

Q.F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

03-112613

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-112613

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Pirimidinas inhibidoras de CDK, su
preparación y uso como medicamento

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 239/48; A61K 31/505

71. SOLICITANTE Schering Aktiengesellschaft

DOMICILIO Berlin, Alemania

74. APODERADO Gustavo Hollmann Restrepo

22. BOGOTÁ, D. C., 26 de Diciembre de 2003

QF

SS.

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 112813 00

Administración: 0312613
Fecha (MM/AA): 30/12/02 16:34:04
Trámite: 001 PCT-PAT-INT 379 1ra. 001 ALL PRESENTA
Dependencia: 2002 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**

Dirección: **Müllerstrasse 178,
13342 Berlin, Alemania**

Nacionalidad o Domicilio: **Berlin, Alemania**
Lugar de Constitución:

Teléfono: **Alemania**
Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**

Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 - Of.308**

Teléfono: **6161948** Fax: **6163976**

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☒

Cual _____

Número **2.878.023 TP 5903**

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **BRUMBY, Thomas**

Dirección: **Lepsiustrasse 60,**

Nacionalidad o Domicilio **12163 Berlin, Alemania**

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP02/05669**

Fecha **Mayo 23 de 2002**

Publicación Internacional No. **WO 02/096888 A1**

Fecha **Diciembre 5 de 2002**

⑥ Título (54)

"PIRIMIDINAS INHIBIDORAS DE CDK, SU PREPARACION Y USO COMO MEDICAMENTO".

⑦

Clasificación Internacional (51) **C07D 239/48 ; A61K 31/505, 31/506**

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Alemania

Alemania

(32) Fecha

Mayo 29, 2001

Marzo 11, 2002

(31) Número de Solicitud

DE 101 27 581.1

DE 102 12 098.6

⑨

Comprobante de pago No. **90,135**

Fecha **Diciembre 11, 2003**

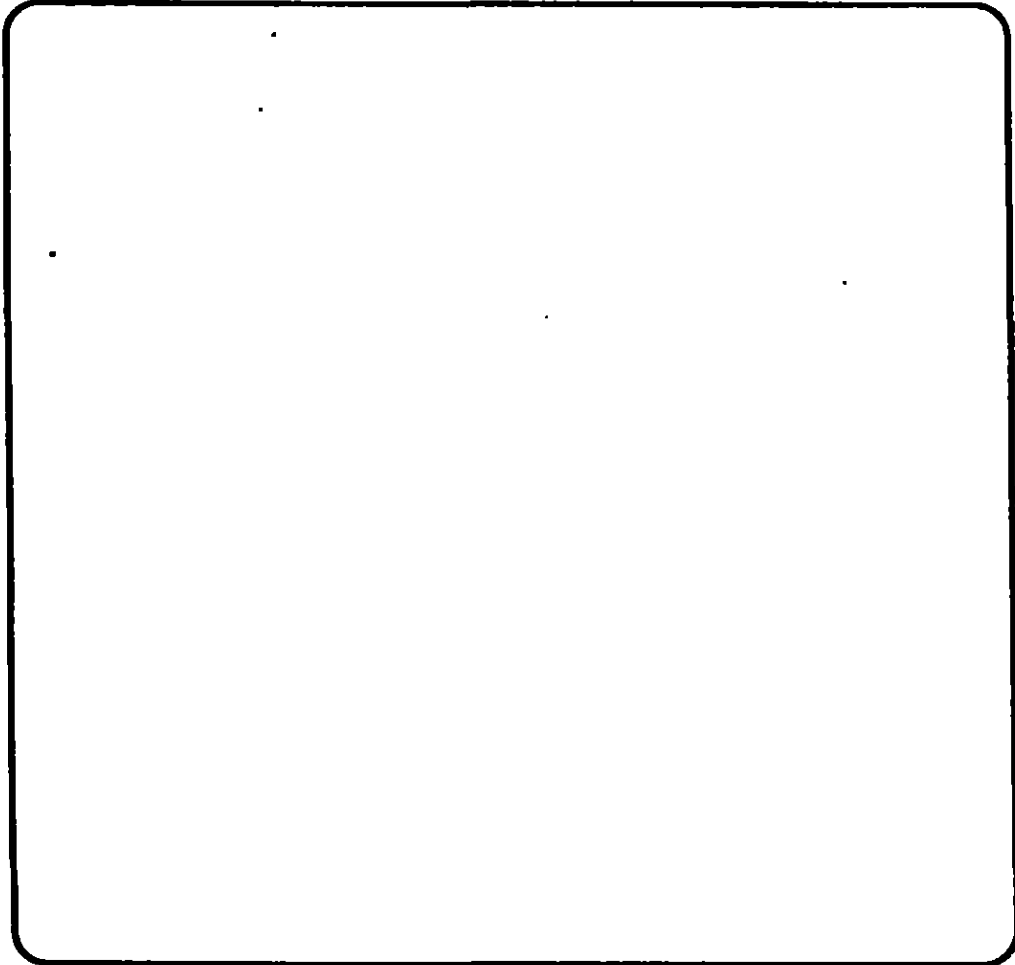
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 2.878.023 B/15 JP. 5903

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

**Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con
Su correspondiente dirección, código postal y domicilio:**

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
JAUTELAT, Rolf	Driesenerstrasse 1,	10439 Berlin, Alemania
PRIEN, Olaf	Lützenstrasse 12,	10711 Berlin, Alemania
SCHÄFER, Martina	Ossietzstrasse 7,	13187 Berlin, Alemania
SIEMEISTER, Gerhard	Reimerswalder Steig 26,	13503 Berlin, Alemania
LÜCKING, Ulrich	Bergstrasse 62,	11115 Berlin, Alemania
HUWE, Christoph	Sandhauser Strasse 111,	13005 Berlin, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Solicitud internacional Forma PCT/RO/101.

Notificación relativa a la presentación o transmisión del documento de prioridad (Forma PCT/IB/304.

Notificación de la recepción del ejemplar original.

