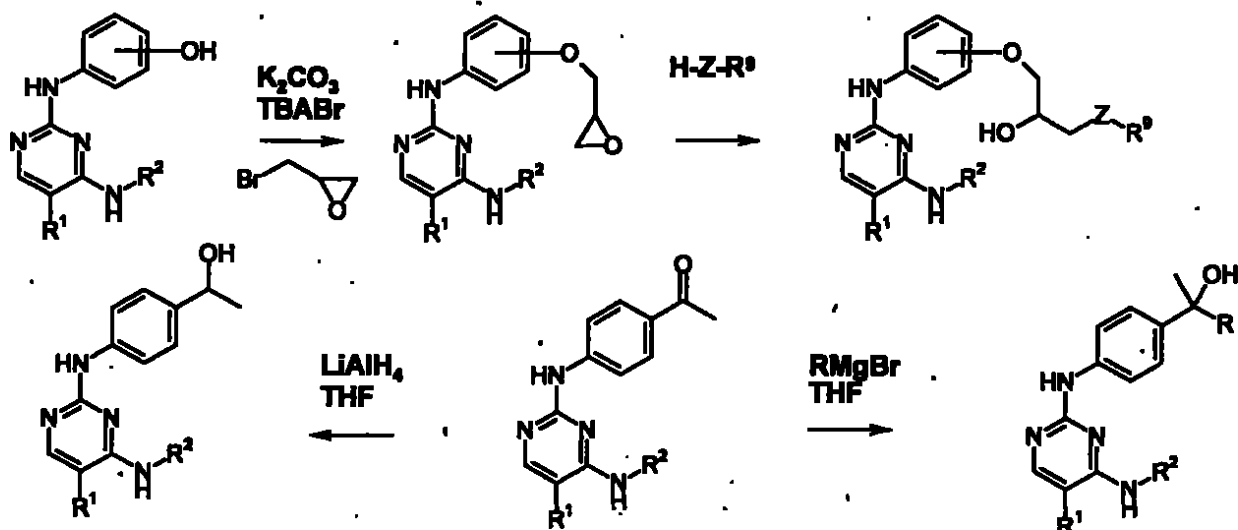
- Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach folgenden allgemeinen Verfahrensschemata herstellen:

10 Schema 1:



Schema 2:



15

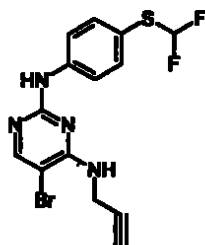
Z = O oder NH

Beispiel 1

Herstellung von 5-Brom-N2-(4-difluormethylthiophenyl)-N4-2-propynyl-2,4-pyrimidindiamin (erfolgt nach Verfahrensschema 1) (Verbindung 23).

245 mg (1 mmol) 2-Chlor-4-2-propynylaminopyrimidin werden in 2 ml Acetonitril gelöst und eine Suspension von 4-(Difluormethylthio)-anilinhydrochlorid [hergestellt aus 352 mg (2 mmol) 4-(Difluormethylthio)-Anilin, 1 ml Acetonitril and 0,5 ml wässrige HCl (4M in Dioxan)] wird bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Nacht unter N₂-Atmosphäre am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wird das Gemisch filtriert, die verbleibende feste Phase wird mit H₂O gewaschen und getrocknet. Eine Ausbeute von 328 mg (85%) des Produktes ist zu erwarten.

15



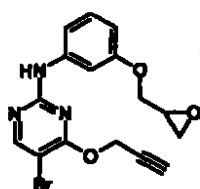
6H	8.25 (s,1H)	Ausbeute:
2C	7.86 (d,2H)	85%
H	7.51 (d,2H)	
	7.38'	
	(t,56.8Hz,1H)	Schmelzpunkt:
		>235°C
4C	4.18 (m,2H)	
H	3.16 (sb,1H)	
	10.24 (sb,1H)	
NH	8.17 (sb,1H)	

Beispiel 2

- 5 Herstellung von 5-Brom-N-(3-(oxiranylmethoxy)phenyl)-2-(2-propynyloxy)-2-pyrimidinamin (Verbindung 51) und erfolgt nach Verfahrensschema 2.

1,55 g (4.9 mmol) der Verbindung 20 werden in 5,5 ml Epibromhydrin gelöst, 1,38 g K_2CO_3 und 65 mg Tetrabutylammoniumbromid werden dazu gegeben.

- 10 Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoffatmosphäre bei 100°C 1 Stunde gerührt. Nach Zugabe von Ethylacetat wird das resultierende Präzipitat gesammelt und vom Ethanol umkristallisiert. Die Produktausbeute beträgt 1,15 g (62%) als weißes Pulver.



6H 8.45 (s, 1H)

2CH 7.47 (s, 1H)

7.32 (d, 1H)

7.20 (t, 1H)

6.40 (d, 1H)

4.32 (dd, 1H)

3.82 (dd, 1H)

3.3-3.4(m, 1H)

2.87 (t, 1H)

2.72 (dd, 1H)

4CH 5.13 (d, 2H)

3.67 (t, 1H)

NH 9.84 (sb, 1H)

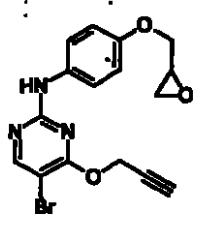
Ausbeute: 62%

Schmelzpunkt: 173°C

Die Substanz 40 wird analog zu Beispiel 2 hergestellt

470 471

8 11 27 00



6-H 8.38 (s,1H)
2CH 7.60 (d,1H)
6.91 (d,1H)
4.28 (dd,1H)
3.79 (dd,1H)
3.31 (m,1H)
2.84 (dd,1H)
2.70 (dd,1H)

Chromatographie:
H/EA 1:3 0.5%TEA

Ausbeute: 38%

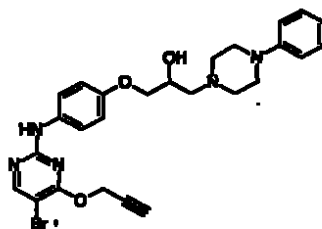
Schmelzpunkt: 140-141°C

4CH 5.07 (d,12H)
3.65 (t,1H)
NH 9.65 (sb,1H)
OH

Beispiel 3

Herstellung 1-(4-((5-Brom-4-(2-propynyloxy)-pyrimidin-2-yl)-amino)phenoxy)-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-2-propanol (Verbindung 41).

- Zu einer Lösung von 19 mg (0.05 mM) der Substanz 51 in N,N'-Dimethylpropylharnstoff (DMPU) werden 0.2 ml einer 0.5 M 4-Phenylpiperazin-Lösung in DMPU gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 18 Stunden bei einer Temperatur von 80°C gehalten. Nach dem Abkühlen werden 3,5 ml tertiärer Butylmethylether hinzugegeben und die organische Phase wird 5 mal mit 1,5 ml H₂O extrahiert und anschließend im Vakuum evaporiert. Der verbleibende Rest wird an 1,7g (15µM) Lichrosphere Si60 (Gradient: Dichloromethan / Hexan 1:1 zu DCM und dann Dichloromethan / Methanol 99:1 bis 93:7) chromatographiert. Eine Produktausbeute von 17 mg (64%) wird erreicht.



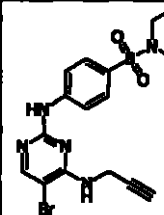
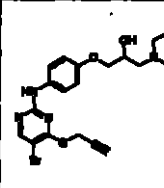
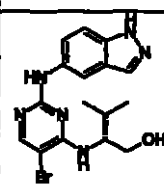
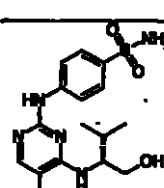
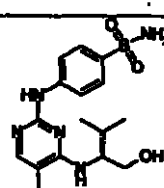
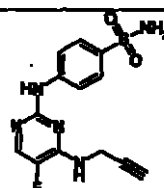
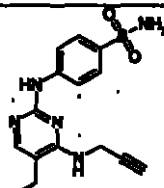
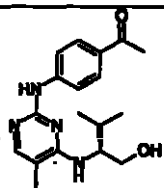
In analoger Verfahrensweise werden auch die folgenden Verbindungen hergestellt:

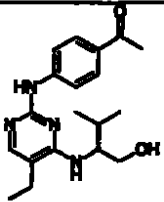
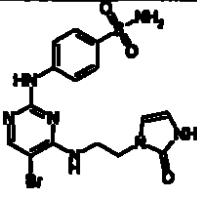
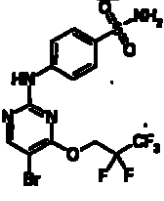
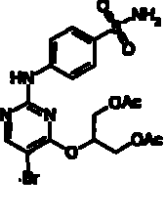
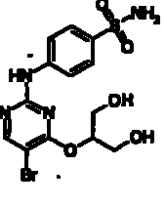
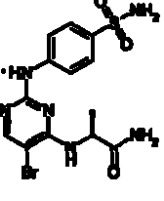
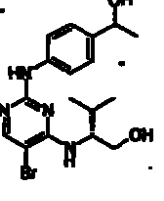
Nr.	Struktur	Nr.	Struktur	Nr.	Struktur
96		97		98	
99		100		101	
102		103		104	
105		106		107	
108		109		110	
111		112		113	

Nr.	Struktur	Nr.	Struktur	Nr.	Struktur
114		115		116	
117		118		119	

Folgende Verbindungen wurden in analoger Verfahrensweise zu den beschriebenen Beispielen hergestellt.

Nr	Struktur	Name
28		5-Brom-N2-(4-(2-Diethylaminoethylsulfonyl)phenyl)-N4-2-propynyl-2,4-pyrimidindiamin
30		1-(4-[5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]amino-phenylthio)-3-(diethylamino)-2-propanol
32		5-Brom-N2-(3-phenylsulfonylphenyl)-N4-2-propynyl-2,4-pyrimidindiamin

Nr	Struktur	Name
33		N-[4-[[5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonyl]morpholin
41		1-(4-((5-Brom-4-(2-propynyloxy)-pyrimidin-2-yl)-amino)phenoxy)-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-2-propanol
57		N-[5-Brom-4-((2R)-1-hydroxy-4-methyl-2-butylamino)-2-pyrimidinyl]-indazol-5-amin
58		4-[[5-Fluor-4-((2R)-1-hydroxy-3-methyl-2-butylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid
59		4-[[5-Iod-4-((2R)-1-hydroxy-3-methyl-2-butylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid
62		4-[[5-Fluor-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid
65		4-[[5-Ethyl-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid
66		1-[4-[[5-Iod-4-((2R)-1-hydroxy-3-methyl-2-butylamino)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-ethanon

Nr	Struktur	Name
68		1-[4-[(5-Ethyl-4-((2R)-1-hydroxy-3-methyl-2-butylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanon
72		4-[[5-Brom-4-(2-(2-oxo-imidazolin-1-yl)ethylamin)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid
73		4-[[5-Brom-4-(2,2,3,3,3-pentafluorpropyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid
75		4-[[5-Brom-4-(1,3-bisacetoxy-2-propyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid
76		4-[[5-Brom-4-(1,3-dihydroxy-2-propyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid
79		N-[(5-Brom-2-(4-sulfamoylphenyl)amino-pyrimidin-4-yl)-L-alanineamid
83		1-[4-[(5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanol

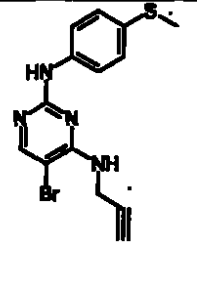
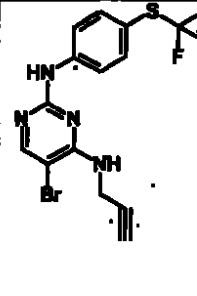
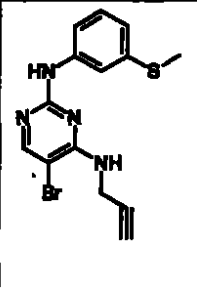
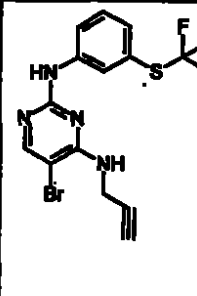
Folgende Verbindungen wurden analog zu den beschriebenen

Syntheseverfahren gemäß Schema 1 oder 2 hergestellt:

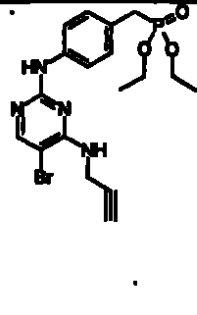
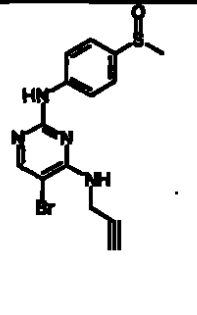
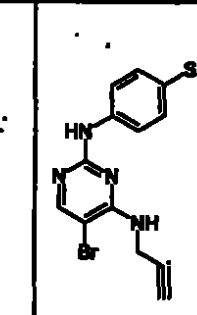
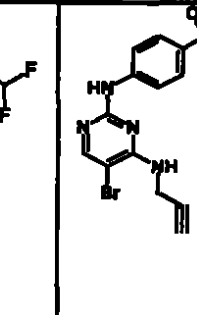
Alle NMR-Spektren werden in angegebenem Lösungsmittel gemessen oder in DMSO.

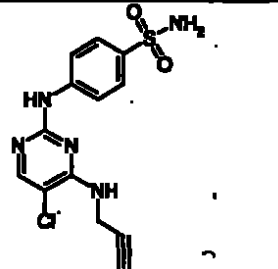
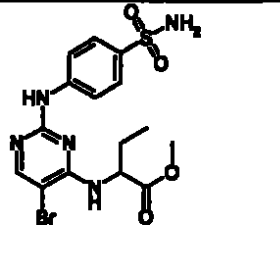
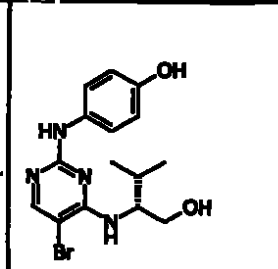
5

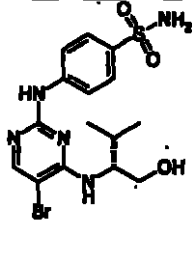
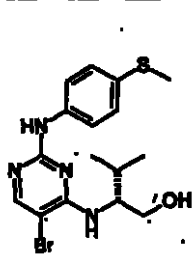
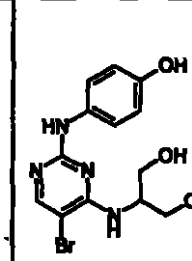
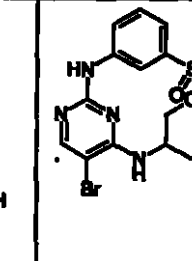
Bsp.-Nr.	37	38	39	5
6-H	8.34 (s, 1H)	8.39 (s, 1H)	8.30 (s, 1H)	8.00 (s, 1H)
2CH	12.88 (sb, 1H)	9.28 (s, 1H)	7.74 (s, 1H)	7.52 (d, 2H)
	8.07 (s, 1H)	8.79 (s, 1H)	7.44 (d, 1H)	6.65 (d, 2H)
	7.93 (s, 1H)	7.70 (d, 1H)	7.22 (d, 1H)	
	7.41 (d, 1H)	8.04 (d, 1H)	3.98 (t, 2H)	
	7.56		3.13 (t, 2H)	
4CH	(dd, 1H)	4.19 (d, 2H)	2.99 (s, 3H)	4.09 (d, 2H)
		3.22 (sb, 1H)	4.16 (d, 2H)	3.09 (s, 1H)
NH	4.15 (dd, 2H)	10.43 (sb, 1H)	3.28 (sb, 1H)	9.00 (s, 1H)
	3.18 (t, 1H)	8.45 (sb, 1H)	10.6 (1H)	8.96 (s, 1H)
	9.30 (sb, 1H)		8.75 (1H)	7.31 (t, 1H)
	7.39 (tb, 1H)			
Chromatographie	EA + 0.5% TEA	-	Kristallisiert MeOH	-
Ausbeute	10%	36%	73%	20%
Schmp.	231°C	>235°C	237°C	157°C

				
Beispiel Nr.	16	24	26	35
6-H	8.80 (s,1H)	8.30 (s,1H)	8.18 (s,1H)	8.14 (s,1H)
2CH	7.67 (d,2H)	7.94 (d,2H)	7.67 (s,1H)	8.28 (s,1H)
	7.27 (d,2H)	7.63 (d,2H)	7.54 (d,1H)	7.98 (d,1H)
	2.47 (s,3H)		7.24 (t,1H)	7.41 (t,1H)
4CH	4.17 (dd,2H)	4.17 (dd,2H)	6.92 (d,1H)	7.25 (d,1H)
	3.75 (t,1H)	3.18 (t,1H)	4.20 (dd,2H)	4.14 (dd,2H)
NH	10.55	10.45	3.12 (sb,1H)	3.04 (sb,1H)
	(sb,1H)	(sb,1H)	9.78 (sb,1H)	9.58 (sb,1H)
	8.68 (sb,1H)	8.22 (sb,1H)	7.95 (sb,1H)	7.46 (sb,1H)
Chrom.	-	-	-	-
Aus- beute	94%	86%	73%	69%
Schmp.	232-234°C	160°C	194°C	143°C

Beispiel Nr.	27	36	34	21
6-H	8.18 (s,1H)	8.26 (s,1H)	8.25 (s,1H)	8.17 (s,1H)
2CH	8.73 (s,1H)	8.12 (s,1H)	8.16 (s,1H)	8.74 (s,1H)
	7.62 (d,1H)	7.35-	7.43 (d,1H)	7.43 (d,1H)
	7.72 (t,1H)	7.55(m,3H)	7.52 (t,1H)	7.52 (t,1H)
	8.31 (d,1H)	8.06 (d,1H)	8.01 (d,1H)	8.08 (d,1H)
			2.78 (m,2H)	3.43 (t,2H)
			1.35 (mc,2H)	3.70 (t,2H)
			1.24 (mc,2H)	
			0.80 (t,3H)	
4CH	4.18 (dd,2H)		4.21 (d,2H)	4.20 (dd,2H)
	3.06 (t,1H)	4.21 (d,2H)	3.09 (sb,1H)	3.08 (t,1H)
NH	10.02 (s,1H)	3.09 (sb,1H)	10.3 (sb,1H)	9.79 (s,1H)
	7.49 (sb,1H)	9.68 (sb,1H)	8.13 (sb,1H)	7.55 (tb,1H)
OH		7.30 (sb,2H)		4.90 (sb,1H)
Chrom.	-	krist.EtOH	-	-
Aus-beute	69%	64%	87%	59%
Schmp.	144°C	219°C	220°C	192.5-193.5°C

				
Beispiel Nr.	31	25	23	11
6-H 2CH	8.25 (s,1H) 7.65 (d,2H) 7.24 (d,2H) 3.19 (d,21.3Hz,2 H)	8.14 (s,1H) 8.01 (d,2H) 7.56 (d,2H) 2.70 (s,3H)	8.25 (s,1H) 7.86 (d,2H) 7.51 (d,2H) 7.38 (t,56.8Hz,1H)	8.29 (s,1H) 7.95 (d,2H) 7.78 (d,2H)
4CH NH	3.95 (mc,4H) 1.20 (t,6H) 4.17 (sb,2H) 3.15 (sb,1H) 10.19 (sb,1H) 8.34(sb,1H)	4.15 (dd,2H) 3.14 (t,1H) 9.69 (sb,1H) 7.55 (tb,1H)	4.18 (m,2H) 3.16 (sb,1H) 10.24 (sb,1H) 8.17 (sb,1H)	4.19 (d,2H) 3.18 (sb,1H) 10.40 (sb,1H) 8.24 (sb,1H) 7.15 (sb,2H)
Chrom. Aus- beute	EA krist. H/DIPE 23%	DCM/MeOH 95:5 25%	- 85%	krist. DIPE/EtOH 17%
Schmp.	198°C	217-218°C	>235°C	>235°C

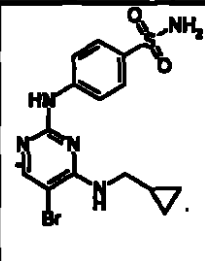
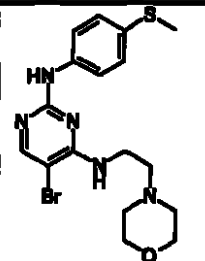
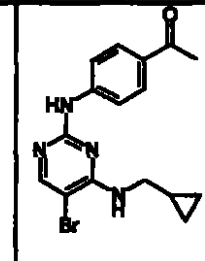
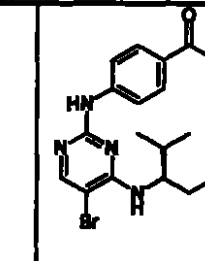
			
Beispiel Nr.	44	45	4
6-H 2CH	8.34 (s,1H) 7.93 (d,2H) 7.79 (d,2H)	8.34 (s,1H) 7.74 (mc,4H)	8.23 n(sb,1H) 7.39 (d,2H) 6.79 (d,2H)
4CH	4.20 (sb,2H) 3.31 (sb,1H)	4.55 (q,1H) 1.98 (dq,2H) 0.94 (t,3H) 3.61 (s,3H)	3.52-3.71 (2H) 3.97 (mc,1H) 1.96 (mc,1H) 0.91 (d,3H)
NH	11.03 (sb,1H) 9.04 (sb,1H) 7.34 (sb,2H)	10.60 (s,1H) 7.97 (d,1H) 7.31 (db,2H)	0.85 (d,3H) 10.35 (sb,1H) 7.76 (sb,1H)
Chrom. Aus- beute	krist. EtOH 27%	krist. EtOH 48%	- 52%
Schmp.	252°C	235°C	242-243°C

				
Beispiel Nr.	10	15	3	19
6-H 2H	8.27 (s,1H) 7.80 (mc,4H)	8.17 (s,1H) 7.60 (d,2H) 7.24 (d,2H) 2.44 (s,3H)	7.97 (s,1H) 7.44 (d,2H) 6.67 (d,2H)	8.20-8.35 (2H) 7.90 (sb,1H) 7.50-7.64 (2H) 3.46 (t,2H) 3.70 (t,2H)
4H	3.66 (mc,2H) n.obs. 2.04 (mc,1H)	3.5-3.7 (2H) 40.1 (mc,1H) 1.98 (mc,1H) 0.94 (d,3H) 0.90 (d,3H) 9.95 (sb,1H)	3.50-3.65 (4H) 4.12 (mc,1H)	3-56-3.68 (4H) 4.28 (mc,1H)
NH OH	0.97 (d,3H) 0.94 (d,3H) 10.40 (sb,1H) 7.18 (sb,2H) n. obs.	6.96 (sb,1H) ca.4, sehr breit	8.98 (sb,1H) 5.97 (db,1H) 8.90 (sb,1H) 4.80 (tb,2H)	NH and OH sind sehr breit
Chrom.	-	-	-	Kristallisiert Wasser
Aus- beute	43%	27%	76%	52%
Schmp.	252-253°C	192-193°C	257-258°C	209-210°C

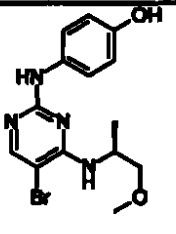
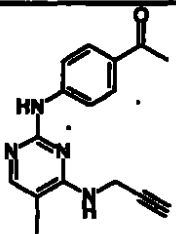
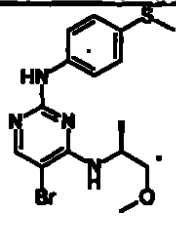
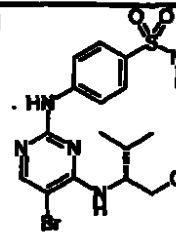
Beispiel Nr.	9	14	55	50
6-H 2H	8.30 (s,1H) 7.82 (mc,4H)	8.30 (s,1H) 7.55 (d,2H) 7.30 (d,2H) 2.48 (s,3H)	8.11 (s,1H) 7.87 (s,4H) 2.50 (s)	8.17 (s,1H) 7.95 (d,2H) 7.86 (d,2H) 2.50 (s)
4H	3.63 (mc,4H)	3.54-3.68 (4H) 4.24 (mc,1H)	4.19 (mc,1H) 3.61 (mc,4H)	4.17 (dd,2H) 3.13 (t,1H)
NH OH	4.24 (mc,1H) 10.59 (b,1H) 7.2 (sb) 6.1 (sb)	10.63 (sb,1H) 7.60 (sb,1H) 4.4 (b)	9.73 (s,1H) 6.20 (s,1H) 4.88 (t,2H)	9.81 (s,1H) 7.58 (t,1H)
Chrom. Aus- beute	Kristallisiert MeOH 24%	91%	Kristallisiert MeOH/DIPE 27%	- 56%
Schmp.	247-248°C	233-234°C	228-229°C	241°C