SUPERINTENDENCIA Y CONTROL
Modificación : 03112613 00000000 10110000
Fecha (MM): 2003-12-26 16:24:04
Transmite : 011 PCI-PATENTE 379 INCA. MOLI 911 INCA. MOLI
Procedencia: 2000 DIVISION DE MANEJO DE PATENTES

NIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 90,135
FECHA : DICIEMBRE 11 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8892664	10/12/2003	7,634,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

Solicitud de Patente PET
w/Ref: 35317

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Berlín, 23 de Agosto de 1999

No. 05/99

El suscrito **ENCARGADO DE LAS FUNCIONES CONSULARES DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN BERLIN**, República Federal de Alemania

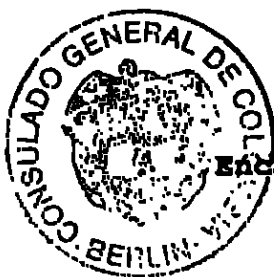
CERTIFICA:

1. Que el señor **GETFERDT**, quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones del Presidente Encargado del Tribunal Regional de Berlín, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

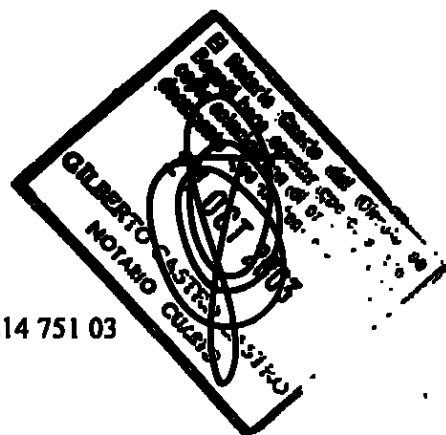
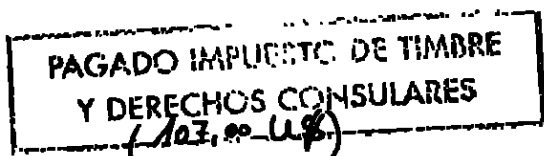
2. Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía **SCHERING AG** domiciliada en Berlín, República Federal de Alemania, existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del respectivo país.

3. Que los señores **UWE HARTMANN** y **WALTER KLOSE** quienes firmaron el poder que precede, están autorizados para representarla en este acto y otorgar el certificado.

El Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.




GERMAN NEIRA
Encargado de las Funciones
Consulares



Tauentzienstr. 15, 10789 Berlín
TEL 030-214 751 63 - 030-214 751 64 - FAX 030-214 751 03

ASISTENCIA DE RELACIONES
EXTERIORES
322052
Garcia Navea

1999 OCT 14 PM 12:47
OFICINA DE RELACIONES
EXTERIORES
SECRETARIA DE DEFENSA

El Notario, Garza del Estado de
Coahuila, declara que esta es la
copia fiel y verdadera del original de la
presente escritura.
10/10/2003
GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO PUBLICO

51542 Colombia

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS
FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

acting on behalf of and representing

Company's
Name

domiciled in

Company's
Domicile

hereby appoint/s

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public office or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registration; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in

On this day of

To (nosotros)

Dr. Uwe Hartmann y Dr. Walter Klose

obrando a nombre y representación de

SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT

con domicilio en

Müllerstr. 178

D-13353 Berlin / Germany

nombre(s) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o
LUIS PATIÑO LEYVA

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en

Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñas, así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, costas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todas las pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento declaro ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo que fuere necesario, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, substituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y tomar los pasos necesarios judiciales o extrajudiciales.

Firmado en

el día de

SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT
ppa.

Signature(s)
Firma(s)

ppa.

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Corporation
Company's

of

that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists and is organized in

in accordance with the laws of

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

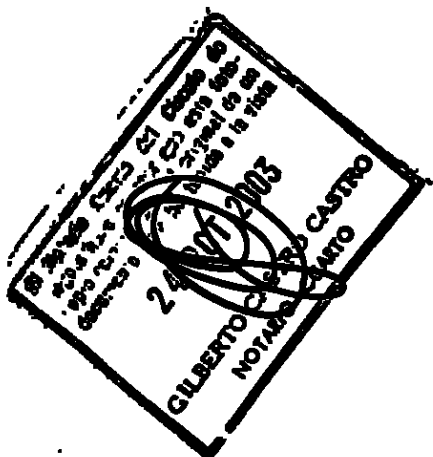
que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de de 19



Die vorstehenden, heute vor mir gefertigten Unterschriften der mir persönlich bekannten Prokuristen,

1. Dr. Uwe Hartmann,
2. Dr. Walter Klose,

- beide geschäftsansässig in 13353 Berlin,
Müllerstraße 178 -,

beglaubige ich hiermit.

Zugleich bescheinige ich aufgrund des mir vorliegenden beglaubigten Handelsregisterauszuges zum Aktenzeichen 93 HRB 283 des Amtsgerichts Berlin-Charlottenburg vom 17. Juni 1999, daß die vorgenannten Herren als Prokuristen gemeinsam zur Vertretung der Schering Aktiengesellschaft, Berlin, berechtigt sind.

Ich habe den Beteiligten das Mitwirkungsverbot des § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine meine Mitwirkung an der Amtshandlung ausschließende Vorbefassung vorliege, wurde von den Beteiligten verneint.

Berlin, den 11. August 1999
Urkundenrolle-Nr. 656/1999

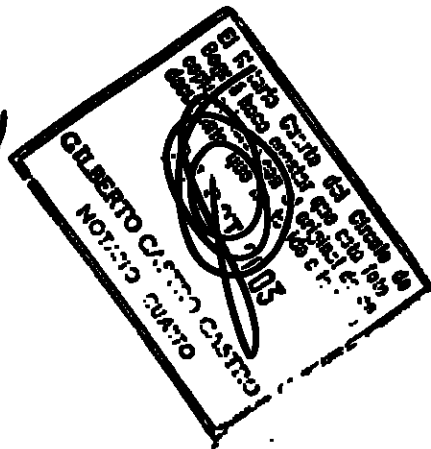
Kostenrechnung
§§ 141, 154 KostO
Geschäftswert: 20.000,00 DM
Beglaubigungsgebühr
Wegegebühr
Gebühr für Vertretungsbescheinigung
16 % Mehrwertsteuer

§ 45 I
§ 58
§ 150

25,00 DM
25,00 DM
25,00 DM
12,00 DM
87,00 DM

Notarin

Notarin



Die Echtheit vorstehender Unterschrift der Notarin

Elisabeth Quack

in Berlin und die Echtheit des beigedruckten Dienstsiegels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß die Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Berlin, den 17. August 1999

Der Präsident des Landgerichts
Im Auftrage

Getferdt
(Getferdt)
Richterin am Landgericht

9101 E-F. 2233/99

Gebühr: 25,00 DM
gezahlt

Berlin, den 17. August 1999

Justizamt Berlin



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Berlin, 23 August 1999 No. 357/99

El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA:

Que Br. Getferdt que autoriza el presente documento ejerce legalmente en la fecha allí expresada las funciones delegada del Presidente del Tribunal Regional de Berlín y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales. El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

[Signature]
ME-AMM/1000/1999

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

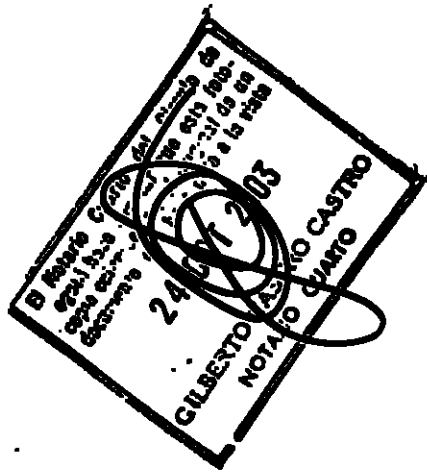
Y DERECHOS CONSULARES

(Valeidos dólares: 22.00 (96))

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

322057
Coxman Bella
CITA FIRMA AVANCE EN EL
DOCUMENTO DESTINADO A
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
MAY OCT 14 P 12:17
JEFE DE LEGALIZACIONES
STAFF OF HONORARY



Traducción oficial del alemán de la notarización (Registro Notarial No. 656/1999) y de la legalización de firmas correspondientes al poder de la compañía SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT domiciliada D-13353 Berlín, República Federal de Alemania.

Por medio de este documento autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, ejecutadas en presencia mía el día de hoy por los Apoderados

1. Dr. Uwe Hartmann,
2. Dr. Walter Klose,

ambos con domicilio de negocios en Müllerstrasse 178, 13353 Berlín, y conocidos personalmente por la suscrita Notaria.

Al mismo tiempo, con base en el extracto autenticado del Registro Comercial HRB 283 Acta 93 del Juzgado Municipal de Berlín- Charlottenburg fechado el 17 de Junio de 1999, certifico que los mencionados Señores en su calidad de Apoderados están autorizados para representar conjuntamente a la compañía Schering Aktiengesellschaft domiciliada en Berlín.

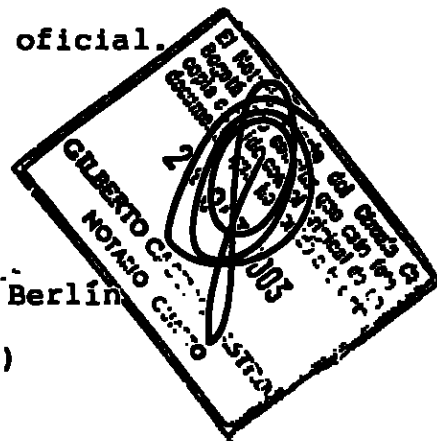
Yo les expliqué a los involucrados las prohibición de co-participación descrita en el Artículo 3 Inciso 1 Numeral 7 de la Ley de Certificaciones Notariales. Ellos contestaron negativamente mi pregunta acerca de si existía una prohibición que excluyera mi co-participación en este acto oficial.

Berlín, Agosto 11 de 1999

Registro Notarial No. 656/1999

Elisabeth Quack, Notaria en Berlín

(Firma y Sello Oficial)



------(continúa en la 2ª página)-----

Nota de gastos:

Artículos 141, 154 Disposición de Impuestos

Valor del negocio: 20.000,-- DM

Derechos por autenticación Artículo 45I	25,00 DM
Derechos por concepto de porte Artículo 58	25,00 DM
Derechos por Cert. de Representación Art. 150	25,00 DM
16% Impuesto sobre el Valor Agregado	12,00 DM
Total:	87,00 DM

Elisabeth Quack, Notaria (firma)

Se confirma la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece a la Notaria Elisabeth Quack en Berlín, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma. Al mismo tiempo, se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Berlín, 17 de Agosto de 1999

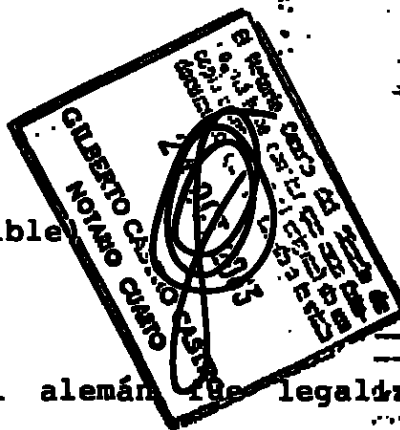
Getferdt, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)

910 E-F. 2233/99

Impuesto: 25,00 DM pagado

Berlín, 17 de Agosto de 1999

La inspectora de Impuestos (firma ilegible)



El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 322052 y bajo el No. 322053 el 14 de Octubre de 1999 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

Adolf Watzke

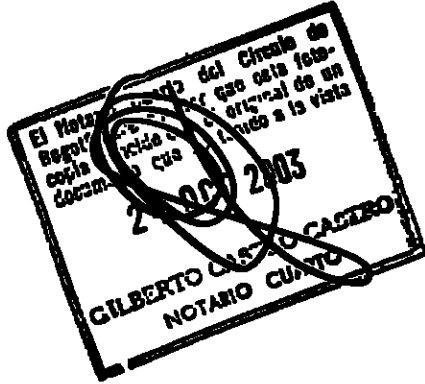
ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 3489

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

323271
ADOLF WATZKE
A FIRMAR AFIRMA EN EL
DOCUMENTO DESAMPERA
NOTIFICACIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 20 11:08
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAGO DE LOS CABALLEROS



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. Dezember 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 02/096888 A1

(31) Internationale Patentklassifikation: C07D 239/48,
A61K 31/505, 31/506, A61P 35/00, C07D 239/47, 239/34,
239/42, 405/12, 401/12, 403/12, 409/12, 417/12

Bergstrasse 62, 11115 Berlin (DE). HUWE, Christoph;
Sandhamer Strasse 111, 13005 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/05669

(32) Bestimmungsstaaten (nationals): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Mai 2002 (23.05.2002)

(25) Erreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
DE 101 27 581.1 29. Mai 2001 (29.05.2001) DE
DE 102 12 098.6 11. März 2002 (11.03.2002) DE

(34) Bestimmungsstaaten (regionals): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
europäisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).