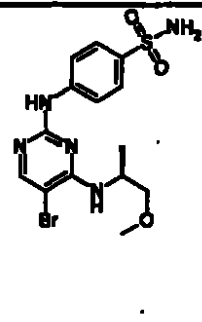
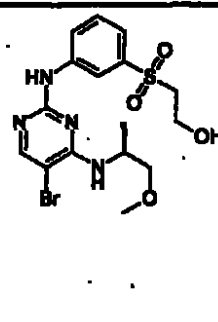
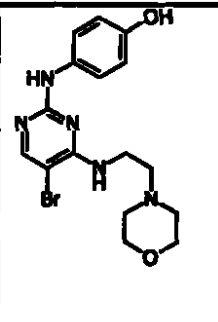
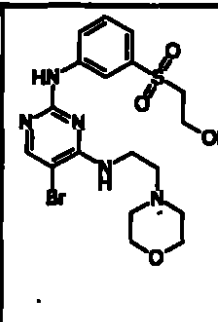
11-13-83

484

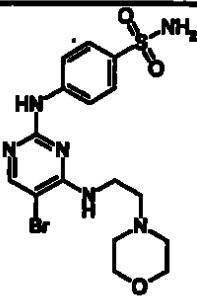
				
Beispiel Nr.	46	13	52	53
6-H 2H	8.07s, 1H) 7.91 (d, 2H) 7.69 (d, 2H)	8.00 (s, 1H) 7.68 (d, 2H) 7.18 (d, 2H)	8.09 (s, 1H) 7.88 (s, 4H)	8.11 (s, 1H) 7.86 (s, 4H) not obs.
4H	3.30 (t, 2H) n.obs. (mc, 1 H) 0.45 (mc, 2H)	2.44 (s, 3H) 3.54 (q, 2H) 2.53 (t, 2H) 2.40-2.45 (4H) 3.58 (t, 4H)	3.32 (t, 2H) 1.20 (mc, 1H) 0.44 (mc, 2H) 0.30 (mc, 2H)	3.62 (mc, 2H) 4.06 (mc, 1H) 2.02 (mc, 1H) 0.97 (d, 3H)
NH	0.30		9.70 (s, 1H)	9.70 (s, 1H)
OH	(mc, 2H) 9.94 (s, 1H) 7.21 (t, 1H) 7.18 (s, 2H)	9.20 (sb, 1H) 6.81 (tb, 1H)	7.21 (t, 1H)	6.24 (d, 1H) 4.80 (sb, 1H)
Chrom. Aus- beute	H/EA 1:2 20%	- 28%	- 53%	H/EA 1:2 9%
Schmp:	256°C	185-186°C	183°C	170°C

~~485~~ 485

				
Beispiel Nr.	1	54	12	60
6-H	7.96 (s,1H)	8.22 (s,1H)	8.03 (s,1H)	8.10 (s,1H)
2H	7.43 (d,2H)	7.93 (d,2H)	7.68 (d,2H)	7.92 (d,2H)
	6.67 (d,2H)	7.85 (d,2H)	7.19 (d,2H)	7.66 (d,2H)
			2.43 (s,3H)	not. obs.
				2.74 (t,2H)
4H	1.20 (d,3H)	4.26 (d,2H)	1.20 (d,3H)	3.61 (mc,2H)
	4.38	3.12 (sb,1H)	4.42 (mc,1H)	4.04 (mc,1H)
	(mc,1H)		3.37 (dd,1H)	2.01 (mc,1H)
	3.37 (dd,1H)		3.50 (dd,1H)	0.94 (d,3H)
	3.48 (dd,1H)		3.34 (s,3H)	0.91 (d,3H)
NH	3.28 (s,3H)	9.78 (s,1H)	9.26 (s,1H)	9.72 (s,1H)
	8.92 (sb,1H)			7.65 (s,1H)
	8.81 (sb,1H)			6.27 (d,1H)
OH		7.21 (t,1H)	6.42 (d,1H)	4.80 (sb,1H)
	6.20 (tb,1H)			4.70 (sb,1H)
Chrom:	Kristallisiert	Kristallisiert	Kristallisiert.	
Aus-	EA	DIPE/MeOH	EA	
beute	64%	52%	36%	
Schmp.	165.5- 166°C	210°C	91°C	150-151°C

				
Beispiel Nr.	7	17	2	18
6-H 4CH	8.32 (s,1H) 1.22 (d,3H) 4.46 (mc,1H) 3.40 (dd,1H) 3.57 (dd,1H)	8.08 (s,1H) 1.21 (d,3H) 4.53 (mc,1H) 3.41 (dd,1H) 3.51 (dd,1H)	7.95 (s,1H) 3.50 (q,2H) 2.50 (t,2H) 2.40 (t,4H) 3.59 (t,4H)	8.32 (s,1H) 3.10 (m,2H) 3.52 (m,4H) 3.77-3.97 (6H)
2CH	3.28 (s,3H) 7.80 (s,4H)	3.27 (s,3H) 8.53 (s,1H) 7.40 (d,1H) 7.50 (t,1H) 7.86 (d,1H) 3.40 (t,2H) 3.68 (t,2H)	7.45 (d,2H) 6.66 (d,2H)	8.40 (s,1H) 7.55-7.70 (2H) 7.85 (d,1H) 3.48 (m,2H)
NH	10.79	9.65 (sb,1H) 6.47 (db,1H)	8.94 (sb,1H) 8.79 (sb,1H)	3.70 (m,2H)
OH	(sb,1H) 7.84 (db,1H) 7.31 (sb,2H)	4.84 (tb,1H)	6.70 (tb,1H)	11.16 (sb,1H) 10.60 (sb,1H) 8.20 (sb,1H)
Chrom. Aus- beute	25%	10%	62%	kristall. MeOH 50%
Schmp.	247°C Zers.	201-202°C	227.5- 228.5°C	245°C Zers.

0
3
3
3
3
3

	
Beispiel Nr.	8 (D ₂ O)
6-H	8.14 (s,1H)
4CH	3.06 (sb,2H) 3.39 (t,4H) 3.71 (sb,2H) 3.85 (sb,2H)
2CH	3.94 (t,2H) 8.00 (d,2H) 7.72 (d,2H)
NH	
OH	
Chrom. Aus- beute	krist. Wasser 25%
Schmp.	>275°C

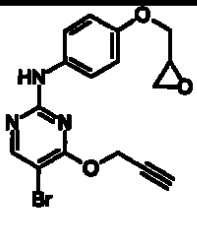
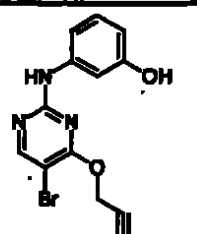
488-18 42

Beispiel Nr.	47	6	22	84
5-H	8.74 (s,1H)	8.31 (s,1H)	8.31 (s,1H)	8.47 (s,1H)
2CH	7.87 (d,2H) 7.74 (d,2H)	7.47 (d,2H) 6.71 (d,2H)	7.76 (d,2H) 7.72 (d,2H) 2.58 (s,3H)	4.48 (t,2H) 2.01 (mc,2H) 2.44 (mc,2H)
4CH	4.50 (t,2H) 2.03 (mc,2H) 2.44 (mc,2H)	5.04 (d,2H) 3.59 (t,1H)	5.05 (d,2H) 2.57 (t,1H)	7.91 (d,2H)
2NH	10.14 (s,1H) 7.21 (s,2H)	9.02 (sb,1H) 9.40 (sb,1H)	7.47 (sb,1H)	7.85 (d,2H) 2.50 (s) 10.19 (s,1H)
Chrom.	MeOH/DCM		-	-
Aus- beute	1:9 4%	66%	8%	11%
Schmp.	186-187°C	146°C	165-166°C	152°C

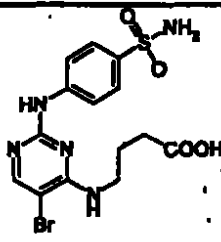
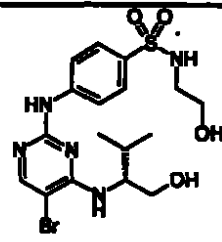
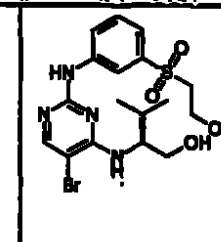
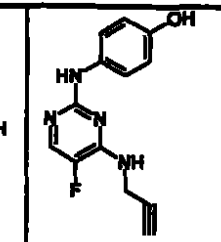
Beispiel Nr.	86	77
5-H 2CH	8.47 (s,1H) 4.07 (mc,2H) 3.81 (mc,2H) 3.60 (mc,2H)	8.48 (s,1H) 5.52 (m,1H) 3.68 (d,4H) 3.48 (mc,4H)
4CH	3.48 (mc,2H) 3.41 (t,2H) 1.07 (t,3H)	1.09 (t,6H) 7.84 (d,2H)
2NH	7.84 (d,2H) 7.91 (d,2H) 10.18 (s,1H)	7.74 (d,2H) 8.05 (vb) 3.40 (vb)
Chrom. Aus- beute	- 2%	- 74%
Schmp.	85°C	132°C

11:33:03

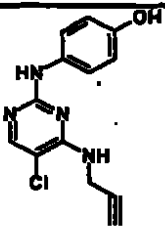
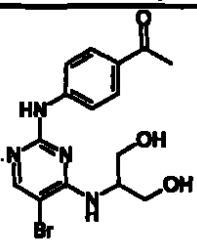
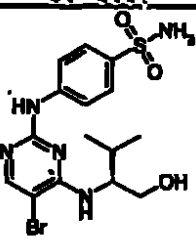
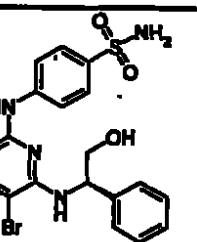
490 490 490

		
Beispiel Nr.	40	20
6-H 2CH	8.36 (s,1H) 7.60 (d,1H) 6.91 (d,1H) 4.28 (dd,1H) 3.79 (dd,1H) 3.31 (m,1H) 2.84 (dd,1H) 2.70 (dd,1H)	8.40 (s,1H) 7.23 (s,1H) 6.42 (d,1H) 7.06 (t,1H) 7.18 (d,1H)
4CH	5.07 (d,12H) 3.65 (t,1H)	5.12 (d,2H) 3.60 (sb,1H)
NH OH	9.65 (sb,1H)	9.60 (sb,1H) 9.21 (sb,1H)
Chrom. Aus- beute	H/EA 1:3 0.5%TEA 38%	krist. DIPE 35%
Schmp.	140-141°C	174°C

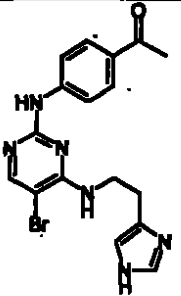
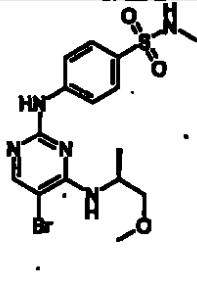
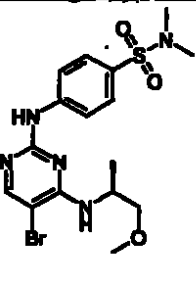
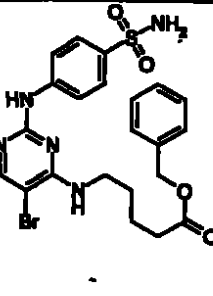
491

				
Beispiel Nr.	49	48	29	42
6-H 2H	8.14 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.69 (d,2H)	8.10 (s,1H) 7.92 (d,2H) 7.66 (d,2H)	8.09 (s,1H) 8.50 (s,1H) 7.86 (d,1H)	7.87 (d,3,4,1H) 7.51 (d,2H) 6.66 (d,2H)
4H	3.41 (q,2H) 2.20 (t,2H) 1.81 (q,2H)	not. obs. 2.74 (t,2H) 3.61 (mc,2H) 4.04 (mc,1H) 2.01 (mc,1H) 0.94 (d,3H) 0.91 (d,3H)	7.50 (t,1H) 7.40 (d,1H) 3.40 (t,2H) 3.52-3.73 (4H) 4.09 (mc,1H) 1.98 (mc,1H) 0.97 (d,3H)	4.13 (dd,2H) 3.08 (t,1H)
NH	9.64 (s,1H) 7.64 (t,1H)	9.72 (s,1H) 7.65 (s,1H)	0.89 (d,3H) 9.68 (s,1H)	8.76 (s,1H) 7.74 (tb,1H)
OH	3.5 (vb)	6.27 (d,1H) 4.80 (sb,1H) 4.70 (sb,1H)	6.17 (d,1H) 4.74 (t,1H) 4.93 (t,1H)	8.88 (s,1H)
Chrom.	-	krist.MeOH/DI	DCM/EA 2:1	H/EA 1:2
Aus- beute	9%	PE 16%	26%	29%
Schmp.	262°C	150-151°C		163°C

~~442~~ 442

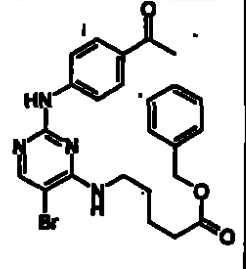
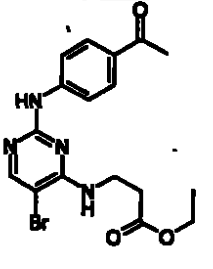
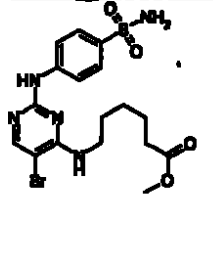
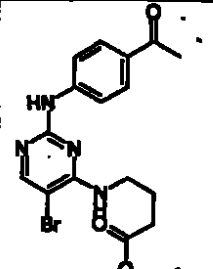
				
Beispiel Nr.	43	55	89	88
6-H 2H	7.93 (s,1H) 7.52 (d,2H) 6.68 (d,2H)	8.11 (s,1H) 7.87 (s,4H) 2.50 (s)	8.36 (s,1H) 7.7-7.8 (5H)	8.29 (s,1H) 7.73 (d,2H) 7.57 (d,2H)
4H	3.09 (s,1H) 4.14 (d,2H)	4.19 (mc,1H) 3.61 (mc,4H)	3.66 (mc,2H) 4.04 (m,1H) 1.99 (mc,1H) 0.94 (d,3H) 0.89 (d,3H)	3.7-3.9 (2H) 5.19 (m,1H) 7.2-7.4 (5H)
NH	8.98 (sb,2H) 7.50 (s,1H)	9.73 (s,1H) 6.20 (s,1H)	11.11 (sb,1H)	10.50 (s,1H)
OH		4.88 (t,2H)	7.34 (sb,2H) n. obs.	5.029 (vb)
Chrom. Aus- beute	H/EA 1:2 35%	krist. MeOH/ DIPE 27%	- 74%	- 27%
Schmp.	168°C	228°C	248°C Zers.	159°C Zers.

493 123

				
Beispiel Nr.	87	92	91	96
6-H 2H	8.09 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.82 (d,2H)	8.10 (s,1H) 7.91 (d,2H) 7.63 (d,2H)	8.09 (s,1H) 7.98 (d,2H) 7.61 (d,2H)	8.06 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.69 (d,2H)
4H	not. obs 3.69 (td,2H) 2.84 (t,2H) 7.60 (s,1H) 6.86 (s,1H)	2.39 (d,3H) 1.21 (d,3H) 4.45 (mc,1H) 3.38 (dd,1H) 3.51 (dd,1H)	2.54 (s,6H) 1.20 (d,3H) 4.46 (mc,1H) 3.47 (dd,1H) 3.51 (dd,1H) 3.38 (s,3H)	
NH	7.34 (tb,1H) 9.72 (s,1H)	9.73 (sb,1H) 7.20 (q,1H)	9.81 (sb,1H) 6.58 (db,1H)	7.32 (s,5H) 9.64 (s,1H) 7.16 (sb,2H)
OH	11.91 (sb,1H)	6.57 (d,1H)		
Chrom. Aus- beute	- 16%	H bis H/EA 1:1 21%	H bis H/EA 1:1 7%	- 33%
Schmp.	210 °C	167-168°C	105°C	202°C

50

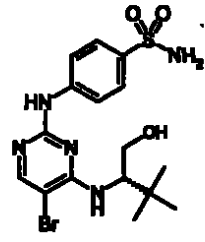
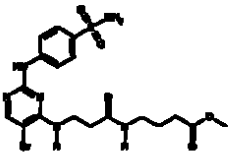
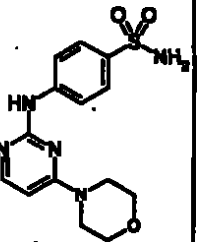
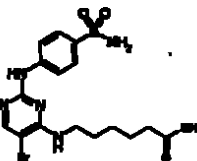
494 13A B

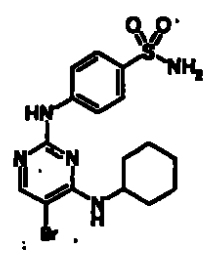
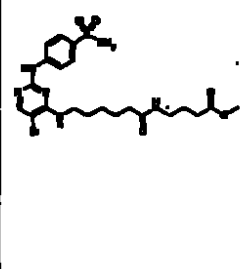
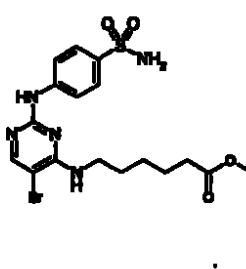
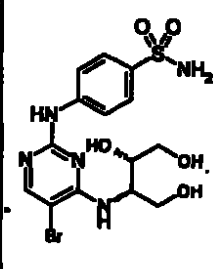
				
Beispiel Nr.	97	98	90	85
6-H 2H	8.07 (s,1H) 7.87 (s,4H) 2.50 (s,3H)	8.10 (s,1H) 7.86 (mc,4H) n. obs.		8.30 (s,1H) 7.95 (d,2H) 7.69 (d,2H) 2.48 (s,3H)
4H	3.41 (m,2H) 1.61 (m,4H) 2.41 (m,2H) 5.07 (s,2H)	3.68 (t,2H) 2.68 (t,2H) 4.08 (q,2H) 1.17 (t,3H)		3.50 (q,2H) 1.87 (m,2H) 2.38 (t,2H) 4.03 (q,2H)
NH	7.32 (s,5H) 9.70 (s,1H) 7.19 (t,1H)	9.74 (s,1H) 7.18 (t,1H)		1.13 (t,3H) 10.86 (s,1H) 8.28 (sb,2H)
Chrom. Aus- beute	- 23%	- 32%		- 53%
Schmp.	152°C	172		184°C

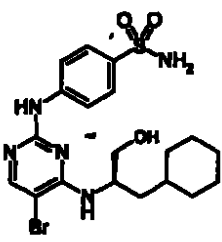
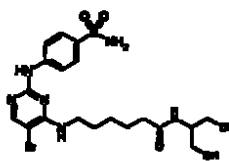
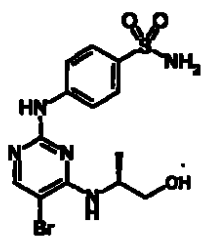
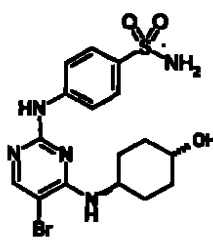
Beispiel Nr.	63	94	93	80
	9.73 (s,1H) 8.25 (s,1H) 7.95 (d,2H) 7.67 (d,2H) 7.21 (s,3H) 4.12 (s,2H) 3.12 (s,1H)	10.91 (s,1H) 8.34 (s,1H) 7.80 (s,4H) 7.30 (s,2H) 4.35 (m,1H) 3.58 (m,2H) 2.47 (m,2H) 2.03 (s,3H) 1.91 (m,2H)	10.80 (s,1H) 8.30 (s,1H) 7.81 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.30 (m,8H) 4.95 (d,1H) 4.38 (m,1H) 3.59 (d,1H)	10.88 (s,1H) 8.40 (s,1H) 8.29 (m,1H) 7.79 (s,4H) 7.31 (s,2H) 4.75 (dd,1H) 3.65 (m,1H) 3.49 (m,1H) 2.10 (m,2H)
Aus- beute	61%	24%	70%	51%
Schmp.	220	168	243	
Masse	428 (EI)	462 (ES)	494 (ES)	427 (EI)

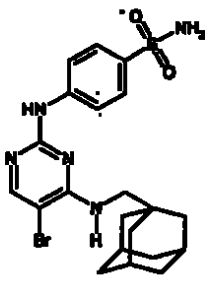
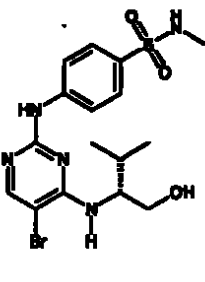
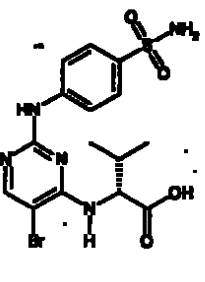
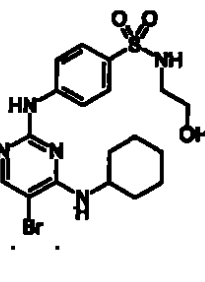
52

496 1258

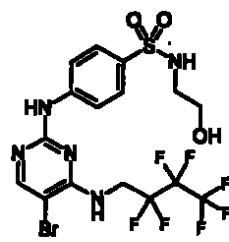
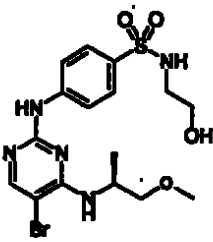
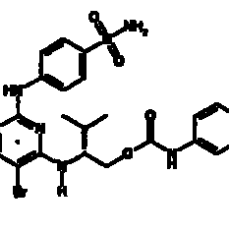
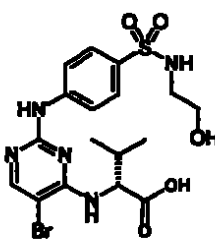
				
Beispiel Nr.	120	121	122	123
	9.65 (s,1H) 8.12 (s,1H) 7.89 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.15 (s,2H) 6.06 (d,1H) 4.71 (t,1H) 4.18 (m,1H) 3.67 (t,1H) 0.95 (s,9H)	9.68 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.93 (t,1H) 7.90 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.15 (s,2H) 7.07 (t,1H) 3.65 (m,2H) 3.56 (s,3H) 3.07 (q,2H) 2.45 (t,2H) 2.30 (t,2H) 1.65 (p,2H)	11.30 (s,1H) 8.11 (d,1H) 7.85 (d,2H) 7.72 (d,2H) 7.31 (s,2H) 6.71 (d,1H) 3.85 (m,8H)	10.79 (s,1H) 8.35 (s,1H) 8.25 (s,1H) 7.80 (s,4H) 7.30 (s,2H) 3.41 (m,2H) 2.22 (t,2H) 1.60 (m,4H) 1.30 (m,2H)
Aus- beute	49%	24%	80%	73%
Schmp.				252
Masse	445 (EI)	516 (EI)	334 (EI)	459 (EI)

				
Beispiel Nr.	95	124	125	126
	11.19 (s,1H) 8.37 (s,1H) 8.11 (d,1H) 7.80 (s,4H) 7.31 (s,2H) 3.91 (m,1H) 1.89 (m,4H) 1.67 (m,1H) 1.55 (m,2H) 1.34 (m,2H) 1.15 (m,1H)	9.62 (s,1H) 8.04 (s,1H) 7.88 (m,3H) 7.66 (d,2H) 7.13 (s,3H) 3.58 (s,3H) 3.40 (m,2H) 3.05 (m,2H) 2.25 (m,2H) 2.05 (m,2H) 1.60 (m,5H) 1.32 (m,3H)	9.62 (s,1H) 8.04 (s,1H) 7.86 (d,2H) 7.66 (d,2H) 7.12 (s,3H) 3.58 (s,3H) 3.40 (m,2H) 2.30 (t,2H) 1.60 (m,4H) 1.32 (m,2H)	10.91 (s,1H) 8.38 (s,1H) 7.83 (d,2H) 7.77 (d,2H) 7.28 (s,2H) 7.04 (d,1H) 6.40 (br,3H) 4.35 (m,1H) 3.87 (m,1H) 3.60 (d,2H) 3.41 (dd,1H) 3.28 (dd,1H)
Aus- beute	29%	25%	27%	46%
Schmp.	255		218	
Masse	425 (EI)	557 (ES)	471 (EI)	449 (EI)

				
Beispiel Nr.	127	128	129	130
	9.96 (s, 1H) 8.12 (s, 1H) 7.85 (d, 2H) 7.69 (d, 2H) 7.20 (s, 2H) 6.78 (d, 1H) 4.35 (m, 1H) 3.48 (m, 2H) 1.65 (m, 7H) 1.10 (m, 6H)	9.60 (s, 1H) 8.05 (s, 1H) 7.90 (d, 2H) 7.69 (d, 2H) 7.42 (d, 1H) 7.16 (m, 3H) 4.57 (t, 2H) 3.70 (m, 1H) 3.4 (m, 5H) 2.10 (t, 2H) 1.55 (m, 4H) 1.30 (m, 2H)	9.67 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 7.87 (d, 2H) 7.75 (d, 2H) 7.13 (s, 2H) 6.40 (d, 1H) 4.91 (br, 1H) 4.23 (m, 1H) 3.52 (m, 2H) 1.21 (d, 3H)	9.65 (s, 1H) 8.08 (s, 1H) 7.87 (d, 2H) 7.64 (d, 2H) 7.14 (s, 2H) 6.53 (d, 1H) 4.62 (d, 1H) 3.90 (br, 1H) 3.40 (br, 1H) 1.88 (m, 4H) 1.50 (m, 2H) 1.30 (m, 2H)
Aus- beute	18%	94%	61%	58%
Schmp.	220		259	262
Masse	485 (EI)	531 (ES)	403 (EI)	443 (EI)