Veröffentlicht:

(72) Erfinder: BRUMBY, Thomas; Lepsiusstrasse 60, 12163
Berlin (DE). JAUTELAT, Rolf; Driesenstrasse 1, 10439
Berlin (DE). PRIEN, Olaf; Lützenstrasse 12, 10711
Berlin (DE). SCHÄFER, Martin; Osnitzstrasse 7,
13187 Berlin (DE). SIEMEISTER, Gerhard; Reimer-
swalder Str. 26, 13503 Berlin (DE). LÜCKING, Ulrich;

mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/096888 A1

(54) Title: CDK INHIBITING PYRIMIDINES, PRODUCTION THEREOF AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: CDK INHIBITORISCHE PYRIMIDINE, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS ARZNEI-
MITTEL

(57) Abstract: The invention relates to the pyrimidine derivatives of general formula (1), wherein R¹, R², X, A and B are defined
as in the description, for use as inhibitors of the cyclin-dependent kinase. The invention further relates to the production thereof as
well as to their use as medicament in the treatment of various diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel (1) in der R¹, R², X, A und
B die in der Beschreibung enthaltenen Bedeutungen haben, als Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinase, deren Herstellung sowie
deren Verwendung als medikament zur Behandlung verschiedener Erkrankungen.

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.

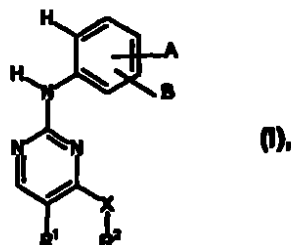
Die CDKs (cyclin-dependant kinase) ist eine Enzymfamilie, die eine wichtige
Rolle bei der Regulation des Zellzyklus spielt und somit ein besonders
10 Interessantes Ziel für die Entwicklung kleiner inhibitorischer Moleküle ist.
Selektive Inhibitoren der CDKs können zur Behandlung von Krebs oder anderen
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 Roscovitine zu unterscheiden sind.

30

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

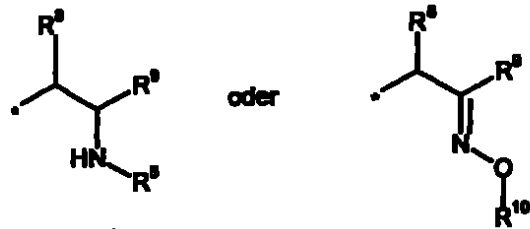
- R¹** für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₈-Alkyl, Nitro oder für die Gruppe -COR⁵, -OCF₃, -(CH₂)_nR⁶, -S-CF₃ oder -SO₂CF₃ steht,
- R²** für C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl oder C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₈-Alkyl, -NH-(CH₂)_n-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₈-Hydroxyalkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-Alkyl, -NHC₁-C₈-Alkyl, -N(C₁-C₈-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₈-Alkyl), -SO₂(C₁-C₈-Alkyl), C₁-C₈-Alkanoyl, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₈-AlkylOAc, Carboxy, Aryl, Heteroaryl, -(CH₂)_n-Aryl, -(CH₂)_n-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_n-R⁵, -(CH₂)_n-PO₃(R⁵)₂ oder mit der Gruppe -R⁵ 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-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, Heteroaryl, Benzoyl oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert 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, oder

WO 02/096888

PCT/EP02/05669

 R^2

für die Gruppe



5

steht,

X

für Sauerstoff oder für die Gruppe -NH- , $\text{-N(C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl)}$ oder für $\text{-OC}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$ welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit einem Heteroaromaten substituiert sein kann, steht

10

oder

X und R^2

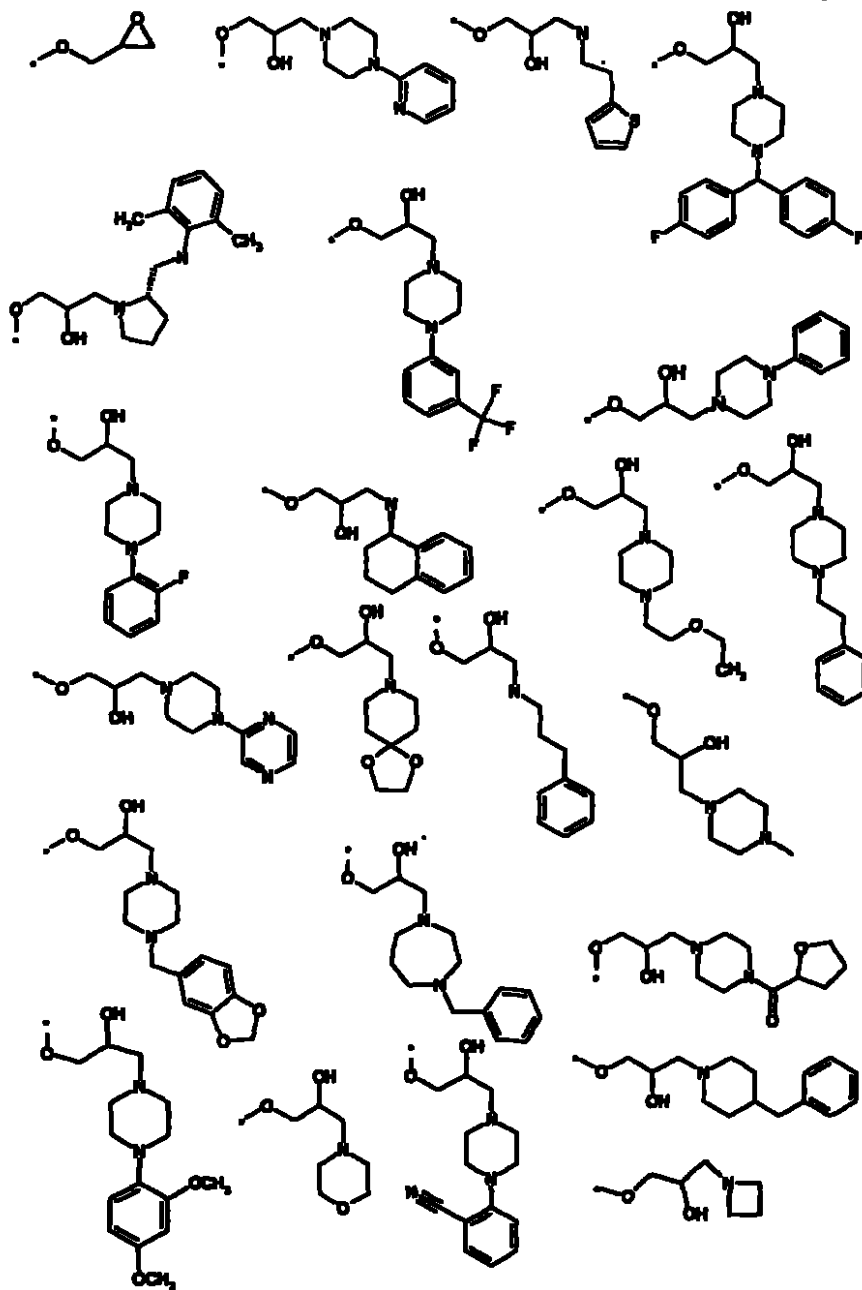
gemeinsam einen $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$ -Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ oder Halogen substituiert sein kann,

15

A und B

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ oder für die Gruppe -SR^7 , -S(O)R^7 , $\text{-SO}_2\text{R}^7$, $\text{-NHSO}_2\text{R}^7$, -CH(OH)R^7 , $\text{-CR}^7(\text{OH})\text{-R}^7$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-AlkylP(O)OR}^3\text{OR}^4$, -COR^7 oder für

20



- stehen,
oder
- 5 A und B gemeinsam einen C_3 - C_{10} -Cycloalkyl-Ring bilden der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere $=C=O$ oder $=SO_2$

- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder
gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche
Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der
C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
5 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,
10 Phenyl, oder mit der Gruppe R⁶ substituiert sein kann, wobei
das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder 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,
Benzyloxy, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₄-Alkenyloxy,
C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, Dihydroxy-
C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl, Heterocyclo-C₃-C₁₀-alkyl,
Heteroaryl-C₁-C₃-alkyl,
20 gegebenenfalls mit Cyano substituiertes C₃-C₆-Cycloalkyl-
C₁-C₃-alkyl, oder für
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
mit Phenyl, Pyridyl, Phenyloxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-
Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes C₁-C₆-Alkyl steht,
25 wobei das Phenyl selbst ein oder mehrfach, gleich oder
verschieden mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder mit
der Gruppe -SO₂NR³R⁴ substituiert sein kann,
oder für die Gruppe -(CH₂)_nNR³R⁴, -CNHNH₂ oder -NR³R⁴
oder
30 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,
5	R ⁵	für Hydroxy, Phenyl, C ₁ -C ₈ -Alkyl, C ₃ -C ₈ -Cycloalkyl, Benzoxy, C ₁ -C ₈ -Alkylthio oder C ₁ -C ₈ -Alkoxy steht,
	R ⁶	für einen Heteroaryl oder C ₂ -C ₁₀ -Cycloalkyl-Ring steht, wobei der Ring die oben angegebene Bedeutung hat,
10	R ⁷	für Halogen, Hydroxy, Phenyl, C ₁ -C ₈ -Alkyl, C ₂ -C ₈ -Alkenyl, C ₂ -C ₈ -Alkynyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl mit der oben angegebenen Bedeutung, oder für die Gruppe -NR ³ R ⁴ steht, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₈ -Alkoxy, Halogen, Phenyl, -NR ³ R ⁴ oder Phenyl, welches selbst, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy,
15		C ₁ -C ₈ -Alkyl, C ₁ -C ₈ -Alkoxy, Halo-C ₁ -C ₈ -Alkyl, Halo-C ₁ -C ₈ -Alkoxy substituiert sein kann, substituiertes C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl,
20		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 ₈ -Alkyl oder C ₁ -C ₈ -Alkoxy, Halo-C ₁ -C ₈ -Alkyl, Halo-C ₁ -C ₈ -Alkoxy substituiert sein kann,
25	R ⁸ , R ⁹ und R ¹⁰	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkynyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl 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 ³ R ⁴ , -COR ⁸ , C ₁ -C ₈ -AlkylOAc,
30		

- Carboxy, Aryl, Heteroaryl, $-(CH_2)_n$ -Aryl, $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl, Phenyl- $(CH_2)_n$ -R⁵, $-(CH_2)_n$ PO₃(R⁶)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, $-(CH_2)_n$ -Aryl und $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert 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, stehen, und
- n für 0 - 8 steht,
- bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze, die bekannten Nachteile überwinden.
- 20 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.
- Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie
- 25 beispielsweise Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, sek. Butyloxy, tert.-Butyloxy, Pentyloxy, Isopentyloxy oder Hexyloxy zu verstehen.
- Unter Alkylthio ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthioest, wie
- 30 beispielsweise Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, sek. Butylthio, tert.-Butylthio, Pentythio, Isopentythio oder Hexylthio zu verstehen.

Unter Cycloalkyl sind im allgemeinen monocyclische Alkyllinge wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl, aber auch bicyclische Ringe oder tricyclische Ringe wie zum Beispiel Norbornyl, Adamantanyl, etc. zu verstehen.

5

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.

Falls A und B, R³ und R⁴, X und R² jeweils unabhängig voneinander, gemeinsam einen C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Heteroatome wie Stickstoff-Atome, Sauerstoff-Atome 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, sind aber auch die unter Heteroarylrest bzw. Heterocycloalkyl und Heterocycloalkenyl genannten Definitionen zu verstehen.

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

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.

Unter Alkynyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkynyl-Rest zu verstehen, der 2 - 6, bevorzugt 2 - 4 C-Atome enthält. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Acetylen, Propin-1-yl, Propin-3-yl, But-1-in-1-yl, But-1-in-4-yl, But-2-in-1-yl, But-1-in-3-yl, etc.

Der Arylrest umfaßt jeweils 3 – 12 Kohlenstoffatome und kann jeweils benzokondensiert sein.

Beispielsweise seien genannt: Cyclopropenyl, Cyclopentadienyl, Phenyl, Tropy, 5 Cyclooctadienyl, Indenyl, Naphthyl, Azulenyl, Biphenyl, Fluorenyl, Anthracenyl etc.

Der Heteroarylrest umfaßt jeweils 3 - 16 Ringatome und kann anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie 10 Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel im Ring enthalten, und kann mono-, bi- oder tricyclisch sein, und kann zusätzlich jeweils benzokondensiert sein.

Beispielsweise seien genannt:

Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, 15 Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl, etc.; oder Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Chinolyl, Isochinolyl, etc.; oder Azocinyl, Indolizynyl, Purinyl, etc. und Benzoderivate davon; oder Chinolnlyl, 20 Isochinolnlyl, Cinnolnlyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxalynyl, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxazinyl, Xanthenyl, Oxepinyl, etc.

Heterocycloalkyl steht für einen 3 – 12 Kohlenstoffatome umfassenden Alkylring, 25 der anstelle des Kohlenstoffes ein oder mehrere, gleich oder verschiedene Heteroatome, wie z. B. Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält.

Als Heterocycloalkyle seien z. B. genannt: Oxiranyl, Oxethanyl, Aziridinyl, Azetidiny, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Dioxolanyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Dioxanyl, Piperidinyl, Morpholnlyl, Dithianyl, Thiomorpholnlyl, 30 Piperazinyl, Trithianyl, Chinuclidinyl etc.