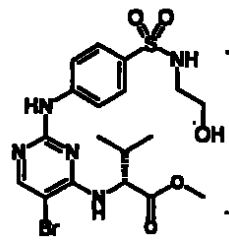
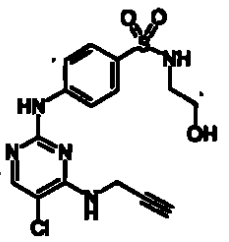
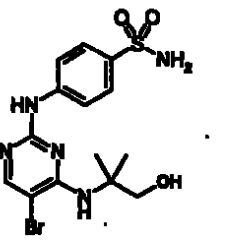
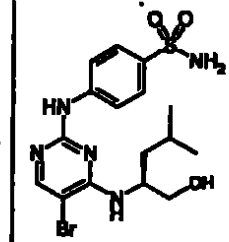
				
Beispiel Nr.	131	132	133	134
	9.62 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.92 (d,2H) 7.67 (d,2H) 7.23 (s,2H) 6.75 (t,1H) 3.22 (d,2H) 1.95 (s,3H) 1.60 (m,12H)	9.70 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.60 (d,2H) 7.21 (q,1H) 5.25 (d,1H) 4.77 (t,1H) 4.02 (m,1H) 3.60 (m,2H) 2.39 (d,3H) 2.02 (m,1H) 0.95 (dd,6H)	9.69 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.66 (d,2H) 7.15 (s,2H) 6.52 (d,1H) 4.35 (dd,1H) 2.29 (m,1H) 1.07 (d,3H) 0.91 (d,3H)	10.85 (s,1H) 8.31 (s,1H) 7.90 (d,1H) 7.85 (d,2H) 7.75 (d,2H) 7.54 (s,1H) 3.90 (m,1H) 3.38 (t,2H) 2.78 (br,2H) 1.50 (m,11H)
Aus- beute	9%	42%	25%	64%
Schmp.	229	141		
Masse	491 (EI)	443 (EI)	444 (FAB)	

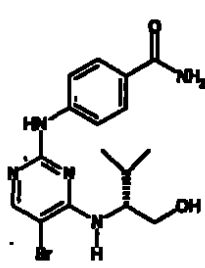
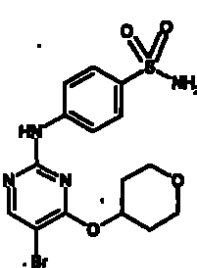
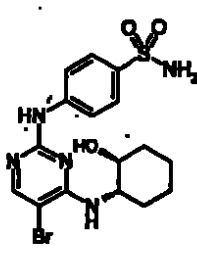
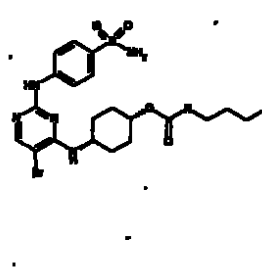
~~136~~ ~~58~~
 300

				
Beispiel Nr.	135	136	137	138
	10.01 (s,1H) 8.28 (s,1H) 7.81 (d,2H) 7.71 (t,1H) 7.63 (d,2H) 7.45 (br,1H) 4.34 (dt,2H) 3.32 (t,2H) 2.71 (br,2H)	9.70 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.64 (d,2H) 7.35 (t,1H) 6.55 (d,1H) 4.65 (t,1H) 4.45 (m,1H) 3.53 (m,1H) 3.44 (m,6H) 2.75 (q,2H) 1.20 (d,3H)	9.65 (s,1H) 9.58 (s,1H) 8.10 (s,1H) 7.85 (d,2H) 7.68 (d,2H) 7.40 (m,2H) 7.18 (m,4H) 6.94 (t,1H) 6.75 (d,1H) 4.40 (m,3H) 2.05 (m,1H) 0.96 (dd,6H)	9.70 (s,1H) 8.10 (s,1H) 7.89 (d,2H) 7.63 (d,2H) 7.39 (t,1H) 6.68 (d,1H) 4.34 (dd,1H) 3.36 (m,3H) 2.25 (q,2H) 2.29 (m,1H) 1.05 (dd,6H)
Aus- beute	34%	53%	59%	57%
Schmp.				
Masse	570 (ES)	460 (ES)	549 (ES)	488 (ES)

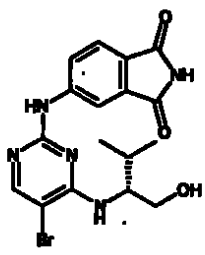
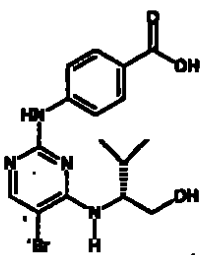
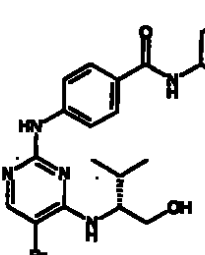
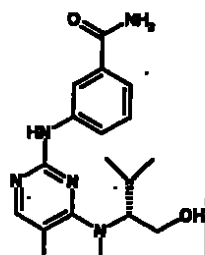
110300

501 131 53

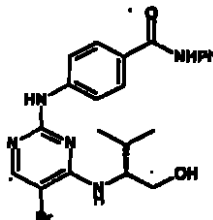
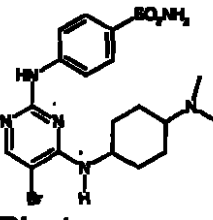
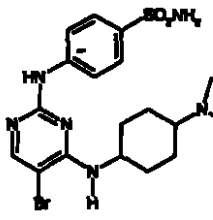
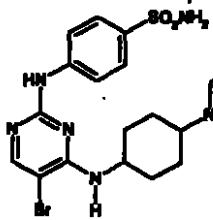
				
Beispiel Nr.	139	140	141	142
	9.82 (s,1H) 8.15 (s,1H) 7.82 (d,2H) 7.64 (d,2H) 7.39 (t,1H) 6.55 (d,1H) 4.64 (t,1H) 4.50 (t,1H) 3.65 (s,3H) 3.4 (m,2H) 2.75 (m,2H) 2.35 (m,1H) 1.00 (dd,6H)	9.82 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.96 (d,2H) 7.75 (t,1H) 7.62 (d,2H) 7.30 (t,1H) 4.64 (t,1H) 4.14 (m,2H) 3.35 (m,2H) 3.16 (m,1H) 2.75 (q,2H)	9.58 (s,1H) 8.12 (s,1H) 7.83 (d,2H) 7.68 (d,2H) 7.15 (s,2H) 5.92 (s,1H) 5.28 (t,1H) 3.50 (d,2H) 1.42 (s,6H)	9.62 (s,1H) 8.07 (s,1H) 7.87 (d,2H) 7.67 (d,2H) 7.14 (s,2H) 6.36 (d,1H) 4.81 (t,1H) 4.32 (m,1H) 3.47 (m,2H) 1.52 (m,3H) 0.90 (d,3H) 0.86 (d,3H)
Aus- beute	20%	63%	23%	8%
Schmp.				
Masse	502 (ES)	382 (ES)	415 (EI)	443 (EI)

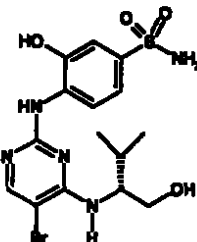
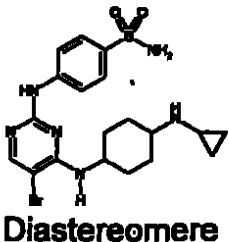
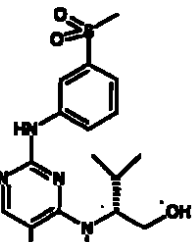
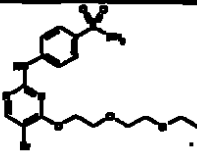
				
Beispiel Nr.	143	144	145	78
	10.6 (s,1H) 8.28 (s,1H) 8.30 (m,5H) 7.48 (d,1H) 7.20 (s,1H) 4.05 (br,1H) 3.60 (br,2H) 2.01 (m,1H) 0.90 (m,6H)	10.11 (s,1H) 8.45 (s,1H) 7.86 (d,2H) 7.78 (d,2H) 7.15 (br,2H) 5.32 (m,1H) 3.91 (m,2H) 3.53 (m,2H) 2.05 (m,2H) 1.70 (m,2H)	11.05 (s,1H) 8.32 (s,1H) 8.08 (d,1H) 7.80 (m,4H) 7.30 (br,2H) 3.88 (m,1H) 3.65 (m,1H) 1.95 (m,2H) 1.69 (m,2H) 1.35 (m,4H)	9.69 (s,1H) 8.06 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.63 (d,2H) 7.18 (s,2H) 7.10 (t,1H) 6.65 (d,1H) 4.47 (m,1H) 3.97 (m,1H) 2.98 (m,2H) 2.00 (m,4H) 1.40 (m,8H) 0.85 (t,3H)
Ausbeute	13%	47%	42%	20%
Schmp.				
Masse	392 (EI)	428 (EI)	441 (EI)	541 (ES)

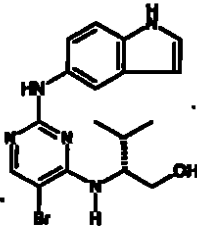
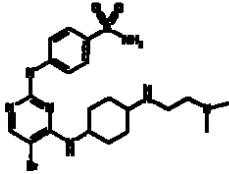
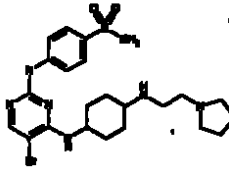
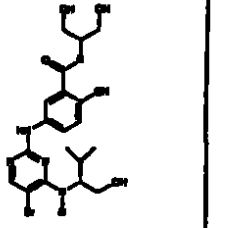
Beispiel Nr.	146	147	148	149
	11.13 (s,1H) 8.38 (s,1H) 7.92 (d,2H) 7.75 (m,3H) 4.04 (m,1H) 3.80 (s,3H) 3.65 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.96 (d,3H) 0.89 (d,3H)	11.18 (s,1H) 8.35 (s,1H) 7.90 (s,4H) 7.62 (d,1H) 4.02 (m,1H) 3.62 (m,2H) 3.02 (s,3H) 2.00 (m,1H) 0.95 (d,3H) 0.89 (d,3H)	11.15 (s,1H) 8.35 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.65 (m,3H) 4.01 (m,1H) 3.60 (m,6H) 2.85 (m,4H) 2.00 (m,1H) 0.95 (d,3H) 0.85 (d,3H)	9.19 (s,1H) 8.30 (s,1H) 8.02 (s,1H) 7.62 (m,1H) 6.85 (d,1H) 6.05 (d,1H) 4.03 (m,1H) 3.56 (m,2H) 1.96 (m,1H) 0.97 (d,3H) 0.90 (d,3H)
Aus- beute	86%	33%	79%	42%
Schmp.	225	211	232	241
Masse	408 (EI)	428 (EI)	501 (EI)	411 (ES)

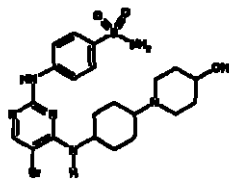
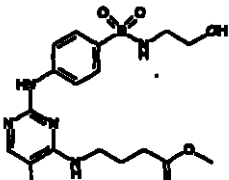
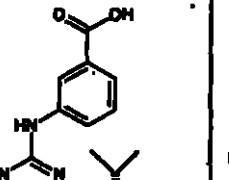
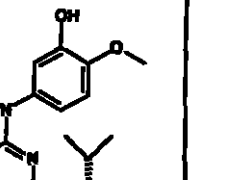
				
Beispiel Nr.	150	151	152	153
	11.19 (s,1H) 10.80 (s,1H) 8.30 (m,2H) 7.85 (d,1H) 7.72 (d,1H) 7.20 (d,1H) 4.02 (m,1H) 3.60 (m,2H) 2.00 (m,1H) 1.01 (d,3H) 0.90 (d,3H)	10.96 (s,1H) 8.35 (s,1H) 7.95 (m,2H) 7.65 (m,3H) 4.04 (m,1H) 3.62 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.90 (M,6H)	9.50 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.75 (m,5H) 6.17 (d,1H) 4.80 (br,1H) 4.64 (br,2H) 4.05 (m,1H) 3.94 (m,1H) 3.52 (m,6H) 2.01 (m,1H) 0.93 (dd,6H)	12.90 (s,1H) 9.45 (s,1H) 8.52 (s,1H) 8.05 (s,1H) 7.82 (d,1H) 7.50 (d,1H) 7.32 (t,1H) 6.11 (d,1H) 4.72 (s,1H) 4.10 (s,1H) 3.60 (m,2H) 2.01 (m,1H) 0.99 (d,3H) 0.92 (d,3H)
Aus- beute	27%	65%	85%	9%
Schmp.				231
Masse	420 (ES)	395 (ES)	468 (ES)	395 (ES)

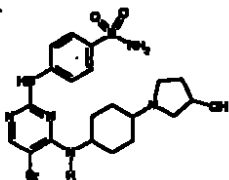
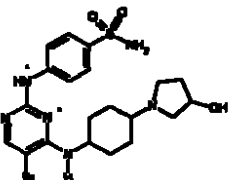
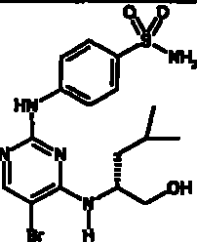
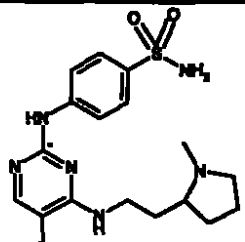
Beispiel Nr.	154	155	156	157
	10.91 (s,1H) 8.38 (s,1H) 7.90 (d,1H) 7.80 (m,4H) 7.05 (d,1H) 4.50 (s,2H) 4.04 (m,1H) 3.62 (m,2H) 1.96 (m,1H) 0.93 (d,3H) 0.85 (d,3H)	11.05 (s,1H) 8.34 (m,2H) 7.75 (m,3H) 7.52 (t,1H) 4.04 (m,1H) 3.85 (s,3H) 3.65 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.94 (d,3H) 0.85 (d,3H)	10.51 (s,1H) 8.22 (s,1H) 7.71 (d,1H) 7.27 (m,1H) 6.86 (m,2H) 6.06 (s,2H) 3.96 (m,1H) 3.62 (m,2H) 1.99 (m,1H) 0.90 (m,6H)	15.50 (s,1H) 9.50 (s,1H) 8.40 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.80 (d,1H) 7.53 (d,1H) 6.16 (d,1H) 4.78 (br,1H) 4.03 (m,1H) 3.60 (m,2H) 2.01 (m,1H) 0.91 (dd,6H)
Aus- beute	90%	48%	77%	21%
Schmp.	170	181	177	196
Masse	381 (ES)	409 (ES)	394 (EI)	391 (EI)

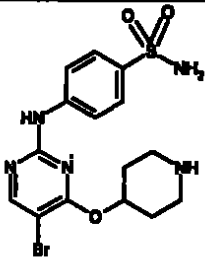
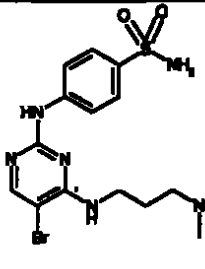
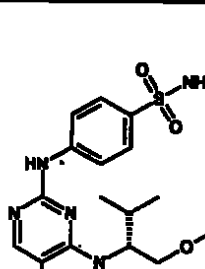
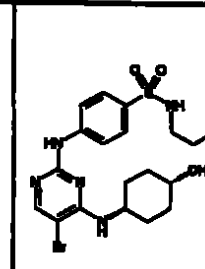
		 Diastereomere 1/2 (ca. 1:3)	 Diastereomere 1/2 (ca. 6:1)	
Beispiel Nr.	158	159	160	161
	10.80 (s,1H) 8.31 (s,1H) 7.97 (d,2H) 7.88 (m,3H) 7.52 (m,5H) 4.01 (m,1H) 3.62 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.91 (m,6H)	9.65 (s,1H,1+2) 8.08 (s,1H,1+2) 7.88 (d,2H,1+2) 7.65 (d,2H,1+2) 7.15 (s,1H,1+2) 6.62 (d,1H,2) 6.40 (d,1H,1) 4.05 (m,1H,1) 3.89 (m,1H,2) 2.30-1.20 (m,15H,1+2)	9.65 (s,1H,1+2) 8.08 (s,1H,1+2) 7.88 (d,2H,1+2) 7.65 (d,2H,1+2) 7.15 (s,1H,1+2) 6.62 (d,1H,2) 6.40 (d,1H,1) 4.05 (m,1H,1) 3.89 (m,1H,2) 2.30-1.20 (m,15H,1+2)	7.92 (s,1H) 7.84 (d,2H) 7.58 (d,2H) 3.72 (m,1H) 3.35 (m,2H) 3.10 (m,1H) 2.91 (m,2H) 2.00 (m,2H) 1.89 (m,2H) 1.66 (m,4H) 1.39 (m,5H)
Aus- beute	37%	21%	14%	8%
Schmp.			199	> 300
Masse	469 (EI)	468 (EI)	468 (EI)	508 (EI)

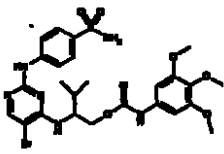
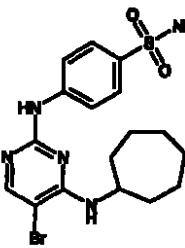
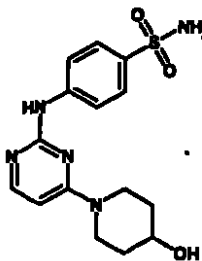
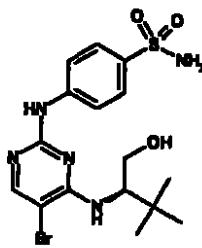
		 Diastereomere 1/2 (ca. 1:1)		
Bsp.-Nr.	162	163	164	165
	11.25 (s,1H) 9.40 (s,1H) 8.47 (s,1H) 8.29 (s,1H) 7.63 (s,1H) 7.43 (d,1H) 7.07 (m,3H) 4.06 (m,1H) 3.63 (m,2H) 1.98 (m,1H) 0.95 (d,3H) 0.85 (d,3H)	10.95 (s,1H) 10.72 (s,1H) 9.47 (br,2H) 9.30 (br,2H) 8.32 (2xs,2H) 8.08 (d,1H) 7.88 (d,2H) 7.75 (m,6H) 7.30 (br,4H) 6.95 (d,1H) 4.12 (m,1H) 3.98 (m,1H) 3.30 (m,1H) 3.10 (m,1H) 2.69 (m,2H) 2.25 (m,2H) 1.80 (m,18H) 1.01 (m,4H) 0.72 (m,4H)	9.65 (s,1H) 8.54 (s,1H) 8.10 (s,1H) 7.82 (d,1H) 7.45 (m,2H) 6.20 (d,1H) 4.70 (t,1H) 4.10 (m,1H) 3.60 (m,2H) 3.15 (s,3H) 2.00 (m,1H) 0.96 (d,3H) 0.89 (d,3H)	
Aus- beute	16%	33%	14%	51%
Schmp.	195			162-164
Masse	446 (ES)	480 (EI)	429 (ES)	462 (EI)

			 Diastereomere 1/2 (ca. 1:1)	
Beispiel Nr.	166	167	168	169
	10.90 (s, 1H) 8.95 (s, 1H) 7.93 (m, 2H) 7.25 (m, 3H) 6.30 (s, 1H) 6.00 (d, 1H) 4.75 (tr, 1H) 4.05 (m, 1H) 3.60 (m, 2H) 2.00 (m, 1H) 1.00 (m, 6H)	11.15 (br, 1H) 10.90 (s, 1H) 9.75 (br, 2H) 8.35 (s, 1H) 7.78 (m, 4H) 7.30 (br, 2H) 4.15 (m, 1H) 3.50 (m, 5H) 2.85 (s, 6H) 1.90 (m, 8H)	11.30 (br, 2H) 11.08 (s, 1H) 10.92 (s, 1H) 9.90 (s, 1H) 9.70 (s, 1H) 8.36 (2xs, 2H) 8.20 (d, 1H) 7.93 (d, 2H) 7.75 (m, 6H) 7.35 (br, 4H) 7.10 (d, 1H) 4.15 (m, 1H) 3.98 (m, 1H) 3.64 (m, 8H) 3.40 (m, 5H) 3.10 (m, 5H) 1.95 (m, 26H)	9.05 (br, 1H) 8.85 (s, 1H) 8.11 (d, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.47 (dd, 1H) 6.80 (d, 1H) 5.95 (d, 1H) 4.80 (br, 2H) 3.90 (m, 2H) 3.45 (m, 6H) 2.00 (m, 1H) 0.90 (m, 6H)
Aus- beute	6%	16%	58%	60%
Schmp.		256	261	
Masse	390 (ES)	512 (ES)	538 (ES)	484 (ES)

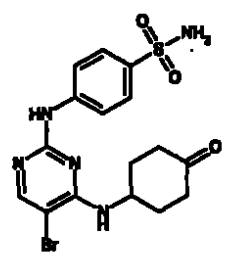
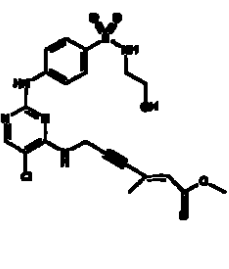
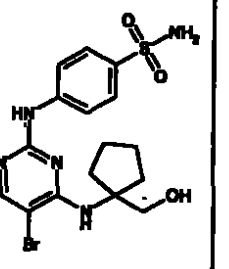
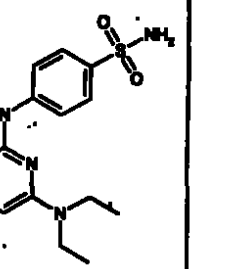
	 Diastereomere 1/2 (ca. 1:1)			
Beispiel Nr.	170	171	172	173
	11.05 (s,1H) 10.90 (s,1H) 10.6 (br,2H) 8.35 (2xs,2H) 8.15 (d,1H) 7.80 (m,8H) 7.30 (br,4H) 7.05 (m,1H) 4.25 (m,1H) 3.95 (m,2H) 3.65 (m,1H) 3.20 (m,10H) 1.90 (m,24H)	10.45 (s,1H) 8.25 (s,1H) 8.00 (br,1H) 7.85 (d,2H) 7.75 (d,2H) 7.45 (br,1H) 3.60 (m,5H) 3.35 (m,2H) 2.80 (m,2H) 2.41 (t,2H) 1.90 (m,2H)	11.05 (s,1H) 8.35 (m,2H) 7.82 (d,1H) 7.65 (d,2H) 7.50 (t,1H) 4.05 (m,1H) 3.62 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.96 (d,3H) 0.85 (d,3H)	8.90 (s,1H) 8.72 (s,1H) 7.95 (s,1H) 7.18 (m,1H) 7.05 (dd,1H) 6.75 (d,1H) 5.99 (d,1H) 4.74 (t,1H) 4.03 (m,1H) 3.70 (s,3H) 3.60 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.90 (m,6H)
Aus- beute	64%	7%	65%	40%
Schmp.	226	164	206	144
Masse	525 (ES)	488 (ES)	395 (ES)	397 (ES)

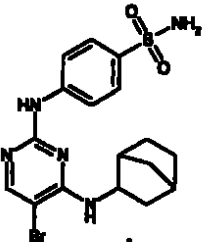
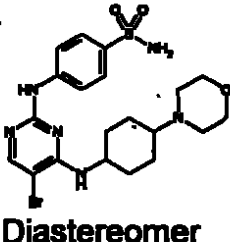
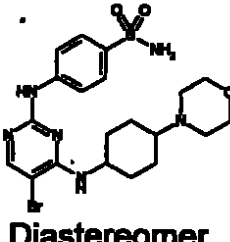
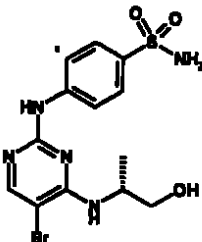
	 Diastereomere 1/2 (ca. 1:1)	 Diastereomere 3/4 (ca. 1:1)		
Beispiel Nr.	174	175	176	177
	11.05 (m,3H) 10.48 (s,1H) 8.38 (s,2H) 7.80 (m,8H) 7.80 (br,4H) 7.10 (s,1H) 6.95 (s,1H) 4.42 (m,2H) 4.18 (m,2H) 3.70-2.90 (m,10H) 2.40-1.60 (m,20H)	11.15 (br,1H) 11.05 (s,2H) 10.65 (br,1H) 8.30 (s,2H) 8.13 (m,2H) 7.88 (m,8H) 7.30 (br,4H) 4.40 (m,2H) 4.00 (br,2H) 3.70-2.90 (m,10H) 2.40-1.40 (m,20H)	8.00 (s,1H) 7.80 (m,4H) 4.48 (m,1H) 3.65 (d,2H) 1.75 (m,1H) 1.59 (m,2H) 1.01 (d,3H) 0.92 (d,3H)	9.65 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.85 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.40 (br,1H) 7.15 (s,2H) 3.55 (m,2H) 2.55 (m,2H) 2.15 (m,2H) 1.80 (m,3H) 1.65 (m,1H)
Aus- beute	95%	51%	3%	8%
Schmp.				
Masse	511 (ES)	511 (ES)	443 (EI)	456 (EI)

				
Beispiel Nr.	178	179	180	181
	9.49 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 7.80 (m, 4H) 7.32 (br, 2H) 4.03 (m, 2H) 3.75 (m, 1H) 3.35 (m, 2H) 1.80 (m, 2H) 1.40 (m, 2H)	9.61 (s, 1H) 8.08 (s, 1H) 7.88 (d, 2H) 7.65 (d, 2H) 7.60 (t, 1H) 7.15 (s, 2H) 3.45 (m, 2H) 2.40 (t, 2H) 2.20 (s, 6H) 1.75 (t, 2H)	9.65 (s, 1H) 8.11 (s, 1H) 7.81 (s, 2H) 7.63 (d, 2H) 7.15 (s, 2H) 6.64 (d, 1H) 4.28 (m, 3H) 2.00 (m, 1H) 1.98 (s, 3H) 0.98 (d, 3H) 0.93 (d, 3H)	9.71 (s, 1H) 8.06 (s, 1H) 7.90 (d, 2H) 7.61 (d, 2H) 7.37 (t, 1H) 6.56 (d, 1H) 4.66 (m, 2H) 3.90 (m, 1H) 3.39 (m, 3H) 2.78 (q, 2H) 1.96 (m, 4H) 1.56 (m, 2H) 1.29 (m, 2H)
Aus- beute	17%	9%	27%	24%
Schmp.				
Masse	427 (EI)	428 (EI)	472 (ES)	486 (ES)

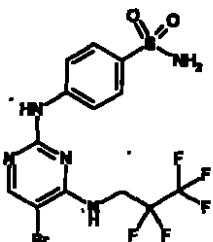
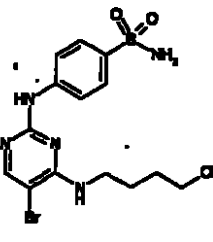
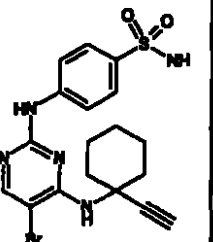
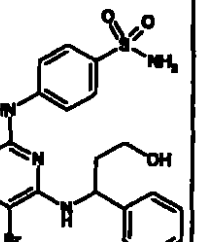
				
Beispiel Nr.	182	183	184	185
	9.68 (s,1H) 9.47 (s,1H) 8.10 (s,1H) 7.81 (d,2H) 7.67 (d,2H) 7.14 (s,2H) 6.76 (m,3H) 4.47 (m,2H) 4.30 (m,1H) 3.65 (s,6H) 3.54 (s,3H) 1.99 (m,1H) 0.98 (d,3H) 0.92 (d,3H)	10.97 (s,1H) 8.30 (s,1H) 8.02 (d,1H) 7.81 (m,4H) 7.30 (s,2H) 4.14 (m,1H) 1.80 (m,12H)	11.06 (s,1H) 8.04 (m,1H) 7.82 (m,2H) 7.70 (m,2H) 7.30 (s,2H) 6.72 (m,1H) 3.75 (m,5H) 1.88 (m,2H) 1.48 (m,2H)	11.01 (s,1H) 8.38 (s,1H) 7.82 (s,4H) 7.40 (d,1H) 7.32 (s,2H) 4.20 (m,1H) 3.70 (m,2H) 0.97 (s,9H)
Aus- beute	57%	78%	26%	76%
Schmp.				
Masse	639 (ES)	439 (EI)	348 (EI)	445 (EI)

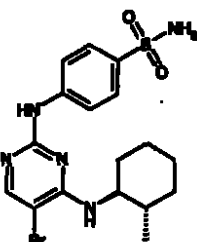
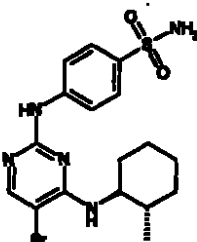
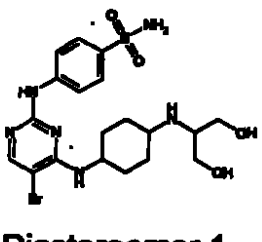
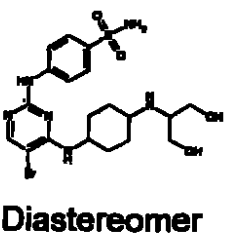
~~513~~ 413 71
513

				
Beispiel Nr.	186	187	188	189
	9.71 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.70 (d,2H) 7.12 (s,2H) 6.75 (d,1H) 4.45 (m,1H) 2.25 (m,6H) 1.90 (m,2H)	7.75 (s,1H) 7.65 (d,2H) 7.58 (d,2H) 5.82 (s,1H) 4.25 (s,2H) 3.40 (t,2H) 2.82 (t,2H) 2.06 (s,3H)	10.60 (s,1H) 8.29 (s,1H) 7.79 (d,2H) 7.71 (d,2H) 7.28 (s,2H) 6.60 (s,1H) 3.58 (s,2H) 2.10 (m,2H) 1.78 (m,2H) 1.55 (m,4H)	11.19 (s,1H) 8.03 (d,1H) 7.88 (d,2H) 7.78 (d,2H) 7.31 (s,2H) 6.58 (d,1H) 3.60 (m,4H) 1.20 (m,6H)
Aus- beute	16%	7%	61%	35%
Schmp.				
Masse	440 (ES)	480 (ES)	443 (EI)	321 (EI)

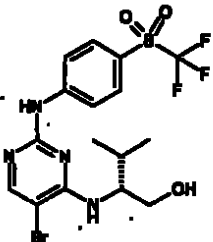
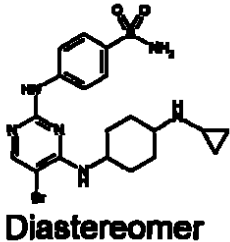
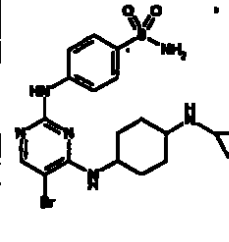
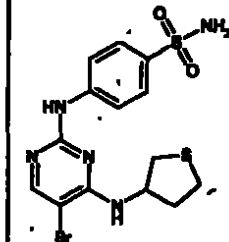
		 Diastereomer 1	 Diastereomer 2	
Beispiel Nr.	190	191	192	193
	10.61 (s,1H) 8.28 (s,1H) 7.82 (d,2H) 7.73 (d,2H) 7.53 (br,1H) 7.25 (s,2H) 4.25 (m,1H) 2.59 (br,1H) 2.21 (br,1H) 1.94 (m,1H) 1.40 (m,7H)	9.67 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.11 (s,2H) 6.35 (d,1H) 4.10 (m,1H) 3.62 (m,4H) 2.45 (m,4H) 2.19 (m,1H) 1.88 (m,4H) 1.65 (m,4H)	9.63 (s,1H) 8.06 (s,1H) 7.85 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.15 (s,2H) 6.55 (d,1H) 3.95 (m,1H) 3.58 (m,4H) 2.50 (m,4H) 1.96 (m,1H) 1.50 (m,4H) 1.30 (m,4H)	10.61 (s,1H) 8.28 (s,1H) 7.78 (m,4H) 7.45 (d,1H) 7.20 (s,2H) 4.30 (br,2H) 3.53 (m,2H) 1.21 (d,3H)
Aus- beute	63%	15%	17%	57%
Schmp.				
Masse	437 (EI)	511 (ES)	511 (EI)	403 (EI)

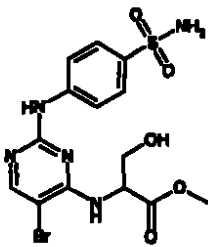
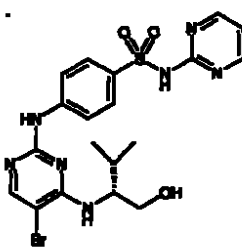
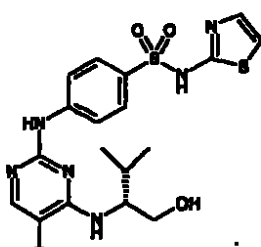
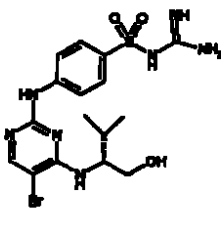
515

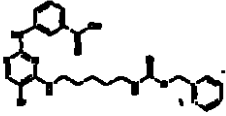
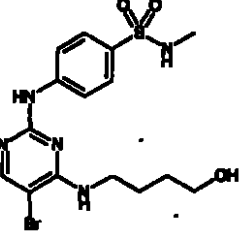
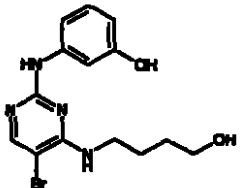
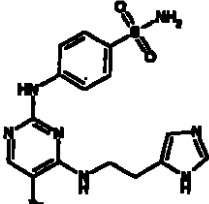
				
Beispiel Nr.	194	195	196	197
	9.89 (s,1H) 8.21 (s,1H) 7.82 (d,2H) 7.65 (m,3H) 7.17 (br,2H) 4.30 (m,2H)	10.98 (s,1H) 8.51 (br,1H) 8.29 (s,1H) 7.81 (m,4H) 7.29 (br,2H) 3.45 (m,4H) 1.68 (m,2H) 1.45 (m,2H)	10.39 (s,1H) 8.30 (s,1H) 8.04 (d,2H) 7.70 (d,2H) 7.21 (br,2H) 6.55 (s,1H) 3.49 (s,1H) 2.32 (m,2H) 1.85 (m,2H) 1.60 (m,5H) 1.29 (m,1H)	10.85 (s,1H) 8.71 (d,1H) 8.31 (s,1H) 7.72 (d,2H) 7.55 (d,2H) 7.30 (m,6H) 5.41 (m,1H) 3.49 (m,2H) 2.11 (m,2H)
Aus- beute	28%	56%	12%	61%
Schmp.				
Masse	476 (EI)	417 (EI)	450 (EI)	479 (EI)

	 (+)- Enantiomer	 (-)- Enantiomer	 Diastereomer 1	 Diastereomer 2
Beispiel Nr.	198	199	200	201
	11.01 (s,1H) 8.32 (s,1H) 8.10 (d,1H) 7.80 (m,4H) 7.30 (br,2H) 3.70 (m,1H) 1.80 (m,5H) 1.48 (m,1H) 1.29 (m,2H) 1.07 (m,1H) 0.83 (d,3H)	11.01 (s,1H) 8.32 (s,1H) 8.10 (d,1H) 7.80 (m,4H) 7.30 (br,2H) 3.70 (m,1H) 1.80 (m,5H) 1.48 (m,1H) 1.29 (m,2H) 1.07 (m,1H) 0.83 (d,3H)		9.16 (s,1H) 8.07 (s,1H) 7.89 (d,2H) 7.67 (d,2H) 7.15 (s,2H) 6.45 (d,1H) 4.35 (s,2H) 3.97 (m,1H) 3.40 (m,4H) 2.85 (m,1H) 2.55 (m,1H) 1.82 (m,2H) 1.61 (m,6H)
Aus- beute	4%	4%	7%	2%
Schmp.				
Masse	439 (EI)	439 (EI)	515 (ES)	515 (ES)

517

		 Diastereomer 1	 Diastereomer 2	
Beispiel Nr.	202	203	204	205
	10.21 (s,1H) 8.18 (s,1H) 8.10 (d,2H) 7.92 (d,2H) 6.39 (d,1H) 4.80 (br,1H) 4.05 (m,1H) 3.62 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.99 (d,3H) 0.92 (d,3H)		9.66 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.69 (d,2H) 7.15 (s,2H) 6.53 (d,1H) 3.93 (m,1H) 2.05 (m,5H) 1.51 (m,2H) 1.15 (m,2H) 0.42 (m,2H) 0.25 (m,2H)	9.73 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.82 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.12 (s,2H) 6.80 (d,1H) 4.67 (m,1H) 3.13 (m,1H) 2.86 (m,3H) 2.18 (m,2H)
Aus- beute	10%	2%	2%	16%
Schmp.				
Masse	483 (ES)	480 (EI)	480 (EI)	430 (ES)

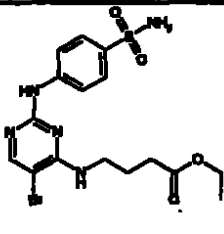
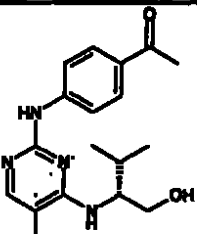
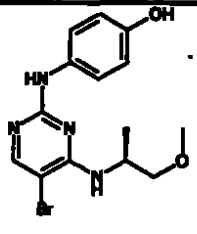
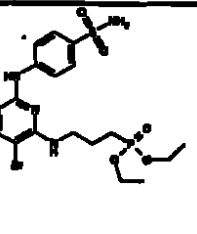
				
Beispiel Nr.	206	207	208	209
	9.75 (s, 1H) 8.19 (s, 1H) 7.75 (d, 2H) 7.18 (d, 2H) 7.17 (s, 2H) 6.68 (d, 1H) 5.35 (t, 1H) 4.71 (m, 1H) 3.91 (m, 2H) 3.65 (s, 3H)	10.98 (s, 1H) 8.50 (d, 2H) 8.31 (s, 1H) 7.97 (d, 2H) 7.78 (d, 2H) 7.57 (d, 1H) 7.00 (t, 1H) 4.01 (m, 1H) 3.62 (m, 2H) 1.97 (m, 1H) 0.98 (d, 3H) 0.92 (d, 3H)	11.00 (s, 1H) 8.31 (s, 1H) 7.74 (m, 5H) 7.21 (d, 1H) 6.80 (d, 1H) 4.00 (m, 1H) 3.62 (m, 2H) 1.95 (m, 1H) 0.98 (d, 3H) 0.90 (d, 3H)	9.55 (s, 1H) 8.08 (s, 1H) 7.80 (d, 2H) 7.60 (d, 2H) 6.58 (br, 4H) 6.20 (d, 1H) 4.80 (br, 1H) 4.04 (m, 1H) 3.60 (m, 2H) 2.00 (m, 1H) 0.99 (d, 3H) 0.92 (d, 3H)
Aus- beute	5%	55%	44%	77%
Schmp.	223	248	228	231
Masse	446 (ES)	507 (EI)	514 (EI)	

				
Beispiel Nr.	210	211	212	71
	10.03 (s,1H) 8.38 (s,1H) 8.14 (s,1H) 7.81 (d,2H) 7.60 (d,1H) 7.30 (m,7H) 4.99 (s,2H) 3.42 (m,2H) 2.97 (m,2H) 1.58 (m,2H) 1.30 (m,4H)	10.90 (s,1H) 8.40 (m,1H) 8.30 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.73 (d,2H) 7.38 (br,1H) 3.45 (m,4H) 2.38 (s,3H) 1.62 (m,2H) 1.45 (m,2H)	9.18 (s,1H) 9.05 (s,1H) 7.98 (s,1H) 7.18 (m,2H) 6.98 (m,2H) 6.31 (m,1H) 4.45 (t,1H) 3.47 (m,4H) 1.63 (m,2H) 1.48 (m,2H)	9.66 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.63 (m,3H) 7.28 (t,1H) 7.11 (s,2H) 6.88 (s,1H) 3.65 (m,2H) 2.88 (t,2H)
Aus- beute	86%	22%	41%	77%
Schmp.				
Masse	528 (CI)	429 (EI)	352 (EI)	437 (EI)

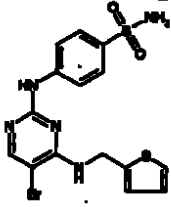
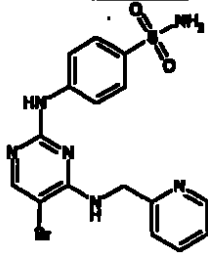
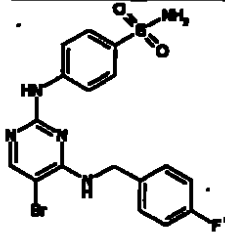
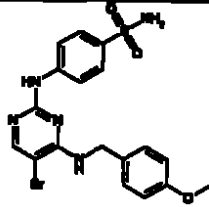
Beispiel Nr.	213	61	214	215
	12.40 (br,1H) 11.10 (s,1H) 8.08 (d,2H) 7.79 (m,4H) 7.30 (s,2H) 4.04 (m,1H) 3.60 (m,2H) 2.07 (s,3H) 2.00 (m,1H) 0.97 (d,3H) 0.90 (d,3H)	12.41 (br,1H) 11.11 (s,1H) 8.10 (d,1H) 7.80 (m,5H) 7.30 (s,2H) 4.08 (m,1H) 3.63 (m,2H) 2.50 (m,2H) 2.01 (m,1H) 1.15 (t,3H) 0.99 (d,3H) 0.92 (d,3H)	8.03 (s,1H) 7.76 (m,4h) 3.70 (s,2H) 1.92 (m,4H) 0.92 (m,6H) (in MeOD)	9.55 (s,1H) 8.10 (s,1H) 7.80 (d,2H) 7.68 (d,2H) 7.15 (s,2H) 5.82 (s,1H) 3.74 (d,1H) 3.52 (d,1H) 2.72 (m,1H) 1.35 (s,3H) 0.97 (d,3H) 0.91 (d,3H)
Aus- beute	49%	25%	2%	9%
Schmp.				
Masse	365 (EI)	379 (EI)	443 (ES)	444 (ES)

Beispiel Nr.	216	217	218	219
	10.88 (s,1H) 8.36 (s,1H) 8.03 (d,1H) 7.79 (m,4H) 7.28 (br,2H) 4.65 (m,1H) 3.89 (m,2H)	10.88 (s,1H) 8.36 (s,1H) 8.03 (d,1H) 7.79 (m,4H) 7.28 (br,2H) 4.65 (m,1H) 3.89 (m,2H) 3.71 (m,2H) 2.19 (m,2H)	11.01 (s,1H) 8.52 (br,1H) 8.29 (s,1H) 7.78 (m,4H) 7.32 (s,2H) 3.39 (m,2H) 1.70 (m,6H) 1.15 (m,3H) 0.96 (m,2H)	11.11 (s,1H) 8.53 (m,1H) 8.36 (s,1H) 7.80 (m,4H) 7.31 (s,2H) 3.71 (m,2H) 2.65 (m,2H)
Aus- beute	65%	34%	58%	88%
Schmp.	239	239	238	280
Masse	439 (EI)	413 (EI)	439 (EI)	416 (EI)

522

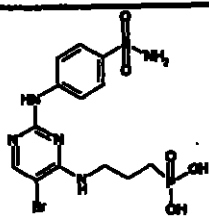
				
Beispiel Nr.	74	56	220	221
	9.67 (s,1H)	9.70 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.88 (m,4H) 6.25 (d,1H) 4.81 (m,1H) 4.05 (m,1H) 3.61 (m,2H) 2.01 (m,1H) 0.97 (d,3H) 0.92 (d,3H)	8.92 (m,1H) 8.81 (m,1H) 7.96 (s,1H) 7.43 (d,2H) 6.67 (d,2H) 6.20 (m,1H) 4.38 (m,1H) 3.48 (m,1H) 3.37 (m,1H) 1.20 (d,3H)	9.66 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.83 (d,2H) 7.68 (d,2H) 7.22 (t,1H) 7.11 (s,2H) 3.95 (m,4H) 3.48 (m,2H) 1.79 (m,4H) 1.18 (t,6H)
Aus- beute	7%	17%	65%	19%
Schmp.	285	158	166	
Masse	457 (EI)	392 (EI)	354 (EI)	522 (ES)

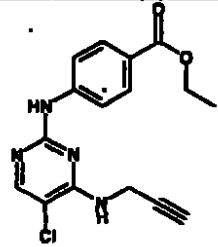
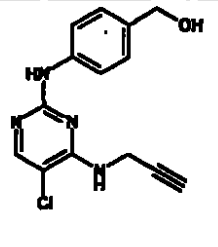
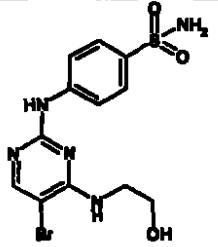
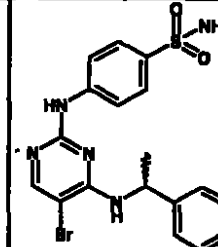
Beispiel Nr.	222	223	224	225
	9.81 (s,1H) 9.08 (s,1H) 8.68 (s,1H) 8.35 (m,1H) 8.20 (s,1H) 8.02 (t,1H) 7.63 (m,5H) 7.17 (s,2H) 7.03 (s,1H) 4.82 (d,2H)	9.71 (s,1H) 8.13 (s,1H) 7.89 (d,2H) 7.66 (d,2H) 7.31 (t,1H) 7.14 (s,2H) 3.98 (m,2H) 3.69 (s,3H) 3.64 (s,3H)	9.70 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.25 (m,3H) 6.11 (m,1H) 3.40 (m,5H)	10.29 (s,1H) 8.83 (m,2H) 8.51 (m,1H) 8.26 (s,1H) 7.93 (d,2H) 7.60 (d,2H) 7.51 (d,2H) 7.25 (br,2H) 4.90 (d,2H)
Aus- beute	54%	23%	7%	43
Schmp.	300	300		243
Masse	501 (EI)	465 (EI)		434 (EI)

				
Beispiel Nr.	226	227	228	229
	10.38 (s,1H) 8.52 (br,1H) 8.23 (s,1H) 7.72 (m,4H) 7.36 (m,1H) 7.22 (s,2H) 7.03 (m,1H) 6.95 (m,1H) 4.80 (d,2H)	10.30 (s,1H) 8.78 (m,1H) 8.36 (m,3H) 7.81 (m,2H) 7.60 (m,4H) 7.22 (br,2H) 4.94 (d,2H)	10.52 (s,1H) 8.66 (m,1H) 8.28 (s,1H) 7.63 (m,4H) 7.26 (m,6H) 4.63 (d,2H)	10.88 (s,1H) 8.92 (m,1H) 8.33 (s,1H) 7.72 (d,2H) 7.62 (d,2H) 7.30 (m,4H) 6.89 (d,2H) 4.62 (d,2H) 3.70 (s,3H)
Aus- beute	47%	41%	88%	89%
Schmp.	229	287	259	233
Masse	440 (CI)	434 (EI)	451 (EI)	463 (EI)

81 11.03.02

~~155~~ 525

	
BeispielNr.	230
	10.45 (s, 1H) 8.20 (s, 1H) 8.05 (m, 1H) 7.79 (m, 4H) 7.21 (s, 2H) 3.50 (m, 2H) 1.83 (m, 2H) 1.56 (m, 2H)
Ausbeute	58%
Schmp.	>300
Masse	466 (ES)

				
Beispiel Nr.	231	232	233	234
	10.3 (s, 1H) 8.34 (tr, 1H) 8.2 (s, 1H) 7.9 (m, 4H) 4.3 (q, 2H) 4.2. (m, 2H) 3.23 (tr, 1H) 1.32 (tr, 3H)	9.28 (s, 1H) 8.0 (s, 1H) 7.73 (d, 2H) 7.63 (tr, 1H) 7.18 (d, 2H) 5.0 (m, 1H) 4.3 (s, 2H) 4.14 (m, 2H) 3.11 (tr, 1H)	10.48 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 7.85 (m, 4H) 7.25 (m, 1H) 7.15 (s, 1H) 5.1 (m, 1H) 3.58 (m, 4H)	9.63 (s, 1H) 8.12 (s, 1H) 7.65 (m, 4H) 7.42 (d, 2H) 7.35 (tr, 2H) 7.21 (m, 1H) 7.16 (s, 1H) 5.35 (m, 1H) 1.55 (d, 3H)
Aus- beute	85%	35%	33%	25%
Schmp.				
Masse	330 (EI)	288 (EI)	389 (CI)	448 (ESI)

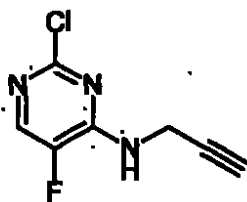
Herstellung der für die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I vorzugsweise verwendeten Zwischenstufen.

Beispiel 1

5 Herstellung von N-(2-Chlor-5-fluor-4-pyrimidiny)-N-2-propynylamin

11,1g (86 mmol) 2,4-Dichlor-5-fluorpyrimidin werden in 60 ml Acetonitril gelöst, 10,2 ml (73 mmol) Triäthylamin und 6,0 ml (86 mmol) Propynylamin werden hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und anschließend in Wasser gegossen. Die Mischung wird mittels Ethylacetat extrahiert, die kombinierten organischen Phasen werden über MgSO₂ getrocknet und das Lösemittel wird mittels Unterdruck evaporiert. Nach Umkristallisierung des verbleibenden Materials mit Diisopropylether / Hexan, beträgt die Ausbeute 10.6 g (87% der Theorie) des Produktes.