Heterocycloalkenyl steht für einen 3 – 12 Kohlenstoffatome umfassenden Alkylring, der anstelle des Kohlenstoffes ein oder mehrere, gleich oder

verschiedene Heteroatome, wie z. B. Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält, und der tei1igesättigt ist.

Als Heterocycloalkenyle seien z. B. genannt: Pyran, Thiin, Dihydroazet, etc.

- 5 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-Hexadlamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tri-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-
10 Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

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

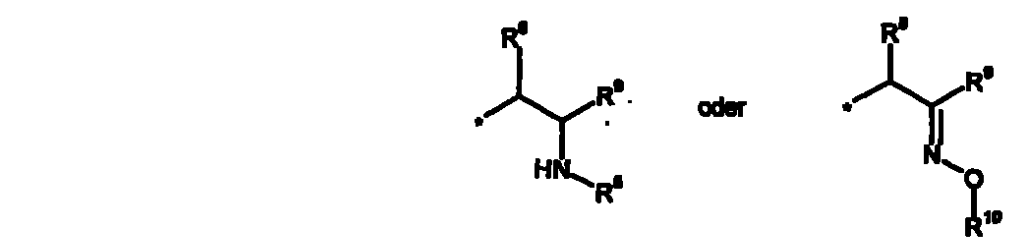
15

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

- | | | |
|----|-------|---|
| 20 | R^1 | für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_8 -Alkyl, Nitro oder für die Gruppe $-COR^6$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_nR^5$, $-SCF_3$ oder $-SO_2CF_3$ steht, |
| 25 | 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, $-CONR^3R^4$, $-COR^6$, 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 |
| 30 | | |

5 oder C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht und das Phenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, -(CH₂)_n-Aryl und -(CH₂)_n-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Heteroaryl, Benzoxy oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert 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, oder

10 R² für die Gruppe



steht,

20 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

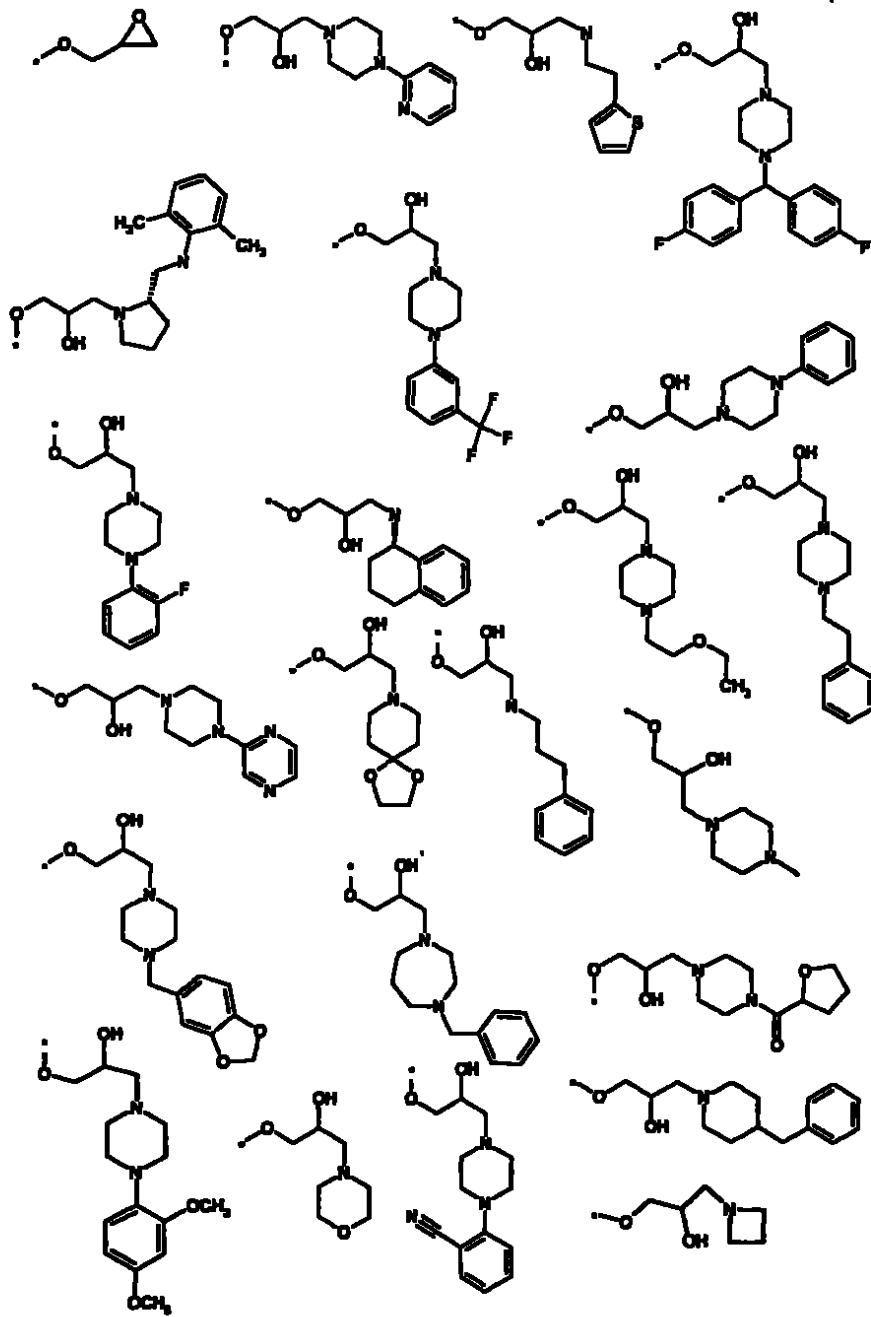
25 X und R² gemeinsam einen C₃-C₁₀ -Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder Halaogen substituiert sein kann,

A und B jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy oder für die Gruppe -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, -CH(OH)-CH₃ oder für