15



5-H 8.18 (3.3Hz, 1H)

4CH 4.14 (dd, 2H)

3.20 (t, 1H)

NH 8.65 (tb, 1H)

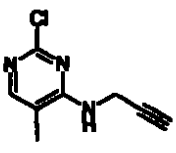
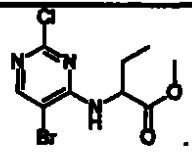
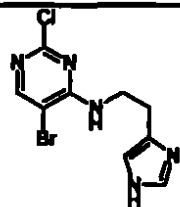
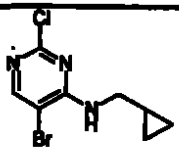
Lösemittel: DMSO

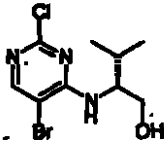
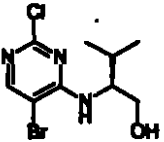
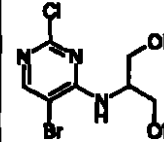
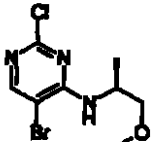
Ausbeute: 87%

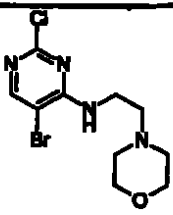
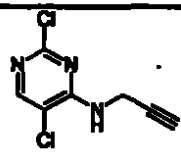
Schmelzpunkt: 96°C

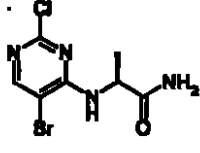
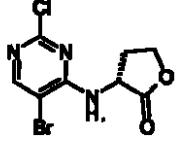
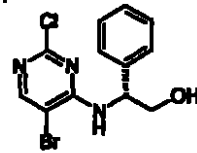
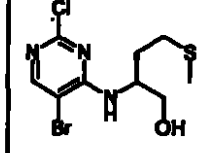
20 Die nachfolgenden beschriebenen 4-(Diaminocyclohexyl)-Derivate werden über reduktive Aminierungen des beschriebenen Keto-Derivates unter Verwendung von Triacetoxyborhydrid (Abdel-Magid, Carson, Harris, Maryanoff, Sha, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3849) synthetisiert. Das Keto-Derivat wird durch TPAP-Oxidation (Griffith, Ley, *Aldrichimica Acta* 1990, 23, 13) des entsprechenden Alkohols erhalten.

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Zwischenverbindungen hergestellt.

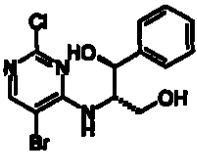
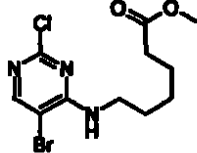
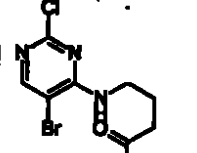
				
Löse- mittel	CDCl ₃	DMSO	DMSO	DMSO
5-H	7.87 (s,1H)	8.34 (s,1H)	8.24 (s,1H)	8.23 (s,1H)
4CH	4.32 (dd,2H)	4.48 (q,1H)	3.59 (td,2H)	3.21 (t,2H)
	2.30 (t,1H)	1.93 (dq,2H)	2.78 (t,2H)	1.10 (mc,1H)
5CH	2.03 (s,3H)	0.92 (t,3H)	7.57 (s,1H)	0.42 (mc,2H)
		3.66 (s,3H)	6.85 (s,1H)	0.37 (mc,2H)
NH	4.91 (sb,1H)	7.69 (d,1H)	7.90 (tb,1H)	7.84 (t,1H)
			11.92 (sb,1H)	
Aus- beute	80%	42%	33%	74%
Schmp.	121-121.5°C	73°C	90°C	98°C

				
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
6-H 4CH OH NH	8.26 (s,1H) 3.59 (mc,2H) 3.90 (mc,1H) 1.98 (mc,1H) 0.94 (d,3H) 0.86 (d,3H) 4.67 (mb,1H) 6.75 (sb,1H)	8.26 (s,1H) 3.58 (mc,2H) 3.97 (mc,1H) 1.96 (mc,1H) 0.92 (d,3H) 0.84 (d,3H) 4.74 (t,1H) 6.87 (d,1H)	8.27 (s,1H) 3.58 (sb,4H) 4.14 (mc,1H) 4.78 (sb,2H) 6.73 (sb,1H)	8.37 (s,1H) 4.40 (m, 1H) 3.49 (dd,1H) 3.33 (dd,1H) 3.26 (s,3H) 1.15 (d,3H) 7.29 (d, 1H)
Aus- beute	82%	91%	41%	74%
Schmp.	113-114°C	121 - 122°C	155-156°C	Öl

		
Lösemittel	DMSO	DMSO
6-H	8.24 (s,1H)	8.36 (s,1H)
4CH	3.49 (q,2H)	4.14 (d,2H)
	2.50 (t,2H)	3.18 (t,1H)
	2.42 (t,4H)	
	3.56 (t,4H)	
OH		
NH	7.57 (sb,1H)	8.40 (s,1H)
Ausbeute	31%	73
Schmp.	118 – 119°C	103 – 104°C

				
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
6-H	8.30 (s,1H) 4.46 (dq,1H) 1.38 (d,3H)	8.32 (s,1H) 5.04 (q,1H) 2.39 (m,2H)	8.29 (s,1H) 3.7-3.9 (2H) 5.19 (m,1H) 7.2-7.4 (5H)	8.24 (s,1H) 4.25 (m,1H) 3.48 (m,2H)
NH	7.60 (sb,1H)	4.31 (q,1H)	7.72 (d,1H) 5.09 (t,1H)	1.86 (m,2H)
OH	7.29 (sb,1H) 7.21 (d,1H)	4.40 (t,1H) 8.13 (d,1H)		2.43 (m,2H) 2.03(s,3H) 7.13 (d,1H) 4.88 (t,1H)
Aus- beute	87%	63%	99%	78%
Schmp.	234°C Zers.	210°C Zers.	152-153°C	130°C

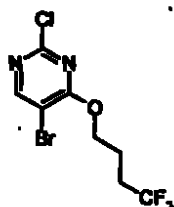
532 102 28
532

			
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO
6-H	8.20 (s, 1H) 3.55 (m, 2H) 4.22 (m, 1H) 5.03 (m, 2H) 7.1-7.4 (5H)	8.21 (s, 1H) 3.33 (q, 2H) 1.53 (m, 4H) 1.28 (m, 2H) 2.29 (t, 2H)	8.22 (s, 1H) 3.39 (q, 2H) 2.26 (t, 2H) 1.79 (q, 2H)
NH	6.53 (d, 1H) 5.93 (d, 1H)	7.74 (t, 1H)	7.78 (t, 1H) 12.11 (sb, 1H)
Aus- beute	93%	99%	11%
Schmp.	Öl	Öl	Öl

Beispiel 2

Herstellung von 5-Brom-2-chlor-4-(4,4,4-trifluorbutoxy)pyrimidin

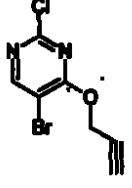
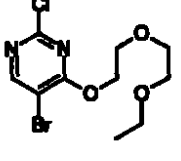
- 5 3,19 g (14 mmol) 5-Brom-2,4-dichlorpyrimidin werden mit 8,06 g (63 mmol) 4,4,4-trifluorbutanol gemischt und 0,74 ml (8.4 mmol) Trifluormethansulfonsäure werden langsam dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und anschließend in Wasser gegossen. Die Mischung wird mittels Ethylacetat extrahiert, die kombinierten organischen
- 10 Phasen werden über $MgSO_2$ getrocknet und das Lösemittel wird mittels Unterdruck evaporiert. Das Produkt ist immer mit variierenden Mengen 2,4-Bisalkoxypyrimidin kontaminiert. Deshalb wird das verbleibende Material mittels Gradientenchromatographie mit Kieselgel als Trägermaterial (Eluent: Hexan und Hexan/ethylacetat im Verhältnis 9:1) gereinigt. Dieses Verfahren führt zu einer
- 15 Ausbeute von 1,70 g (38%) und liefert ebenfalls 1,93 g (34%) an 5-Brom-2,4-bis-(4,4,4-Trifluorbutoxy)pyrimidin (Ausgangsverbindung).



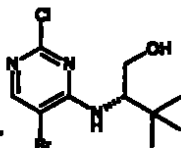
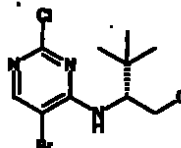
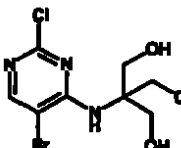
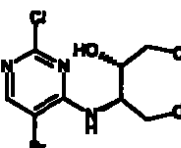
5-H 8.74 (s,1H) Chromatographie: H bis H/EA 9:1
 4C 4.48 (t,2H) Ausbeute: 38%
 H 2.00 (mc,2H) Schmelzpunkt: 66.5 – 67.5°C
 2.44 (mc,2H)

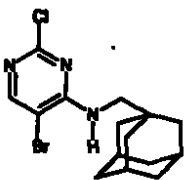
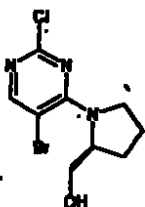
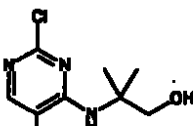
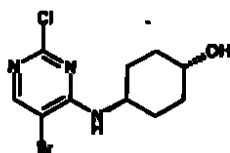
5C
 H

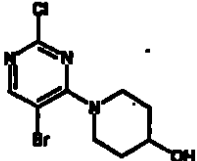
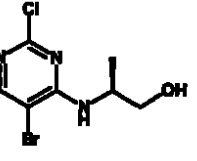
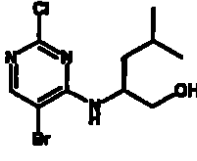
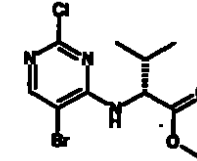
In analoger, Verfahrenweise werden auch die folgenden Verbindungen hergestellt:

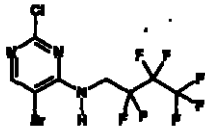
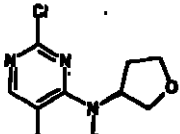
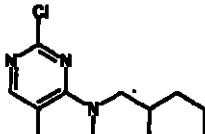
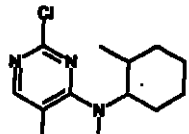
		
	CDCl_3	DMSO
5-H	8.49 (s, 1H)	8.75 (s, 1H)
4CH	5.10 (d, 2H)	4.05 (mc, 2H)
		3.79 (mc, 2H)
		3.60 (mc, 2H)
5CH	2.59 (t, 1H)	3.48 (mc, 2H)
		3.40 (t, 2H)
		1.07 (t, 3H)
Chrom.	H to	DCM to DCM/
	H/EA 4:1	MeOH 95:5
Ausbeute	78%	11%
Schmp.	55°C	Öl

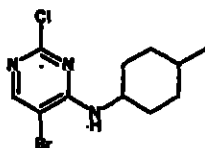
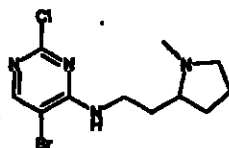
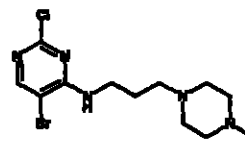
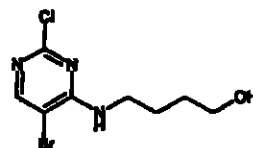
Analog zu den Verfahrensbeispielen 1 und 2 werden auch folgende Zwischenprodukte hergestellt:

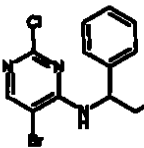
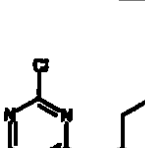
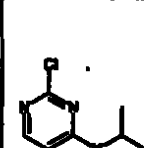
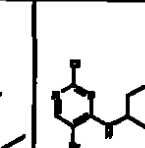
				
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.26 (s,1H) 6.65 (d,1H) 4.70 (t,1H) 4.10 (dt,1H) 3.65 (at,2H) 0.90 (s,9H)	8.26 (s,1H) 6.65 (d,1H) 4.70 (t,1H) 4.10 (dt,1H) 3.65 (at,2H) 0.90 (s,9H)	8.29 (s,1H) 6.32 (s,1H) 4.89 (t,3H) 3.74 (d,6H)	8.28 (s,1H) 7.09 (d,1H) 5.05 (d,1H) 3.95 (m,1H) 3.60 (m,5H) 1.30 (s,3H) 1.28 (s,3H)
Aus- beute	49%	70%	16%	92%
Masse	309 (EI)	309 (EI)	314 (EI)	354 (EI)

				
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.15 (s, 1H) 7.25 (t, 1H) 3.16 (s, 2H) 1.90 (s, 3H) 1.61 (q, 6H) 1.41 (s, 6H)	8.22 (s, 1H) 4.82 (t, 1H) 4.49 (br, 1H) 3.85 (m, 1H) 3.76 (m, 1H) 3.54 (m, 1H) 3.40 (m, 1H) 1.93 (m, 3H) 1.80 (m, 1H)	8.28 (s, 1H) 6.29 (s, 1H) 5.31 (t, 1H) 3.39 (d, 2H) 1.39 (s, 6H)	8.22 (s, 1H) 7.23 (d, 1H) 4.60 (d, 1H) 3.85 (m, 1H) 3.35 (m, 1H) 1.80 (m, 4H) 1.53 (m, 2H) 1.20 (m, 2H)
Aus- beute	70%	75%	48%	24%
Masse	357 (EI)	293 (EI)	281 (EI)	305 (EI)

				
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.38 (s,1H) 4.81 (br,1H) 3.96 (m,2H) 3.72 (m,1H) 3.30 (m,2H) 1.81 (m,2H) 1.48 (m,2H)	8.22 (s,1H) 7.05 (d,1H) 4.82 (t,1H) 4.18 (m,1H) 3.42 (m,2H) 1.15 (d,3H)	8.21 (s,1H) 7.06 (d,1H) 4.81 (t,1H) 4.22 (m,1H) 3.47 (m,2H) 1.51 (m,2H) 1.37 (m,1H) 0.88 (m,6H)	8.31 (s,1H) 7.32 (d,1H) 4.35 (s,1H) 3.68 (s,3H) 2.32 (m,1H) 0.90 (dd,6H)
Aus- beute	19%	71%	99%	77 %
Masse	292 (EI)	266 (EI)	308 (EI)	322 (ES)

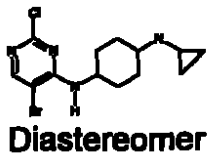
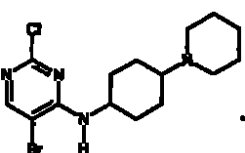
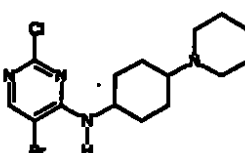
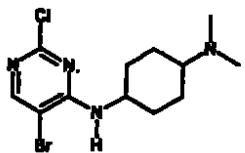
				 trans
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.41 (s,1H) 8.11 (s,1H) 4.28 (t,2H)	8.25 (s,1H) 4.53 (m,1H) 3.88 (m,2H) 3.70 (dd,1H) 3.62 (dd,1H) 2.16 (m,1H) 2.02 (m,1H) 7.56 (d,1H)	8.19 (s,1H) 7.65 (t,1H) 3.18 (t,2H) 1.62 (m,6H) 1.16 (m,3H) 0.90 (m,2H)	8.19 (s,1H) 7.30 (d,1H) 3.65 (m,1H) 1.68 (m,5H) 1.25 (m,4H) 0.78 (d,3H)
Aus- beute	46%	72%	68%	31%
Masse	390 (FAB)	277 (EI)	303 (EI)	305 (EI)

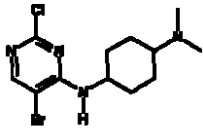
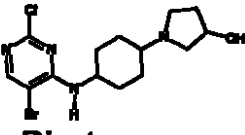
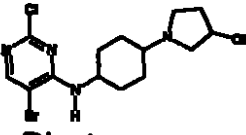
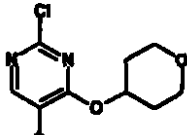
				
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.21 (s,1H) 7.22 (d,1H) 3.88 (m,1H) 1.70 (m,4H) 1.50 (m,2H) 1.28 (m,1H) 1.01 (m,2H) 0.82 (d,3H)	8.35 (t,1H) 8.19 (s,1H) 3.40 (m,2H) 2.97 (p,1H) 2.22 (m,4H) 2.08 (dd,1H) 1.70 (m,6H)	8.21 (s,1H) 7.81 (t,1H) 3.41 (dd,2H) 2.31 (m,10H) 2.13 (s,3H) 1.70 (p,2H)	8.20 (s,1H) 7.71 (t,1H) 4.45 (br,1H) 3.40 (m,4H) 1.60 (m,2H) 1.44 (m,2H)
Aus- beute	22%	32%	28%	98%
Masse	303 (EI)	320 (EI)	349 (EI)	281 (EI)

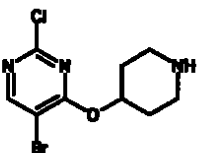
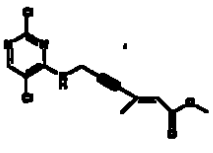
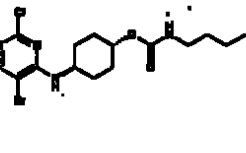
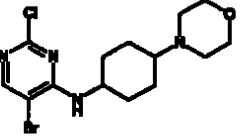
				
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.25 (s,1H) 8.08 (d,1H) 7.35 (m,5H) 5.30 (m,1H) 4.81 (t,1H) 3.45 (m,2H) 2.05 (m,2H)	8.25 (s,1H) 7.38 (d,1H) 4.44 (m,1H) 2.60 (m,2H) 2.24 (m,2H) 2.07 (m,2H) 1.90 (m,2H)	8.20 (s,1H) 7.28 (d,1H) 4.19 (m,1H) 2.40 (m,6H) 1.50 (m,4H) 1.15 (d,3H) 0.91 (t,6H)	8.21 (s,1H) 7.24 (d,1H) 7.02 (t,1H) 4.40 (m,1H) 3.92 (m,1H) 2.95 (q,2H) 1.95 (m,2H) 1.82 (m,2H) 1.59 (m,2H) 1.3 (m,6H) 0.82 (t,3H)
Aus- beute	97%	58%	52%	70%
Masse	343 (EI)	304 (ES)	348 (EI)	

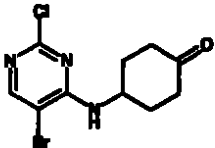
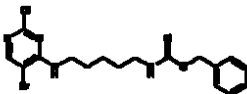
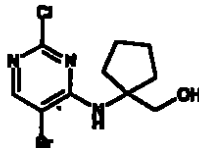
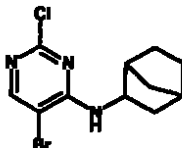
B 11.03.02

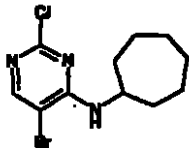
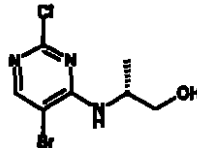
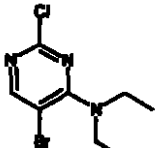
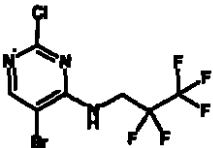
OST 297-8
541

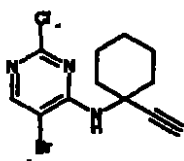
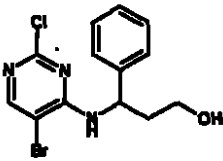
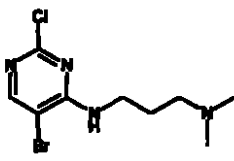
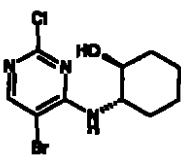
	 Diastereomer 1/2	 Diastereomer 1	 Diastereomer 2	 Diastereomer 1
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
		8.22 (s,1H) 7.21 (d,1H) 3.82 (m,1H) 2.45 (m,4H) 2.22 (m,1H) 1.78 (m,8H) 1.45 (m,6H)	8.25 (s,1H) 6.87 (d,1H) 4.02 (m,1H) 2.45 (m,4H) 2.22 (m,1H) 1.78 (m,8H) 1.45 (m,6H)	8.22 (s,1H) 7.28 (d,1H) 3.85 (m,1H) 2.19 (s,6H) 2.15 (m,1H) 1.82 (m,4H) 1.50 (m,2H) 1.25 (m,2H)
Aus- beute	n.b.	26%	23%	51%
Masse	344 (EI)	374 (EI)	374 (EI)	334 (EI)

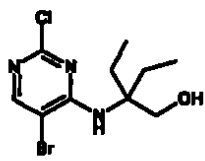
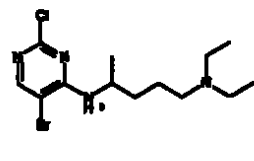
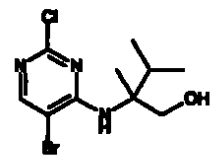
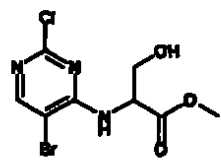
	 Diastereomer 1+2 (ca.1:1)	 Diastereomer 1+2 (ca.1:1)	 Diastereomer 3+4 (ca.1:1)	
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.22 (s,2H) 7.28 (d,1H) 7.10 (d,1H) 4.00 (m,1H) 3.85 (m,1H) 2.19 (s,6H) 2.17 (s,6H) 2.15 (m,1H) 2.00 (m,1H) 1.82 (m,8H) 1.50 (m,6H) 1.25 (m,2H)	8.21 (s,1H) 7.18 (d,1H) 4.62 (s,1H) 4.20 (m,1H) 3.95 (m,1H) 2.75 (dd,1H) 2.50 (m,2H) 2.31 (dd,1H) 2.15 (s,1H) 2.00 (m,1H) 1.82 (m,4H) 1.55 (m,5H)	8.21 (s,1H) 7.22 (d,1H) 4.65 (s,1H) 4.15 (m,1H) 3.85 (m,1H) 2.78 (m,1H) 2.60 (m,1H) 2.38 (dd,1H) 1.95 (m,3H) 1.80 (m,2H) 1.52 (m,3H) 1.20 (m,2H)	8.71 (s,1H) 5.32 (m,1H) 3.82 (m,2H) 3.55 (m,2H) 2.00 (m,2H) 1.70 (m,2H)
Aus- beute	13%	35%	21%	40%
Masse	334 (EI)	374 (EI)	374 (EI)	292 (EI)

				 Diastereomere 1+2 (ca. 1:1)
Löse- mittel	DMSO	CDCl ₃	DMSO	CDCl ₃
	8.50 (s, 1H) 4.10 (m, 2H) 3.72 (m, 1H) 3.30 (m, 2H) 1.75 (m, 2H) 1.35 (m, 2H)	8.08 (s, 1H) 6.04 (m, 1H) 5.71 (br, 1H) 4.48 (d, 2H) 3.71 (s, 3H) 2.25 (s, 3H)	8.23 (s, 1H) 7.27 (d, 1H) 7.04 (t, 1H) 4.46 (m, 1H) 3.95 (m, 1H) 2.94 (m, 2H) 1.92 (m, 4H) 1.62 (m, 2H) 1.32 (m, 6H) 0.84 (t, 3H)	8.11 (s, 2H, 1+2) 5.55 (m, 1H, 1) 5.29 (m, 1H, 2) 4.25 (m, 1H, 1) 3.98 (m, 1H, 2) 3.72 (m, 8H, 1+2) 2.65 (m, 8H, 1+2) 1.70 (m, 18H, 1+2)
Aus- beute	3%	30%	70%	66%
Masse	291 (EI)	300 (ES)	405 (ES)	375 (ES)

				
Löse- mittel	CDCl ₃	CDCl ₃	DMSO	DMSO
	8.14 (s,1H) 5.41 (m,1H) 4.49 (m,1H) 2.44 (m,6H) 1.79 (m,2H)	8.20 (s,1H) 7.71 (m,1H) 7.30 (m,6H) 4.97 (s,2H) 3.00 (m,2H) 1.40 (m,8H)	8.22 (s,1H) 6.35 (s,1H) 5.19 (t,1H) 3.54 (d,2H) 2.00 (m,2H) 1.75 (m,4H) 1.53 (m,2H)	8.22 (s,1H) 7.12 (d,1H) 4.10 (m,1H) 2.20 (m,1H) 1.89 (m,1H) 1.35 (m,8H)
Aus- beute	58%	77%	48%	60%
Masse	304 (ES)	427 (ES)	308 (EI)	301 (EI)

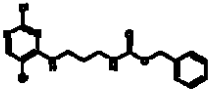
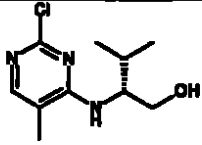
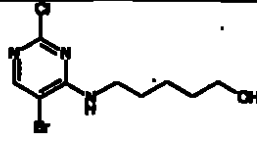
				
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.19 (s,1H) 7.21 (d,1H) 4.03 (m,1H) 1.60 (m,12H)	8.21 (s,1H) 7.03 (d,1H) 4.83 (t,1H) 4.13 (m,1H) 3.47 (m,2H) 1.12 (d,3H)	8.28 (s,1H) 3.62 (q,4H) 1.18 (t,6H)	8.41 (s,1H) 8.15 (t,1H) 4.21 (td,2H)
Aus- beute	73%	61%	13%	21%
Masse	303 (EI)	267 (EI)	265 (EI)	339 (EI)

				
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.36 (s,1H) 6.56 (s,1H) 3.81 (s,1H) 2.28 (m,2H) 1.83 (m,2H) 1.58 (m,6H)	8.26 (s,1H) 8.06 (d,1H) 7.30 (m,5H) 5.29 (m,1H) 4.81 (t,1H) 3.42 (m,2H) 2.10 (m,2H)	8.32 (t,1H) 8.15 (s,1H) 3.40 (m,2H) 2.34 (m,2H) 2.18 (s,6H) 1.69 (m,2H)	8.15 (s,1H) 7.06 (d,1H) 4.65 (br,1H) 3.79 (m,1H) 3.52 (m,1H) 1.86 (m,2H) 1.61 (m,2H) 1.25 (m,4H)
Aus- beute	84%	97%	22%	53%
Masse	314 (EI)	343 (EI)	294 (EI)	307 (EI)

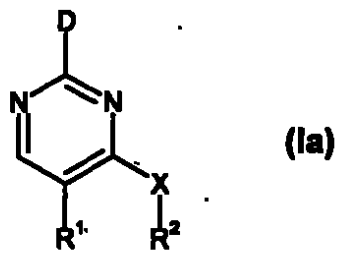
				
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO	
	8.29 (s,1H) 6.05 (s,1H) 5.18 (m,1H) 3.54 (s,2H) 1.92 (m,2H) 1.70 (m,2H)	8.18 (s,1H) 7.25 (d,1H) 4.15 (m,1H) 2.40 (m,6H) 1.50 (m,4H) 1.17 (d,3H) 0.90 (dd,6H)	8.29 (s,1H) 6.18 (s,1H) 5.15 (t,1H) 3.70 (m,1H) 3.49 (m,1H) 2.60 (m,1H) 0.92 (d,3H) 0.83 (d,3H)	8.38 (s,1H) 7.28 (d,1H) 5.28 (t,1H) 4.65 (m,1H) 3.86 (m,2H) 3.65 (s,3H)
Aus- beute	16%	52%	27%	63%
Masse	308 (EI)	350 (EI)	308 (EI)	309 (EI)

11.11.2014

548

			
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO
	8.22 (s,1H) 7.65 (t,1H) 7.30 (m,6H) 5.01 (s,2H) 3.38 (m,2H) 3.04 (m,2H) 1.68 (m,2H)	7.75 (s,1H) 6.55 (d,1H) 4.54 (m,1	8.18 (s,1H) 7.69 (t,1H) 4.32 (br,1H) 3.35 (m,4H) 1.40 (m,6H)
Aus- beute	77%	50%	43%
Masse	398 (EI)	229 (EI)	295 (EI)

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



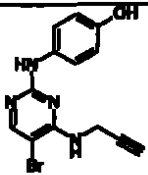
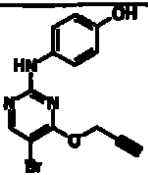
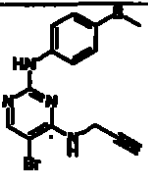
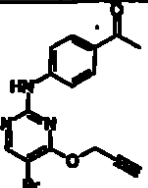
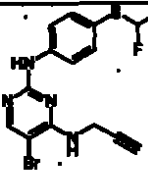
5

in der

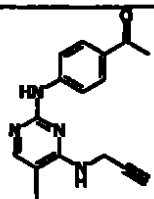
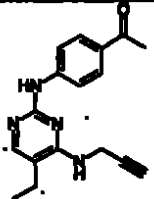
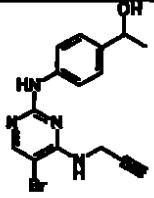
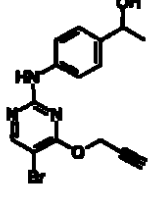
D für Halogen, und X, R¹, und R² die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben.

10 Insbesondere wertvoll sind solche Zwischenprodukte der allgemeinen Formel Ia, in der D für Chlor steht und X, R¹ und R² die in der allgemeinen Formel angegebenen Bedeutungen haben.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch solche Verbindungen, die unter das Schutzrecht DE 4029650 fallen und deren Wirkung im fungiziden Bereich liegt, die jedoch nicht als CDK-Inhibitoren beschrieben sind, und auch ihre Verwendung zur Behandlung von Krebs wird nicht beschrieben wird.

Nr.	Struktur	Name
5		4-[[5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-phenol
6		4-[[5-Brom-4-(2-propynyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]-phenol
16		5-Brom-N2-(4-methylthiophenyl)-N4-2-propynyl-2,4-pyrimidindiamin
22		1-[4-[[5-Brom-4-(2-propynyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-ethanon
23		5-Brom-N2-(4-difluormethylthiophenyl)-N4-2-propynyl-2,4-pyrimidindiamin

Nr.	Struktur	Name
24		5-Brom-N4-2-propynyl-N2-(4-trifluormethylthiophenyl)-2,4-pyrimidinediamin
35		5-Brom-N4-2-propynyl-N2-(3-trifluormethylthiophenyl)-2,4-pyrimidindiamin
37		N-[5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]-indazol-5-amin
38		N-[5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]-benzthiazol-5-amin
42		4-[[5-Fluor-4-(2-propynyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]-phenol
43		4-[[5-Chlor-4-(2-propynyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]-phenol
50		1-[4-[(5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanon

Nr.	Struktur	Name
54		1-[4-[(5-Iod-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanon
70		1-[4-[(5-Ethyl-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanon
81		1-[4-[(5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanol
82		1-[4-[(5-Brom-4-(2-propynyloxy)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanol

Die Erfindung betrifft somit weiterhin pharmazeutische Mittel umfassend eine Verbindung der allgemeinen Formel I

in der

- 5 R^1 für Halogen oder C_1-C_3 -Alkyl steht
 X für Sauerstoff oder $-NH$ steht,
 A für Wasserstoff steht
 B für Hydroxy, $-CO-Alkyl-R^7$, $-S-CHF_2$, $-S-(CH_2)_nCH(OH)CH_2N-R^3R^4$, $-S-CF_3$, oder $-CH(OH)-CH_3$, steht, oder
 A und B unabhängig voneinander eine Gruppe



R^2, R^3, R^4, R^7 und R^8 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, sowie der Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

15 Die erfindungsgemäßen Mittel können ebenfalls zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen und
20 viralen Infektionen, wobei unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter
25 chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C, und HIV Erkrankungen
30 verwendet werden.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die biologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

5 Beispiel 1

CDK2/CycE Kinase Assay.

- Rekombinante CDK2- und CycE-GST-Fusionsproteine, gereinigt aus
- 10 Bakulovirus-infizierten Insektenzellen (Sf9), wurden von Dr. Dieter Marmé, Klinik für Tumorbologie Freiburg, erhalten. Histon IIIS, das als Kinase-Substrat verwendet wurde, wurde bei der Fa. Sigma gekauft.
 - 15 CDK2/CycE (50 ng/Meßpunkt) wurde für 15 min bei 22°C in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie innerhalb des Bereiches 0,01 - 100 µM) in Assaypuffer [50 mM Tris/HCl pH8,0, 10 mM MgCl₂, 0,1 mM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,5 µM Adenosintrisphosphat (ATP), 10 µg/Meßpunkt Histon IIIS, 0,2 µCi/Meßpunkt ³³P-gamma ATP, 0,05% NP40, 12,5% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von EDTA-Lösung (250 mM, pH8,0, 14 µl/Meßpunkt) gestoppt.
 - 20 Von jedem Reaktionsansatz wurden 10 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac) aufgetragen, und nicht-eingebautes ³³P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen der Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt. Nach dem Trocknen der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die Filterstreifen mit Szintillator-Streifen (MeltiLex™ A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei
 - 25 90°C eingebrannt. Die Menge an eingebautem ³³P (Substratphosphorylierung) wurde durch Szintillationsmessung in einem gamma-Strahlungsmeßgerät (Wallac) bestimmt.

~~55~~ ~~55~~ ~~55~~
555

Beispiel 2

Proliferationsassay

- 5 Kultivierte humane Tumorzellen (wie angegeben) wurden in einer Dichte von 5000 Zellen/Meßpunkt in einer 96-Loch Multititerplatte in 200 µl des entsprechenden Wachstumsmediums ausplattiert. Nach 24 Stunden wurden die Zellen einer Platte (Nullpunkt-Platte) mit Kristallviolett gefärbt (s.u.), während das Medium der anderen Platten durch frisches Kulturmedium (200 µl), dem die
- 10 Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen (0 µM, sowie im Bereich 0,01 - 30 µM; die finale Konzentration des Lösungsmittels Dimethylsulfoxid betrug 0,5%) zugesetzt waren, ersetzt. Die Zellen wurden für 4 Tage in Anwesenheit der Testsubstanzen inkubiert. Die Zellproliferation wurde durch Färbung der Zellen mit Kristallviolett bestimmt: Die Zellen wurden durch Zugabe von 20
- 15 µl/Meßpunkt einer 11%igen Glutaraldehyd-Lösung 15 min bei Raumtemperatur fixiert. Nach dreimaligem Waschen der fixierten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Die Zellen wurden durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 0,1%igen Kristallviolett-Lösung (pH durch Zugabe von Essigsäure auf pH3 eingestellt) gefärbt. Nach dreimaligem Waschen der
- 20 gefärbten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Der Farbstoff wurde durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 10%igen Essigsäure-Lösung gelöst. Die Extinktion wurde photometrisch bei einer Wellenlänge von 595 nm bestimmt. Die prozentuale Änderung des Zellwachstums wurde durch Normalisierung der Meßwerte auf die
- 25 Extinktionwerte der Nullpunktplatte (=0%) und die Extinktion der unbehandelten (0 µM) Zellen (=100%) berechnet.

Die Ergebnisse aus Beispiel 1 und 2 sind in der folgenden Tabelle angegeben.

5110300

556

Beispiel Nummer	Inhibiti on IC ₅₀ [nM]	Proliferation IC ₅₀ [µM]				= Sw
	CDK2/CycE	MCF7	H460	HCT116	DU145	(g/l)
22	40	1,2	1,5	1,5	1,5	0.003
37	70	4				0.006
6	70	4	6			0.008
40	20	1	3	3	9	0.002
51	70	8				
20	60	4				
21	400	2				
1	300	8				
2	700					
16	300	3				
24	400	5				
26	300	3				
35	120	>10				
23	180	3				
11	6	0,2	0,5	0,3	0,2	
38	80	>10				
34	1800					
10	4	0,2	0,5	0,5	0,5	
12	400	4				
25	70	1,2	1,5	1,1	1,2	0.017
9	7	0,9		3	3	
7	6	0,7	1,5	1,2	0,5	0.028
31	800	7				0.0023
14	200	3				0.013
18	2000					0.039
3	200	8				0.039
19	800	>10				0.041
13	2000	>10				

113

557

Beispiel Nummer	Inhibiti n IC ₅₀ [nM]	Proliferati n IC ₅₀ [µM]				Sw
	CDK2/CycE	MCF7	H460	HCT116	DU145	(g/l)
17	1000	>10				0.04
4	40	8				0.042
15	300	>10				0.024
8	<10	4				0.007
43	200	6				0.04
36	30	0,4	0,6	0,5	0,6	0.018
27	>10000					
42	2000					0.043
39	300					0.0016
44	8	1,2	0,4	0,4	0,3	0.005
45	10	2	1,7	1,2	0,5	0.0094
50	150					
5	90	10				0.043
46	7	2				0.0069
52	200	0,2	1,6	1,2	2	0.0005
53	300	1,6				0.026
54	100	1,1				0.0015
47	12	0,7	1,8	1,3	0,9	
56	80	4				0.023
49	50	>10				0.044
48	4	0,2	1	0,4	0,3	0.042
96	400					0.0005
97	Keine Inhibition					0.0005
98	2000					
85	2000					0.001
84	400					0.0005
86	3000					
87	250	0,8				0.003
22	40	1,2	1,5	1,5	1,5	0.003

0110300

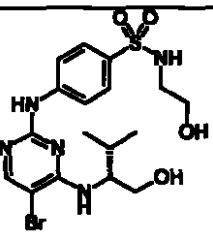
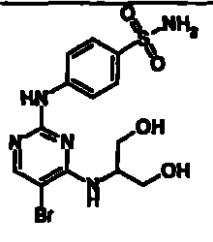
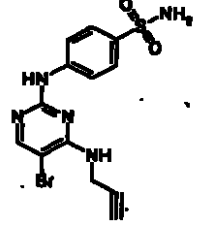
558 188-111 558

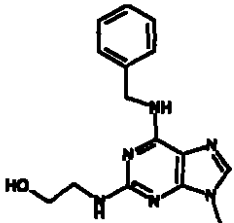
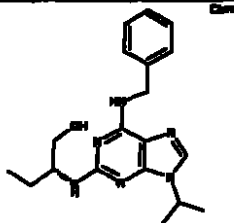
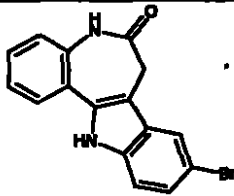
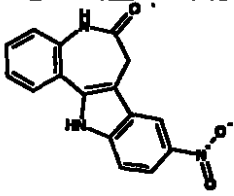
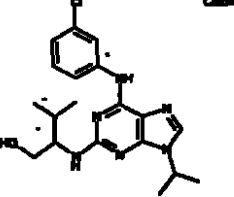
Beispiel Nummer	Inhibition IC ₅₀ [nM]	Proliferation IC ₅₀ [µM]				Sw
	CDK2/CycE	MCF7	H460	HCT116	DU145	(g/l)
37	70	4				0.008
6	70	4	6			0.008
16	300	3				
24	400	5				
35	120	>10				
23	180	3				
38	80	>10				
43	200	6				0.04
42	2000					0.043
50	150					
5	90	10				0.043
54	100	1,1				0.0015

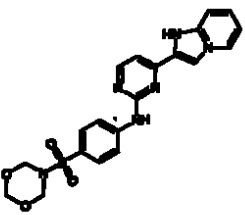
Überlegenheitsnachweis der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den bekannten Verbindungen

- 5 Zum Nachweis der Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den bekannten Verbindungen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen mit bekannten Referenzverbindungen und strukturähnlichen bekannten Verbindungen im Enzymtest verglichen. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.

10

Beispiel-Nr.	R ²	A	CDK2/ CycE IC ₅₀ [nM]	MCF-7 IC ₅₀ [µM]	Löslich- keit (g/l)
 Nr. 48	CH(C ₃ H ₇)- CH ₂ -OH-	-SO ₂ -N- (CH ₂) ₂ -OH	4	0.2	0,042
 Nr. 9	CH(CH ₂ OH) ₂	SO ₂ NH ₂	7	0,9	0,009
 Nr. 11	Propargyl- NH-	SO ₂ NH ₂	6	0,2	

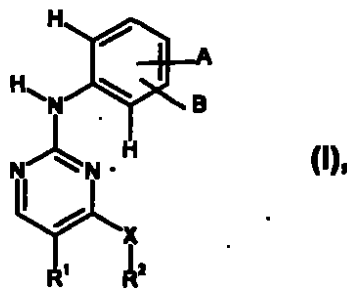
Beispiel-Nr.	R ²	A	CDK2/ CycE IC ₅₀ [nM]	MCF-7 IC ₅₀ [μM]	Löslich- keit (g/l)
 Olomoucine			7000	30	
 Roscovitine			1500	8	
 Kenpauillone			1800	6	
 Alsterpauillone			90	1.2	
 Purvalanol A			10	2	

Beispiel-Nr.	R ²	A	CDK2/ CycE IC ₅₀ [nM]	MCF-7 IC ₅₀ [μM]	Löslich- keit (g/l)
Beispiel 11 aus WO01/14375 (Seite 38)			190		
					

- 5 Aus den Ergebnissen der Tabelle ist zu erkennen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen sowohl im Enzym-Test, als auch im Zell-Test deutlich höhere Aktivitäten am Enzym und in MCF-7-Zellen als die aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen aufweisen. Damit sind die erfindungsgemäßen Verbindungen den bekannten Verbindungen weit überlegen.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



5

in der

10

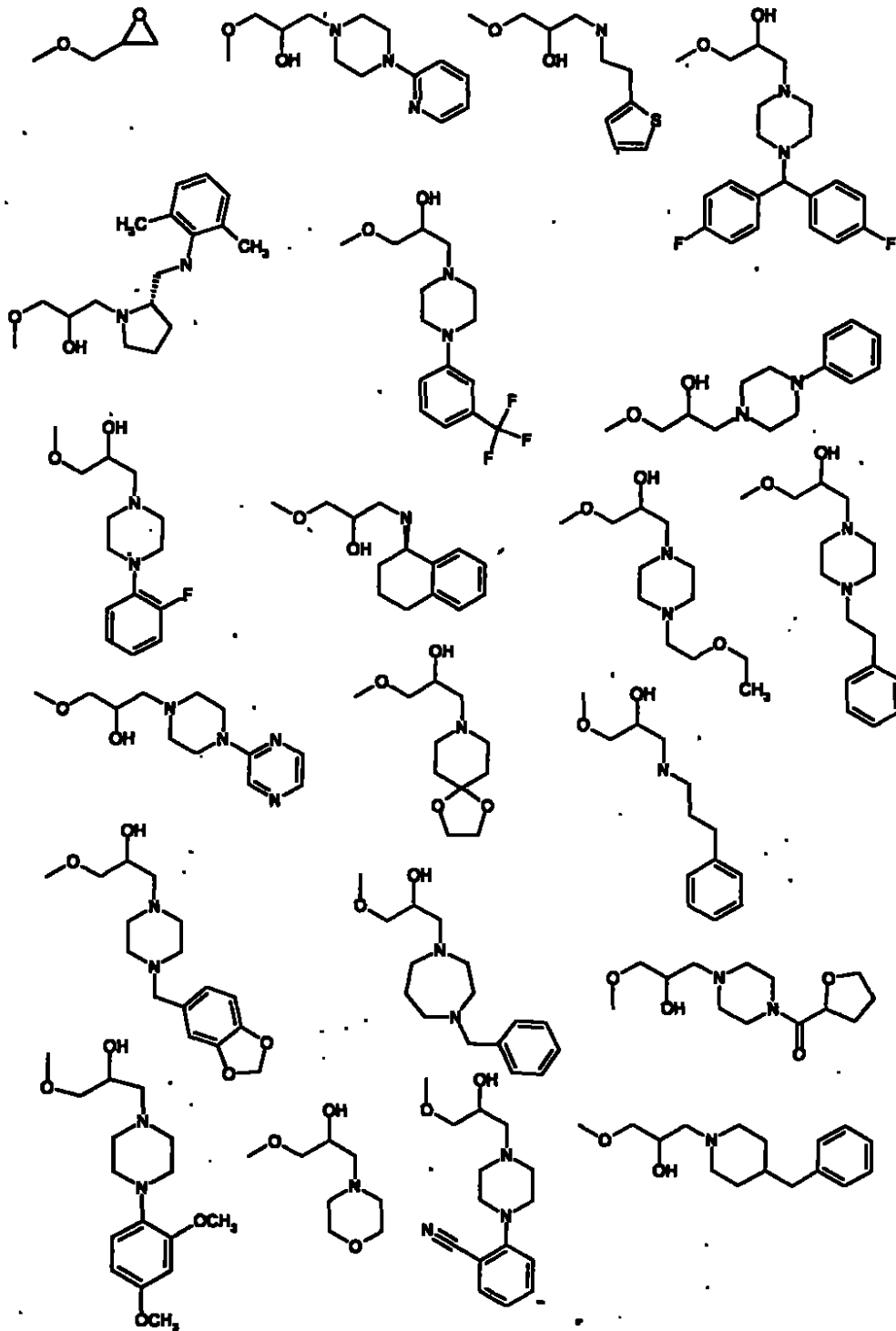
R^1 für Wasserstoff, Halogen, C_1-C_8 -Alkyl, Nitro oder für die Gruppe $-COR^5$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_nR^5$, $-S-CF_3$ oder $-SO_2CF_3$ steht,

15

R^2 für C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl, C_2-C_{10} -Alkynyl oder C_3-C_{10} -Cycloalkyl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C_1-C_8 -Alkoxy, C_1-C_8 -Alkylthio, Amino, Cyano, C_1-C_8 -Alkyl, $-NH-(CH_2)_n-C_3-C_{10}$ -Cycloalkyl, C_3-C_{10} -Cycloalkyl, C_1-C_8 -Hydroxyalkyl, C_2-C_8 -Alkenyl, C_2-C_8 -Alkynyl, C_1-C_8 -Alkoxy- C_1-C_8 -Alkyl, C_1-C_8 -Alkoxy- C_1-C_8 -Alkoxy- C_1-C_8 -Alkyl, $-NHC_1-C_8$ -Alkyl, $-N(C_1-C_8$ -Alkyl) $_2$, $-SO(C_1-C_8$ -Alkyl), $-SO_2(C_1-C_8$ -Alkyl), C_1-C_8 -Alkanoyl, $-CONR^3R^4$, $-COR^5$, C_1-C_8 -AlkylOAc, Carboxy, Aryl, Heteroaryl, $-(CH_2)_n$ -Aryl, $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl, Phenyl- $(CH_2)_n$ - R^5 , $-(CH_2)_nPO_3(R^5)_2$ oder mit der Gruppe $-R^6$ oder $-NR^3R^4$ substituiertes C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl, C_2-C_{10} -Alkynyl oder C_3-C_{10} -Cycloalkyl steht und das Phenyl, C_3-C_{10} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, $-(CH_2)_n$ -Aryl und $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_8 -Alkyl, C_1-C_8 -Alkoxy, oder mit der Gruppe $-CF_3$ oder $-OCF_3$ substituiert

25

- 5 sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,
- 10 X für Sauerstoff oder für die Gruppe -NH-, -N(C₁-C₃-Alkyl) oder für -OC₃-C₁₀-Cycloalkyl welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit einem Heteroaromaten substituiert sein kann, steht oder
- 15 X und R² gemeinsam einen C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann,
- 20 A und B jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy oder für die Gruppe -SR⁷, -S(O)R⁷, -SO₂R⁷, -NHSO₂R⁷, -CH(OH)R⁷, -CR⁷(OH)-R⁷, C₁-C₆-AlkylP(O)OR³OR⁴, -COR⁷ oder



stehen,

oder

A und B

5

gemeinsam einen C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring bilden der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein

- 5 oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂R⁷, C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆-AlkylOAc, Phenyl, oder mit der Gruppe R⁶ substituiert sein kann, wobei das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder
- 10 mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann,
- 15 R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl, Dihydroxy-C₁-C₆-Alkyl, Heteroaryl oder für die Gruppe -(CH₂)_nNR³R⁴, -CNHNH₂ oder -NR³R⁴ stehen oder
- 20 R³ und R⁴ gemeinsam einen C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring bilden der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, steht,
- 25 R⁵ für Hydroxy, Benzoxy, C₁-C₆-Alkylthio oder C₁-C₆-Alkoxy steht,
- R⁶ für einen Heteroaryl oder C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring steht, wobei der Ring die oben angegebene Bedeutung hat,
- 30 R⁷ für Phenyl, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl mit der oben angegebenen Bedeutung, oder für die Gruppe -NR³R⁴ steht, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Phenyl, -NR³R⁴ oder Phenyl,

576 195 12
566

122

5

10

n

15

20

25

30

welches selbst, ein-oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy,

C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl,

C₂-C₁₀-Alkynyl oder C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht, oder für Phenyl steht, welches selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann und

für 0 - 6 steht,

bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salzen.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I in der

R¹ für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Nitro oder für die Gruppe -COR⁵, -OCF₃, -(CH₂)_nR⁵, -S-CF₃ oder -SO₂CF₃ steht,

R² für C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl oder C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, -NH-(CH₂)_n-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy, Aryl, Heteroaryl, -(CH₂)_n-Aryl, -(CH₂)_n-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_n-R⁵, -(CH₂)_nPO₃(R⁵)₂ oder mit der Gruppe -R⁶ oder -NR³R⁴ substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl oder C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht und das Phenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, -(CH₂)_n-Aryl und -(CH₂)_n-

5

Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, oder mit der Gruppe $-CF_3$ oder $-OCF_3$ substituiert sein kann, und der Ring des C_3-C_{10} -Cycloalkyls und das C_1-C_{10} -Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff-, Sauerstoff- und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere $=C=O$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

10

X

für Sauerstoff oder für die Gruppe $-NH-$, $-N(C_1-C_3\text{-Alkyl})$ oder für $-OC_3-C_{10}$ -Cycloalkyl welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit einem Heteroaromaten substituiert sein kann, steht