5

WO 02/096888

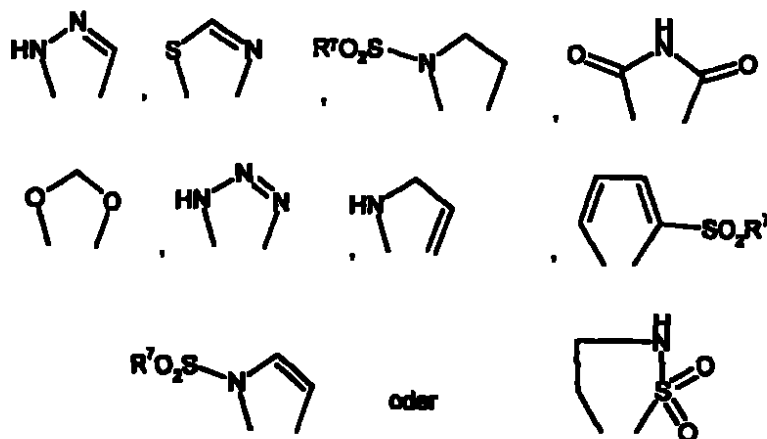
PCT/EP02/05669



stehen, oder

5

A und B gemeinsam eine Gruppe



5

bilden können,

 R^3 und R^4

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, Benzoyloxy, C_1-C_{12} -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, C_2-C_4 -Alkenyloxy, C_3-C_6 -Cycloalkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_1-C_6 -alkyl, Dihydroxy- C_1-C_6 -alkyl, Heteroaryl, Heterocyclo- C_3-C_{10} -alkyl, Heteroaryl- C_1-C_3 -alkyl,

10

gegebenenfalls mit Cyano substituiertes C_3-C_6 -Cycloalkyl- C_1-C_3 -alkyl, oder für

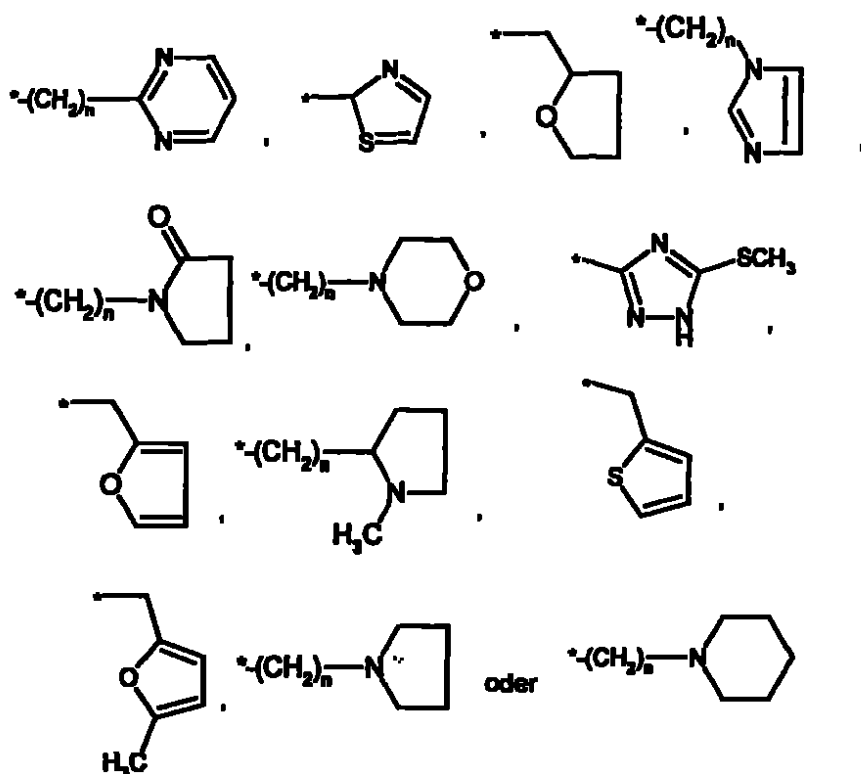
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Phenyl, Pyridyl, Phenylloxy, C_3-C_6 -Cycloalkyl, C_1-C_6 -Alkyl oder C_1-C_6 -Alkoxy substituiertes C_1-C_6 -Alkyl steht, wobei das Phenyl selbst ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Trifluormethyl, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy oder mit der Gruppe $-SO_2NR^3R^4$ substituiert sein kann,

15

20

oder für die Gruppe $-(CH_2)_nNR^3R^4$, $-CNHNH_2$ oder $-NR^3R^4$ oder für

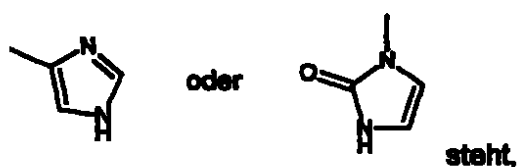
25



5 stehen, welche gegebenenfalls mit C_1 - C_8 -Alkyl substituiert sein können,

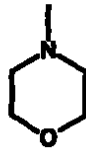
R^6 für Hydroxy, Phenyl, C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, Benzoxy, C_1 - C_8 -Alkylthio oder C_1 - C_8 -Alkoxy steht,

R^6 für die Gruppe



10

R^7 für Halogen, Hydroxy, Phenyl, C_1 - C_8 -Alkyl, $-C_2H_4OH$, $-NR^3R^4$, oder die Gruppe

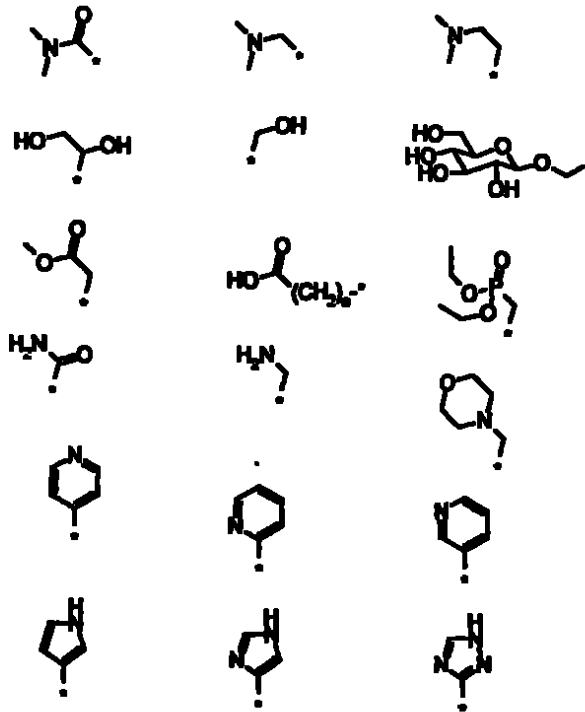


steht,

R^8 , R^9 und
 R^{10}

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy,
 C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder für die Gruppe

5



stehen und

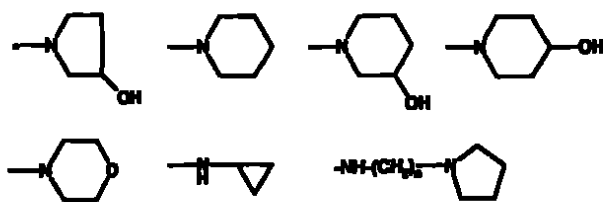
n für 0 – 6 steht, bedeuten, sowie deren Isomeren,
 Enantiomeren, Diastereomeren und Salze.