15

oder

X und R^2

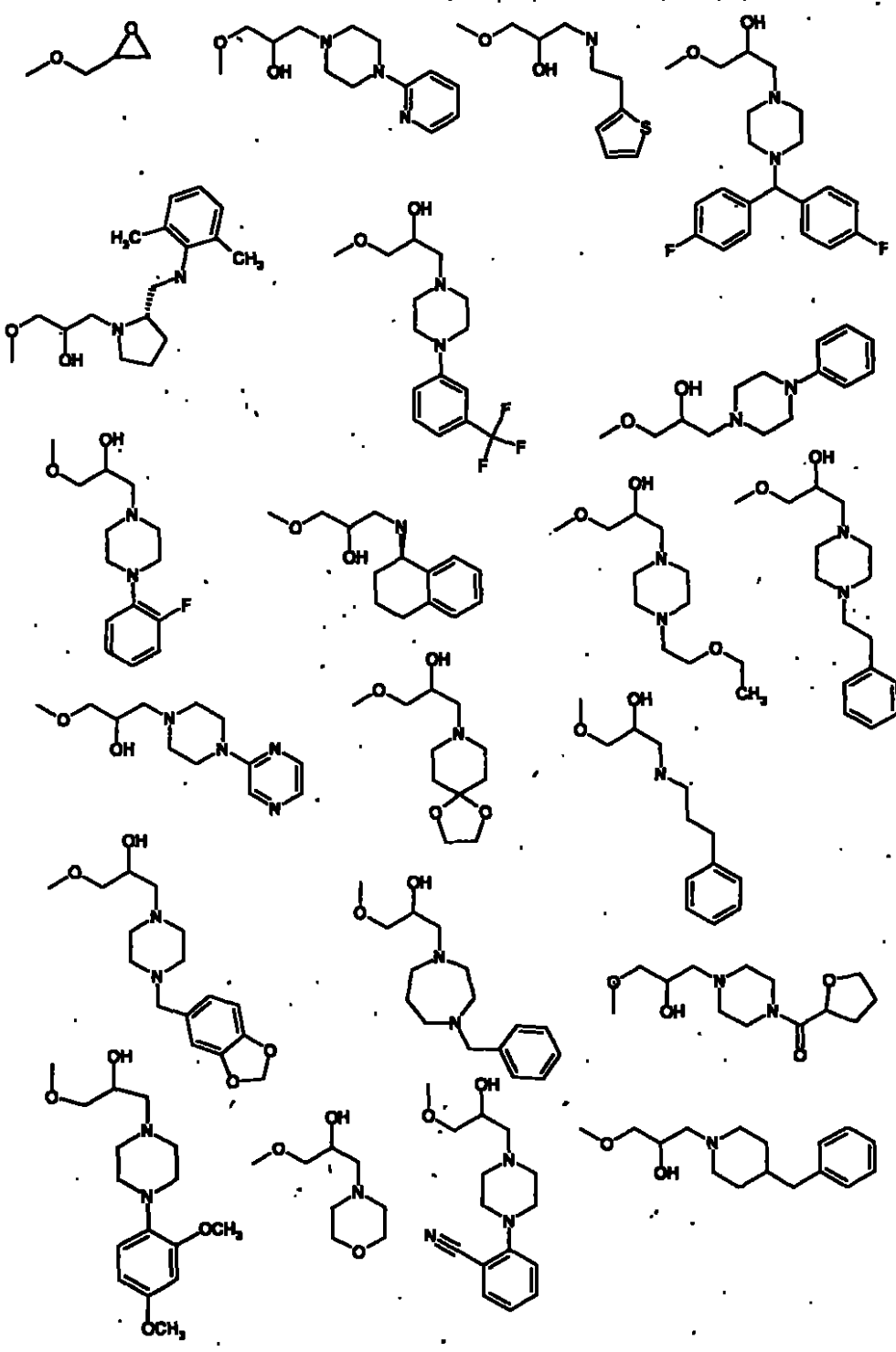
gemeinsam einen C_3-C_{10} -Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann,

20

A und B

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkoxy oder für die Gruppe $-S-CH_3$, $-SO_2-C_2H_4-OH$, $-CO-CH_3$, $-S-CHF_2$, $-S-(CH_2)_nCH(OH)CH_2N-R^3R^4$, $-CH_2P(O)OR^3OR^4$, $-S-CF_3$, $-SO-CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2-(CH_2)_n-N-R^3R^4$, $-SO_2NR^3R^4$, $-SO_2R^7$, $-CH(OH)-CH_3$ oder

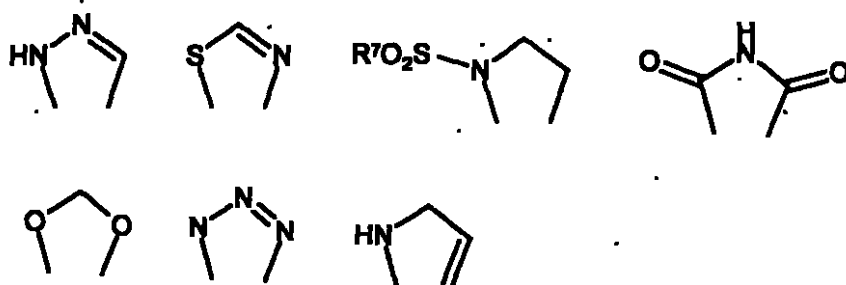
25



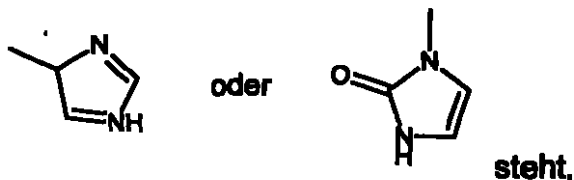
stehen, oder

5

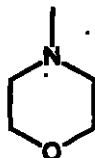
A und B gemeinsam eine Gruppe



- 5 bilden können,
 R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxy, Hydroxy- C_1 - C_6 -Alkyl, Dihydroxy- C_1 - C_6 -Alkyl, Heteroaryl oder für die Gruppe $-(CH_2)_nNR^3R^4$, $-CNHNH_2$ oder $-NR^3R^4$ stehen
 R^5 für Hydroxy, Benzoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio oder C_1 - C_6 -Alkoxy steht,
 R^6 für die Gruppe



- R^7 für Phenyl, C_1 - C_6 -Alkyl, $-C_2H_4OH$, $-NR^3R^4$, oder die Gruppe



steht und

- n für 0 – 6 steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Enantiomeren, Diastereomeren und Salzen.

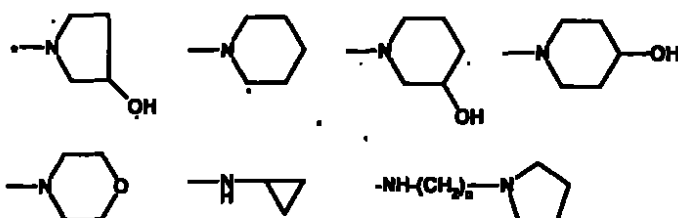
20 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

- R^1 für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_3 -Alkyl oder für die Gruppe $-(CH_2)_nR^5$ steht,
 R^2 für $-CH(CH_3)-(CH_2)_nR^5$, $-CH-(CH_2OH)_2$, $-(CH_2)_nR^7$,

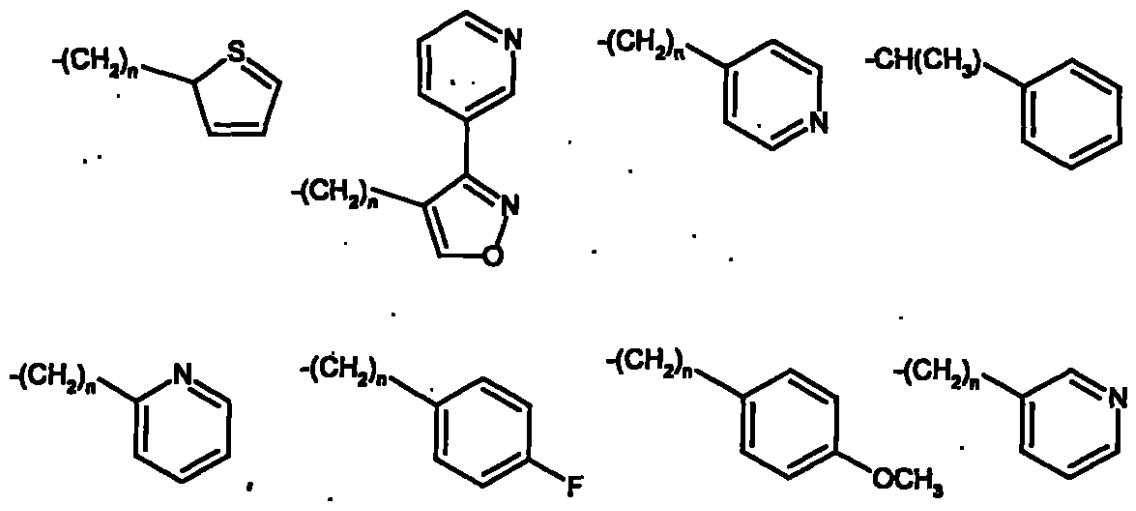
126
570

$-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-\text{CH}_2\text{R}^5$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CO}-\text{R}^5$,
 $\text{C}_2-\text{C}_4\text{-Alkynyl}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^5$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OAC})_2$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^6$,
 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{CF}_2)_n-\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}_2$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{Phenyl}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^5$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-$
 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{Phenyl}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$
 $\text{C}_2\text{H}_4-\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}=\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{COR}^5$, $-\text{CH}(\text{Ph})-(\text{CH}_2)_n-$
 R^5 , $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^5$, $-(\text{CH}_2)_n\text{PO}_3(\text{R}^5)_2$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^5$,
 $-\text{CH}((\text{CH}_2)_n\text{OR}^5)\text{CO}-\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONHCH}((\text{CH}_2)_n\text{R}^5)_2$,
 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-\text{COR}^5$, $-\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5-(\text{CH}_2)_n\text{C}_3-\text{C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$,
 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_3-\text{C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_3-\text{C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, ein- oder
mehrfach mit Hydroxy, $\text{C}_1-\text{C}_8\text{-Alkyl}$ oder der Gruppe $-\text{COONH}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ oder $-\text{NR}^3\text{R}^4$ substituiertes $\text{C}_3-\text{C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$,
 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^3\text{R}^4$,
 $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{CH}_2)_n(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$,
 $-\text{C}(\text{CH}_2)_n-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{t-Butyl})-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$,
 $-\text{CCH}_3(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$,
 $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-\text{COR}^5$, $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})-\text{NH}-\text{Ph}$,
 $-\text{CH}((\text{CH}_2)_n(\text{C}_3\text{H}_7))-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$,
 $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})-\text{NH}-\text{Ph}(\text{OR}^5)_3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$,
 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^3\text{R}^4$, $\text{R}^5-(\text{CH}_2)_n-\text{C}^*\text{H}-\text{CH}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$,
 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_8\text{-Alkyl}$ oder
 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}-((\text{CH}_2)_n\text{R}^5)_2$,

oder für $\text{C}_3-\text{C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$ steht, welches mit der Gruppe

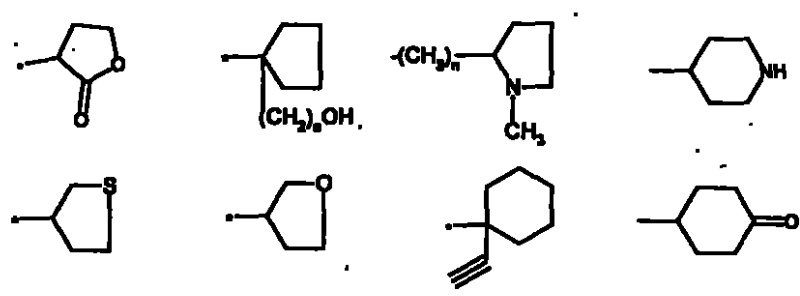


substituiert ist, oder für die Gruppe



5

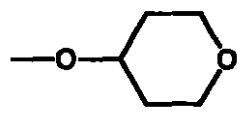
oder für die Gruppe



10

X

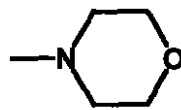
steht,
für Sauerstoff oder für die Gruppe -NH-, -N(C₁-C₃-Alkyl)
oder



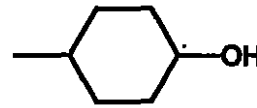
15

X und R2

steht,
oder
gemeinsam eine Gruppe



oder



5

bilden,

A und B

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy,

C₁-C₈-Alkoxy oder für die Gruppe -S-CH₃.

-SO₂-C₂H₄-OH, -CO-CH₃, -S-CHF₂,

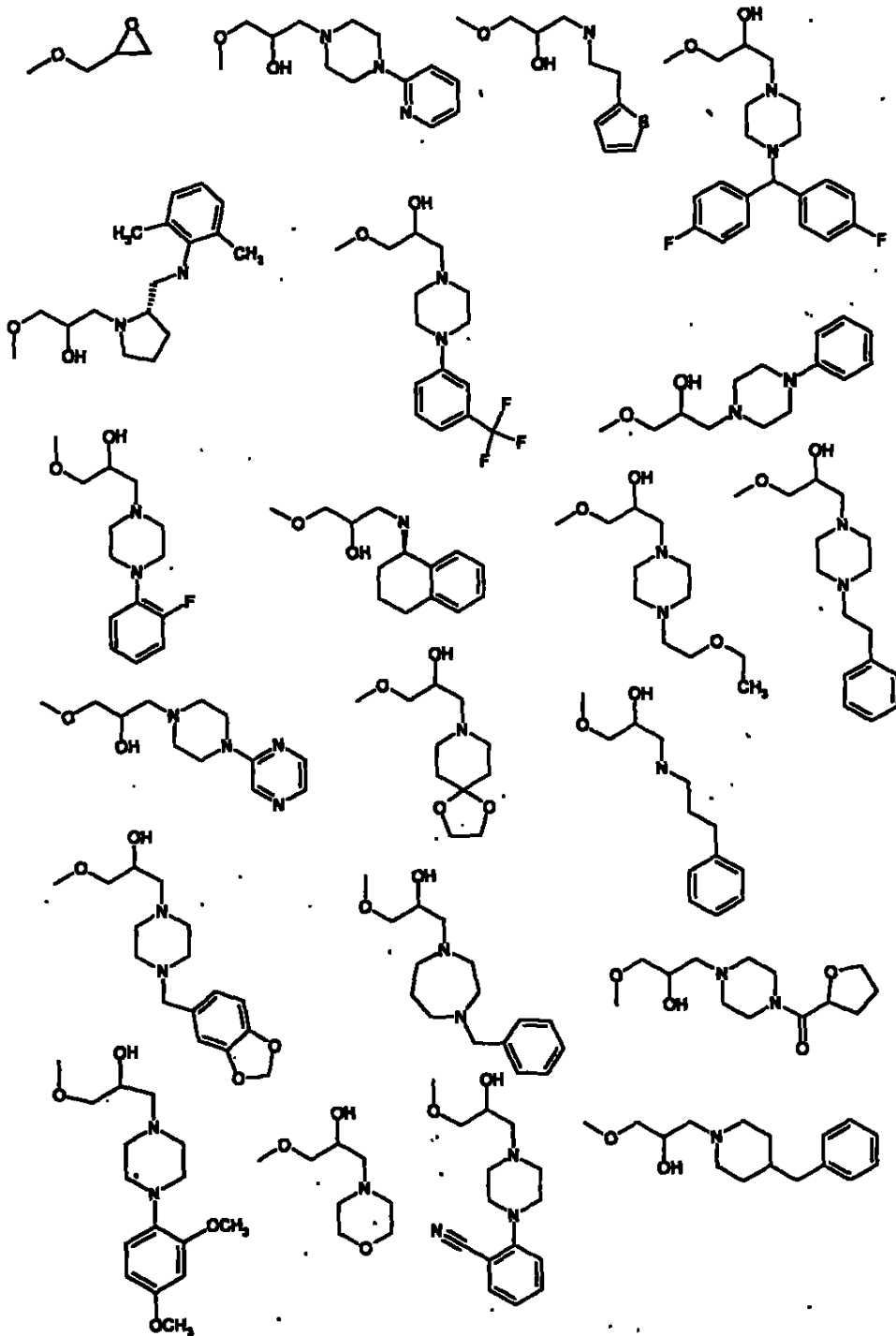
-S-(CH₂)_nCH(OH)CH₂N-R³R⁴, -CH₂PO(OC₂H₅)₂, -S-CF₃,

-SO-CH₃, -SO₂CF₃, -SO₂-(CH₂)_n-N-R³R⁴, -SO₂-NR³R⁴,

-SO₂R⁷, -CH(OH)-CH₃, -COOH, -CH((CH₂)_nR⁵)₂, -(CH₂)_nR⁵,

-COO-C₁-C₈-Alkyl, -CONR³R⁴ oder

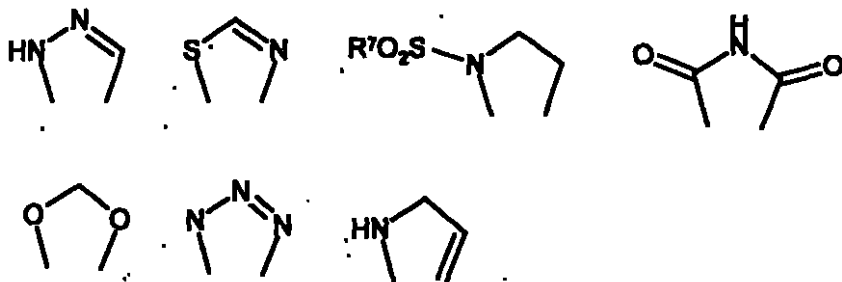
10



stehen, oder

5

A und B gemeinsam eine Gruppe

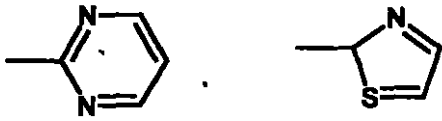


5

bilden können,

R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_1 - C_6 -Alkyl, Dihydroxy- C_1 - C_6 -Alkyl oder für die Gruppe $-(CH_2)_nNR^3R^4$, $-CNHNH_2$, $-NR^3R^4$ oder

10



stehen,

R^5 für Hydroxy, Benzoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio oder C_1 - C_6 -Alkoxy steht,

15

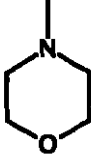
R^6 für die Gruppe



steht,

20

R^7 für Phenyl, C_1 - C_6 -Alkyl, $-(CH_2)_nOH$, $-NHR^4$ oder die Gruppe

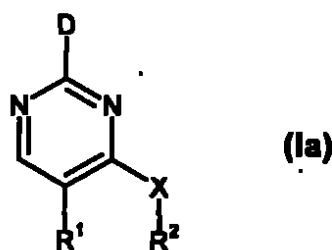


steht und

n für 0 – 6 stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereoisomeren, Enantiomeren und Salzen.

5

4. Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel Ia



10

in der D für Halogen steht, und X, R¹, und R² die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, als Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel I.

15

5. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, gemäß Anspruch 4, in der D für Chlor steht und X, R¹ und R² die in der allgemeinen Formel angegebenen Bedeutungen haben.

20

6. Pharmazeutische Mittel umfassend eine Verbindung der allgemeinen Formel I in der

R¹ für Halogen oder C₁-C₃-Alkyl steht

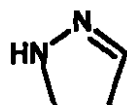
X für Sauerstoff oder -NH steht,

25

A für Wasserstoff steht

B für Hydroxy, -CO-Alkyl-R⁷, -S-CHF₂, -S(CH₂)_nCH(OH)CH₂N-R³R⁴, -S-CF₃, oder -CH-(OH)-CH₃, steht, oder

A und B unabhängig voneinander eine Gruppe



oder



bilden können,

R^2, R^3, R^4, R^7 und R^8 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomere und Salzen.

5

7. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronisch und akut neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen.

10

15

8. Verwendung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

20

25

9. Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 enthalten.

30

10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9, zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiöse Erkrankungen, nephrologische Erkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen und virale Infektionen.

5

11. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 6 bis 7 mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

10

12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I und der pharmazeutischen Mitteln, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und 6, als Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinasen.

15

13. Verwendung gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Kinase CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 oder CDK9 ist.

20

14. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I und der pharmazeutischen Mitteln, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und 6 als Inhibitoren der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 β).

25

15. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale und orale Applikation.

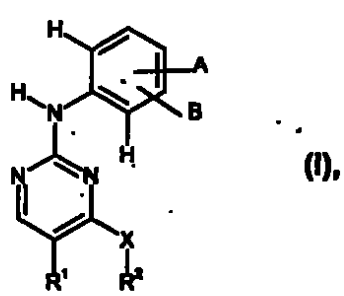
30

16. Verwendung des Mittels gemäß Anspruch 6, in Form eines Präparates für die enterale, parenterale und orale Applikation.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel I

5



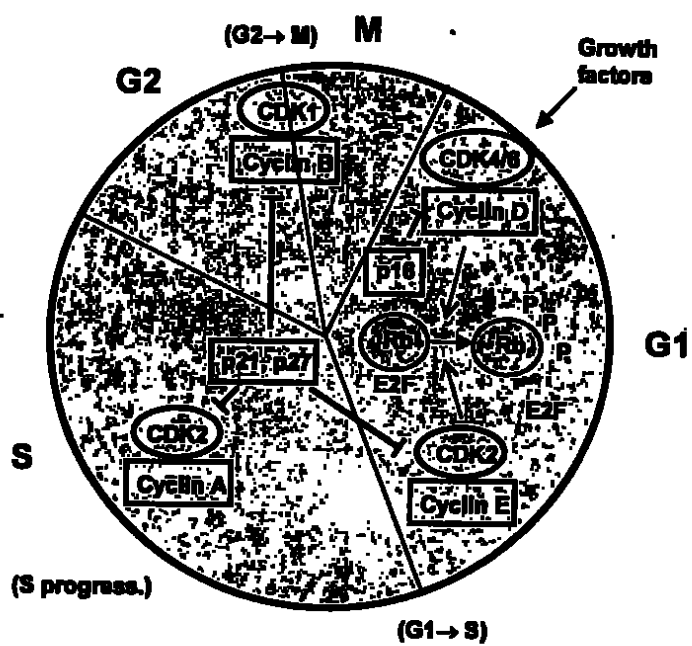
in der R¹, R², X, A und B die in der Beschreibung enthaltenen Bedeutungen
 10 haben, als Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinase, deren Herstellung sowie
 deren Verwendung als Medikament zur Behandlung verschiedener
 Erkrankungen.

15

0 1 1 3 0 0 0

208 13
579

Fig 1



J-V 317 210
580

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

**Certificación de Prioridad
sobre la presentación de una solicitud de patente**

No. de referencia: 102 12 098.6

Fecha de solicitud: 11 de Marzo del 2002

Solicitante/Propietario: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT,
Berlín/Alemania

Título: Pirimidinas inhibidoras de CDK,
su preparación y uso como
medicamento

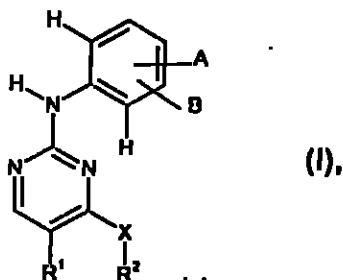
Clas. Int. de Patentes: C 07 D 239/32

Los documentos adjuntos son una copia fiel y exacta de los documentos originales de esta solicitud de patente

Munich, 16 de Diciembre del 2003
Oficina Alemana de Patentes y Marcas
El Presidente
Por encargo: Agurke
(Firma y Sello Oficial)

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general I



en la cual

- R^1 representa hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 -alquilo, nitro o bien representa el grupo $-COR^5$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_nR^5$, $-S-CF_3$ o $-SO_2CF_3$,
- R^2 representa C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo, C_2 - C_{10} -alquinilo o C_3 - C_{10} -cicloalquilo, o bien representa C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo, C_2 - C_{10} -alquinilo o C_3 - C_{10} -cicloalquilo sustituidos una o varias veces de manera igual o diferente por hidroxilo, halógeno, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -alquiltio, amino, ciano, C_1 - C_6 -alquilo, $-NH-(CH_2)_n-C_3$ - C_{10} -cicloalquilo, C_3 - C_{10} -cicloalquilo, C_1 - C_6 -hidroxialquilo, C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo, $-NHC_1$ - C_6 -alquilo, $-N(C_1$ - C_6 -alquilo) $_2$, $-SO(C_1$ - C_6 -alquilo), $-SO_2(C_1$ - C_6 -alquilo), C_1 - C_6 -alcanoilo, $-CONR^3R^4$, $-COR^5$, C_1 - C_6 -alquiloOAc, carboxi, arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, fenilo- $(CH_2)_nR^5$, $-(CH_2)_nPo_3(R^5)_2$, o bien C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo, C_2 - C_{10} -alquinilo o C_3 - C_{10} -cicloalquilo sustituidos por el grupo $-R^6$ o $-NR^3R^4$, y el fenilo, C_3 - C_{10} -cicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_n$ -arilo y $-(CH_2)_n$ -heteroarilo mismos pueden eventualmente estar sustituidos una o varias veces de igual o de diferente manera por halógeno, hidroxilo, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi o por el grupo $-CF_3$ u $-OCF_3$, y el anillo del C_3 - C_{10} -cicloalquilo y el C_1 - C_{10} -alquilo eventual-

mente puede estar interrumpido por uno o varias átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar interrumpido en el anillo por uno o varios grupos $=C=O$ y/o en el anillo eventualmente pueden estar contenidos uno o varios posibles enlaces dobles,

X representa oxígeno o el grupo $-NH-$, $-N(C_1-C_3\text{-alquilo})$ o representa $-OC_3-C_{10}\text{-cicloalquilo}$ el cual puede estar substituido una o varias veces de igual o de diferente manera por un heteroaromático,

o bien

X y R^2 conjuntamente forman un anillo $C_3-C_{10}\text{-cicloalquilo}$ el cual eventualmente puede contener uno o varios heteroátomos y eventualmente puede estar substituido una o varias veces por hidroxil, $C_1-C_6\text{-alquilo}$, $C_1-C_6\text{-alcoxi}$ o halógeno,

A y B cada uno independientemente del otro representan hidrógeno, hidroxil, $C_1-C_6\text{-alcoxi}$ o representan los grupos $-SR^7$, $-S(O)R^7$, $-SO_2R^7$, $-NHSO_2R^7$, $-CH(OH)R^7$, $-CR^7(OH)-R^7$, $C_1-C_6\text{-alquiloP(O)OR}^3\text{OR}^4$, $-COR^7$ o



A y B conjuntamente forman un anillo C₃-C₁₀-cicloalquilo el cual eventualmente puede estar interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar interrumpido en el anillo por uno o varios grupos =C=O y/o eventualmente pueden estar contenidos en el anillo uno o varios posibles enlaces dobles, y el anillo C₃-C₁₀-cicloalquilo eventualmente puede estar substituido una o varias veces de igual o de diferente manera por hidroxil,

halógeno, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquiltio, amino, ciano, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₃-C₁₀-cicloalquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, -NHC₁-C₆-alquilo, -N(C₁-C₆-alquilo)₂, -SO(C₁-C₆-alquilo), -SO₂R⁷, C₁-C₆-alcanoilo, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆-alquiloOAc, fenilo, o puede estar substituido por el grupo R⁶, para lo cual el fenilo mismo puede estar substituido una o varias veces de igual o de diferente manera por halógeno, hidroxí, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi o por el grupo -CF₃ u OCF₃,

R³ y R⁴ cada uno independientemente del otro representan hidrógeno, fenilo, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, hidroxí, hidroxí-C₁-C₆-alquilo, dihidroxí-C₁-C₆-alquilo, heteroarilo, o bien representan el grupo -(CH₂)_nNR³R⁴, -CNH₂ o -NR³R⁴, o bien

R³ y R⁴ conjuntamente forman un anillo C₃-C₁₀-cicloalquilo el cual eventualmente puede estar interrumpido por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar interrumpido en el anillo por uno o varios grupos =C=O y/o eventualmente pueden estar contenidos en el anillo uno o varios posibles enlaces dobles,

R⁵ representa hidroxí, benzoxí, C₁-C₆-alquiltio o C₁-C₆-alcoxi

R⁶ representa un heteroarilo o un anillo C₃-C₁₀-cicloalquilo, para lo cual dicho anillo tiene el significado señalado arriba,

R⁷ representa fenilo C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₁₀-cicloalquilo con el significado señalado arriba, o representa el grupo -NR³R⁴, o bien representa un C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₁₀-cicloalquilo substituidos una o varias veces de igual o de diferente manera por hidroxí, C₁-C₆-alcoxi, halógeno, fenilo, -NR³R⁴ o fenilo, pudiendo este último mismo estar substituido una o varias veces de igual o de diferente manera por halógeno, hidroxí, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi,

halo-C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alcoxi, o bien representa fenilo, pudiendo este último mismo estar substituido una o varias veces de igual o de diferente manera por halógeno, hidroxí, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, halo-C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alcoxi, y

n representa 0 - 6,

así como también sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales.

2. Compuestos de la fórmula general I, en la cual

R¹ representa hidrógeno, halógeno, C₁-C₆-alquilo, nitro o el grupo -COR⁵, -OCF₃, -(CH₂)_nR⁵, -S-CF₃ o -SO₂CF₃,

R² representa C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, C₂-C₁₀-alquinilo o C₃-C₁₀-cicloalquilo, o bien representa C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, C₂-C₁₀-alquinilo o C₃-C₁₀-cicloalquilo substituidos una o varias veces de manera igual o diferente por hidroxí, halógeno, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquiltio, amino, ciano, C₁-C₆-alquilo, -NH-(CH₂)_n-C₃-C₁₀-cicloalquilo, C₃-C₁₀-cicloalquilo, C₁-C₆-hidroxialquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, -NHC₁-C₆-alquilo, -N(C₁-C₆-alquilo)₂, -SO(C₁-C₆-alquilo), -SO₂(C₁-C₆-alquilo), C₁-C₆-alcanoilo, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆-alquiloOAc, carboxi, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, fenilo-(CH₂)_n-R⁵, -(CH₂)_nPo₃(R⁵)₂, o bien C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, C₂-C₁₀-alquinilo o C₃-C₁₀-cicloalquilo substituidos por el grupo -R⁶ o -NR³R⁴, y el fenilo, C₃-C₁₀-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_n-arilo y -(CH₂)_n-heteroarilo mismos pueden eventualmente estar substituidos una o varias veces de igual o de diferente manera por halógeno, hidroxí, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi o por el grupo -CF₃ u -OCF₃, y el anillo del C₃-C₁₀-cicloalquilo y el C₁-C₁₀-alquilo eventualmente puede estar interrumpido por uno o varias átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o puede estar interrumpido

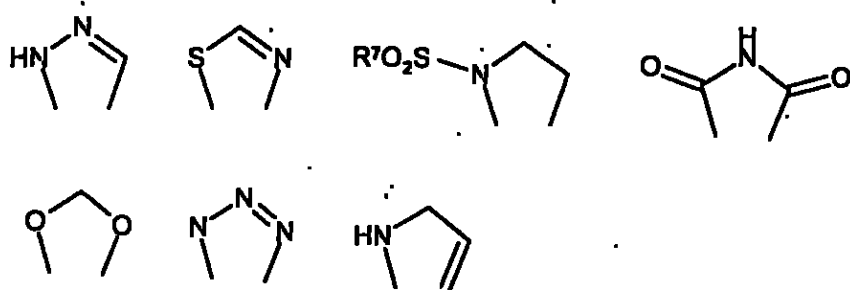
en el anillo por uno o varios grupos $=C=O$ y/o en el anillo eventualmente pueden estar contenidos uno o varios posibles enlaces dobles,

X representa oxígeno o el grupo $-NH-$, $-N(C_1-C_3\text{-alquilo})$ o representa $-OC_3-C_{10}\text{-cicloalquilo}$ el cual puede estar substituido una o varias veces de igual o de diferente manera por un heteroaromático,

o bien

X y R^2 conjuntamente forman un anillo $C_3-C_{10}\text{-cicloalquilo}$ el cual eventualmente puede contener uno o varios heteroátomos y eventualmente puede estar substituido una o varias veces por hidroxilo, $C_1-C_6\text{-alquilo}$, $C_1-C_6\text{-alcoxi}$ o halógeno,

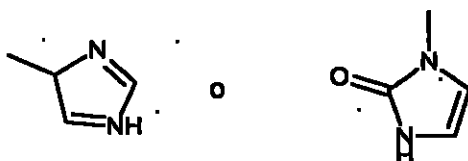
A y B cada uno independientemente del otro representan hidrógeno, hidroxilo, $C_1-C_6\text{-alcoxi}$ o representan el grupo $-S-CH_3$, $-SO_2-C_2H_4-OH$, $-CO-CH_3$, $-S-CHF_2$, $-S(CH_2)_nCH(OH)CH_2N-R^3R^4$, $CH_2P(O)OR^3OR^4$, $-S-CF_3$, $-SO-CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2(CH_2)_n-N-R^3R^4$, $-SO_2-NR^3R^4$, $-SO_2R^7$, $-CH-(OH)-CH_3$ o



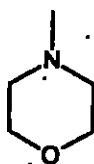
R^3 y R^4 cada uno independientemente del otro representan hidrógeno, fenilo, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, hidroxilo, hidroxilo- C_1 - C_6 -alquilo, dihidroxilo- C_1 - C_6 -alquilo, heteroarilo, o bien representan el grupo $-(CH_2)_nNR^3R^4$, $-CNHNH_2$ o $-NR^3R^4$,

R^5 representa hidroxilo, benzoxi, C_1 - C_6 -alquiltio o C_1 - C_6 -alcoxi

R^6 representa el grupo



R^7 representa fenilo, C_1 - C_6 -alquilo, $-C_2H_4OH$, $-NR^3R^4$ o el grupo



n representa 0-6,

así como también sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales.

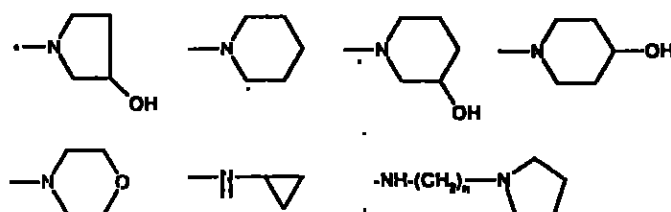
3. Compuestos de la fórmula general I, en la cual

R^1 representa hidrógeno, halógeno, C_1 - C_3 -alquilo, nitro o el grupo $-(CH_2)_nR^5$,

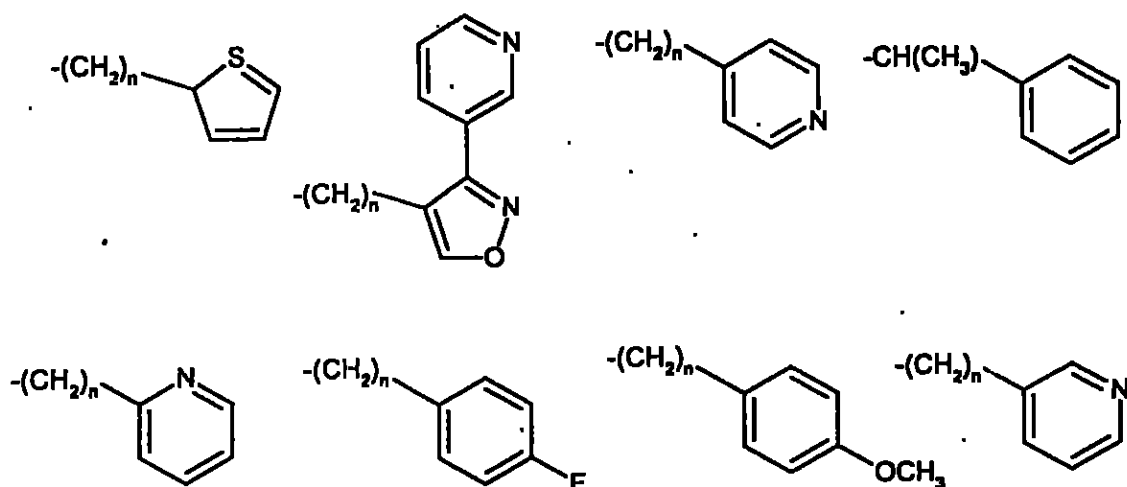
R^2 representa $-CH(CH_3)-(CH_2)_nR^5$, $-CH-(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_nR^7$, $-CH(C_3H_7)-CH_2R^5$, $-CH_2-CN$, $-CH(C_2H_5)CO-R^5$, C_2 - C_4 -alquinilo, $-(CH_2)_n-COR^5$, $-CH(CH_2OAC)_2$, $-(CH_2)_nR^6$, $-(CH_2)_n-(CF_2)_n$, $-CH(CH_2)_nR^5)_2$, $-CH(CH_3)-CO-NH_2$, $-CH(CH_2OH)$ -fenilo, $-(CH_2)_n-COR^5$, $CH(CH_2OH)-CH(OH)-(CH_2)_nR^5$, $-CH(CH_2OH)-CH(OH)$ -fenilo, $-CH(CH_2OH)-C_2H_4-R^5$, $-(CH_2)_n-C\equiv C-(CH_3)=CH-COR^5$, $-CH(ph)-(CH_2)_nR^5$, $-(CH_2)_n-COR^5$, $-(CH_2)_nPO_3(R^5)_2$, $-(CH_2)_n-COR^5$, $CH((CH_2)_nOR^5)CO-R^5$, $-(CH_2)_nCONHCH((CH_2)_nR^5)_2$, $(CH_2)_nNH-COR^5$, $CH(CH_2)_nR^5-(CH_2)_nC_3-C_{10}$ -cicloalquilo, $(CH_2)_nC_3-C_{10}$ -cicloalquilo, C_3 - C_{10} -cicloalquilo, C_3 - C_{10} -cicloalquilo substituido una o varias veces por hidroxilo, por C_1 - C_6 -alquilo o por el grupo $-COONH(CH_2)_nCH_3$ o por el grupo $-NR^3R^4$, $-(CH_2)_n-O-$

219
589

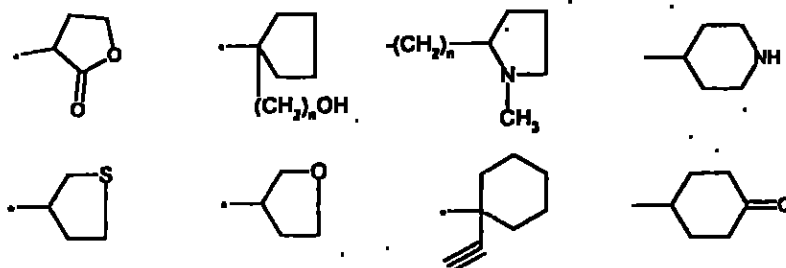
$(CH_2)_n-R^5$, $-(CH_2)_n-NR^3R^4$, $-CH(C_3H_7)-(CH_2)_n-OC(O)-(CH_2)_n-CH_3$,
 $-(CH_2)_n-R^5$, $-C(CH_3)_2-(CH_2)_n-R^5$, $-C(CH_2)_n(CH_3)-(CH_2)_nR^5$,
 $-C(CH_2)_n-(CH_2)_nR^5$, $-CH(t-butyl)-(CH_2)_n-R^5$, $-CCH_3(C_3H_7)-$
 $(CH_2)_nR^5$, $-CH(C_3H_7)-(CH_2)_n-R^5$, $-CH(C_3H_7)-COR^5$, $-CH(C_3H_7)-$
 $(CH_2)_n-OC(O)-NH-Ph$, $-CH((CH_2)_n(C_3H_7))-(CH_2)_nR^5$, $-CH(C_3H_7)-$
 $(CH_2)_n-OC(O)-NH-Ph(OR^5)_3$, $-NR^3R^4$, $-NH-(CH_2)_n-NR^3R^4$, $R^5-(CH_2)_n-$
 $C^*H-CH(R^5)-(CH_2)_n-R^5$, $-(CH_2)_n-CO-NH-(CH_2)_n-CO-R^5$, $-OC(O)NH-$
 C_1-C_6 -alquilo o $-(CH_2)_n-CO-NH-(CH_2)_n-CH((CH_2)_n-R^5)_2$,
 o bien representa C_3-C_{10} -cicloalquilo el cual está substi-
 tuido por el grupo



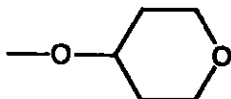
o bien representa el grupo



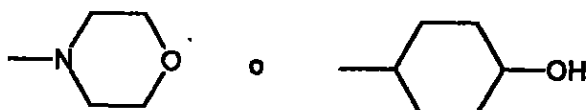
o bien representa el grupo



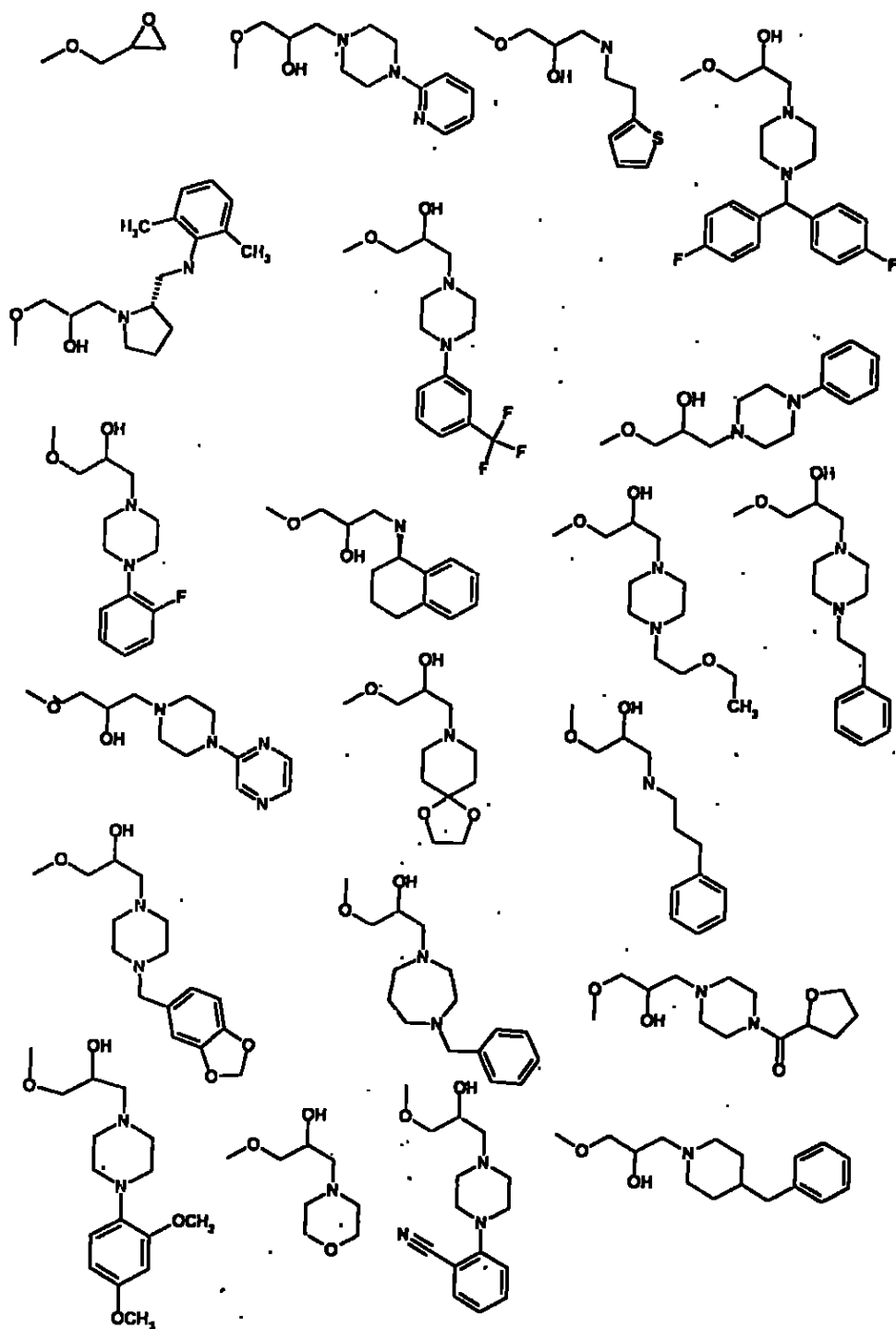
X representa oxígeno o el grupo -NH-, -N(C₁-C₃-alquilo) o



X y R² conjuntamente forman un grupo

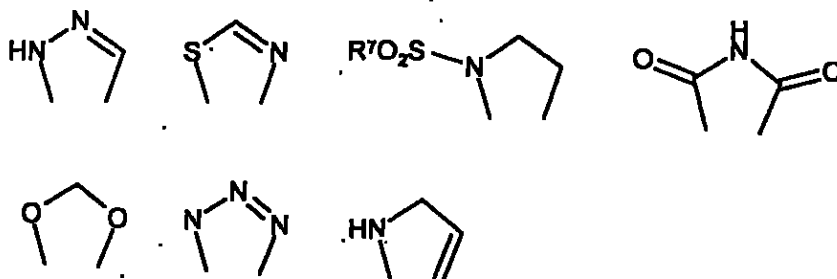


A y B cada uno independientemente del otro representan hidrógeno, hidroxilo o el grupo -S-CH₃, -SO₂-C₂H₄-OH, -CO-CH₃, -S-CHF₂, -S-(CH₂)_nCH(OH)CH₂N-R³R⁴, -CH₂PO(OC₂H₅)₂, -S-CF₃, -SO-CH₃, -SO₂CF₃, -SO₂-(CH₂)_n-N-R³R⁴, -SO₂-NR³R⁴, -SO₂R⁷, -CH(OH)-CH₃, -COOH, -CH((CH₂)_nR⁵)₂, -(CH₂)_nR⁵, -COO-C₁-C₆-alquilo, -CONR³R⁴, o bien

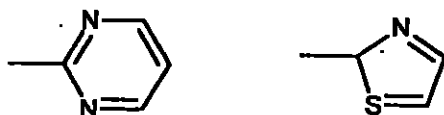


o bien

A y B conjuntamente pueden formar un grupo

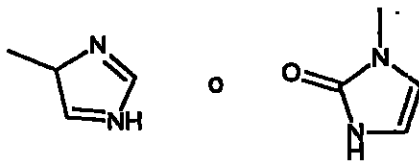


R^3 y R^4 cada uno independientemente del otro representan hidrógeno, fenilo, C_1-C_6 -alquilo, hidroxilo, hidroxilo- C_1-C_6 -alquilo, dihidroxilo- C_1-C_6 -alquilo, o bien representan el grupo $-(CH_2)_nR^3R^4$, $-CNHNH_2$, $-N-R^3R^4$ o

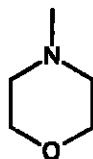


R^5 representa hidroxilo, benzoxi, C_1-C_6 -alquiltio o C_1-C_6 -alcoxi,

R^6 representa el grupo



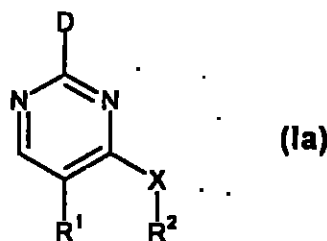
R^7 representa fenilo, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_nOH$, $-NHR^4$ o el grupo



n representa 0-6,

así como también sus isómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales.

4. Uso del compuesto de la fórmula general Ia



en la cual D representa halógeno y X, R^1 y R^2 tienen los significados señalados en la fórmula general I, como producto intermedio para la preparación del compuesto de la fórmula general I.

5. Uso de los compuestos de la fórmula general Ia, conforme a la reivindicación 4, en la cual D representa cloro y X, R¹ y R² tienen los significados señalados en la fórmula general I.

6. Producto farmacéutico que comprende un compuesto de la fórmula general I, en la cual

R¹ representa halógeno o C₁-C₃-alquilo,

X representa oxígeno o -NH,

A representa hidrógeno,

B representa hidroxilo, -CO-alquilo-R⁷, -S-CHF₂,

-S(CH₂)_nCH(OH)CH₂N-R³R⁴, -S-CF₃ o -CH(OH)-CH₃, o bien

A y B independientemente entre sí pueden formar un grupo



R², R³, R⁴, R⁷ y R⁸ tienen los significados señalados en la fórmula general I,

así como también sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales.

7. Uso de los compuestos de la fórmula general I, conforme a las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes, alopecia y mucositis inducidas por productos quimioterapéuticos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas, enfermedades nefrológicas, enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas e infecciones virales.

8. Uso conforme a la reivindicación 7, caracterizado porque por cáncer se entienden tumores y leucemia, por enfermedades autoinmunes se entiende psoriasis, alopecia y esclerosis múltiple, por enfermedades cardiovasculares se entiende estenosis, arterioesclerosis y restenosis, por enfermedades infecciosas se entiende enfermedades producidas por parásitos unicelulares, por enfermedades nefrológicas se entiende glomerulonefritis, por enfermedades neurodegenerativas crónicas se

entiende la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson, la demencia por SIDA y la enfermedad de Alzheimer, por enfermedades neurodegenerativas agudas se entiende isquemias del cerebro y neurotraumas, por infecciones virales se entiende infecciones citomegálicas, herpes, hepatitis B y C y enfermedades por virus de inmunodeficiencia humana.

9. Medicamentos que contienen por lo menos un compuesto conforme a las reivindicaciones 1 a 3.

10. Medicamento conforme a la reivindicación 9 para el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas, enfermedades nefrológicas, enfermedades neurodegenerativas e infecciones virales.

11. Compuestos conforme a las reivindicaciones 1 a 3 y medicamentos conforme a las reivindicaciones 6 a 7 con auxiliares de formulación y vehículos apropiados.

12. Uso de compuestos de la fórmula general I y de productos farmacéuticos conforme a las reivindicaciones 1 a 3 y 6 como inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina.

13. Uso conforme a la reivindicación 12, caracterizado porque la cinasa es CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 o CDK9.

14. Uso de los compuestos de la fórmula general I y de los productos farmacéuticos conforme a las reivindicaciones 1 a 3 y 6 como inhibidores de la glicogen-Sintasa-Cinasa (GSK-3 β).

15. Uso de los compuestos de la fórmula general I, conforme a las reivindicaciones 1 a 3, en forma de un preparado farmacéutico para la aplicación enteral, parenteral u oral.

16. Uso del producto conforme a la reivindicación 6, en forma de un preparado para la aplicación enteral, parenteral u oral.