10

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

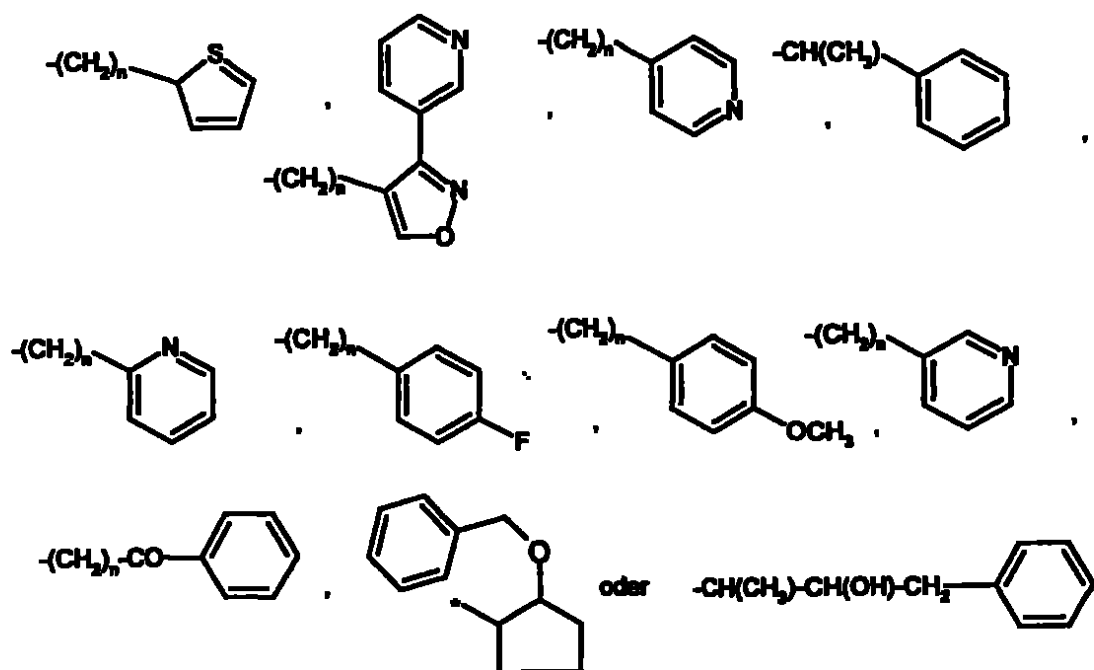
15 R^1 für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_3 -Alkyl oder für die Gruppe
 $-(CH_2)_nR^5$ steht,
 R^2 für $-CH(CH_3)-(CH_2)_nR^5$, $-CH-(CH_2OH)_2$, $-(CH_2)_nR^7$,

- CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-R⁵, -CH(C₂H₅)-(CH₂)_n-R⁵, -CH₂-CN,
 -CH(CH₃)COCH₃, -CH(CH₃)-C(OH)(CH₃)₂,
 -CH(CH(OH)CH₃)OCH₃, -CH(C₂H₅)CO-R⁵, C₂-C₄-Alkynyl,
 5 -(CH₂)_n-COR⁵, -(CH₂)_n-CO-C₁-C₈-Alkyl, -(CH₂)_n-C(OH)(CH₃)-
 Phenyl, -CH(CH₃)-C(CH₃)-R⁵, -CH(CH₃)-C(CH₃)(C₂H₅)-R⁵,
 -CH(OCH₃)-CH₂-R⁵, -CH₂-CH(OH)-R⁵, -CH(OCH₃)-CHR⁵-
 CH₃, -CH(CH₃)-CH(OH)-CH₂-CH=CH₂, -CH(C₂H₅)-CH(OH)-
 (CH₂)_n-CH₃, -CH(CH₃)-CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃, -CH(CH₃)-
 CH(OH)-CH(CH₃)₂, (CH₂OAC)₂, -(CH₂)_n-R⁵, -(CH₂)_n-(CF₂)_n-
 10 CF₃, -CH(CH₂)_n-R⁵)₂, -CH(CH₃)-CO-NH₂, -CH(CH₂OH)-
 Phenyl, -CH(CH₂OH)-CH(OH)-(CH₂)_n-R⁵, -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, -
 15 (CH₂)_nCONHCH((CH₂)_nR⁵)₂, -(CH₂)_nNH-COR⁵, -
 CH(CH₂)_n-R⁵-(CH₂)_n-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, -(CH₂)_n-C₃-C₁₀-
 Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- oder
 mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₈-Alkyl
 oder der Gruppe -COONH(CH₂)_nCH₃ oder -NR³R⁴
 20 substituiertes C₁-C₈-Alkyl, 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)_n-R⁵, -CH(t-Butyl)-(CH₂)_n-R⁵,
 25 -CCH₃(C₃H₇)-(CH₂)_n-R⁵, -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-R⁵,
 -CH(C₃H₇)-COR⁵, -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-OC(O)-NH-Ph,
 -CH((CH₂)_n(C₃H₇))-(CH₂)_n-R⁵,
 -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,
 30 -(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_n-CO-R⁵, -OC(O)NH-C₁-C₈-Alkyl oder
 -(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_n-CH-((CH₂)_nR⁵)₂,
 oder für C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht, welches mit der Gruppe

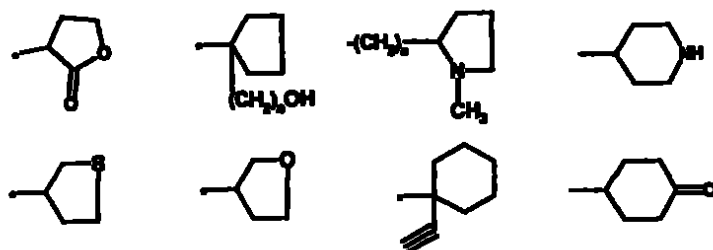


5

substituiert ist, oder für die Gruppe



oder



10

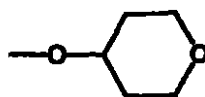
steht,

WO 02/096888

PCT/EP02/05669

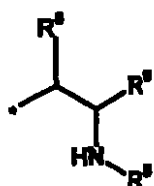
X

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

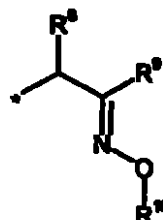


steht, oder
für die Gruppe

5

R²

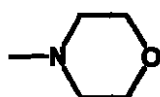
oder



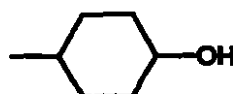
steht,
oder
gemeinsam eine Gruppe

X und R²

10



oder



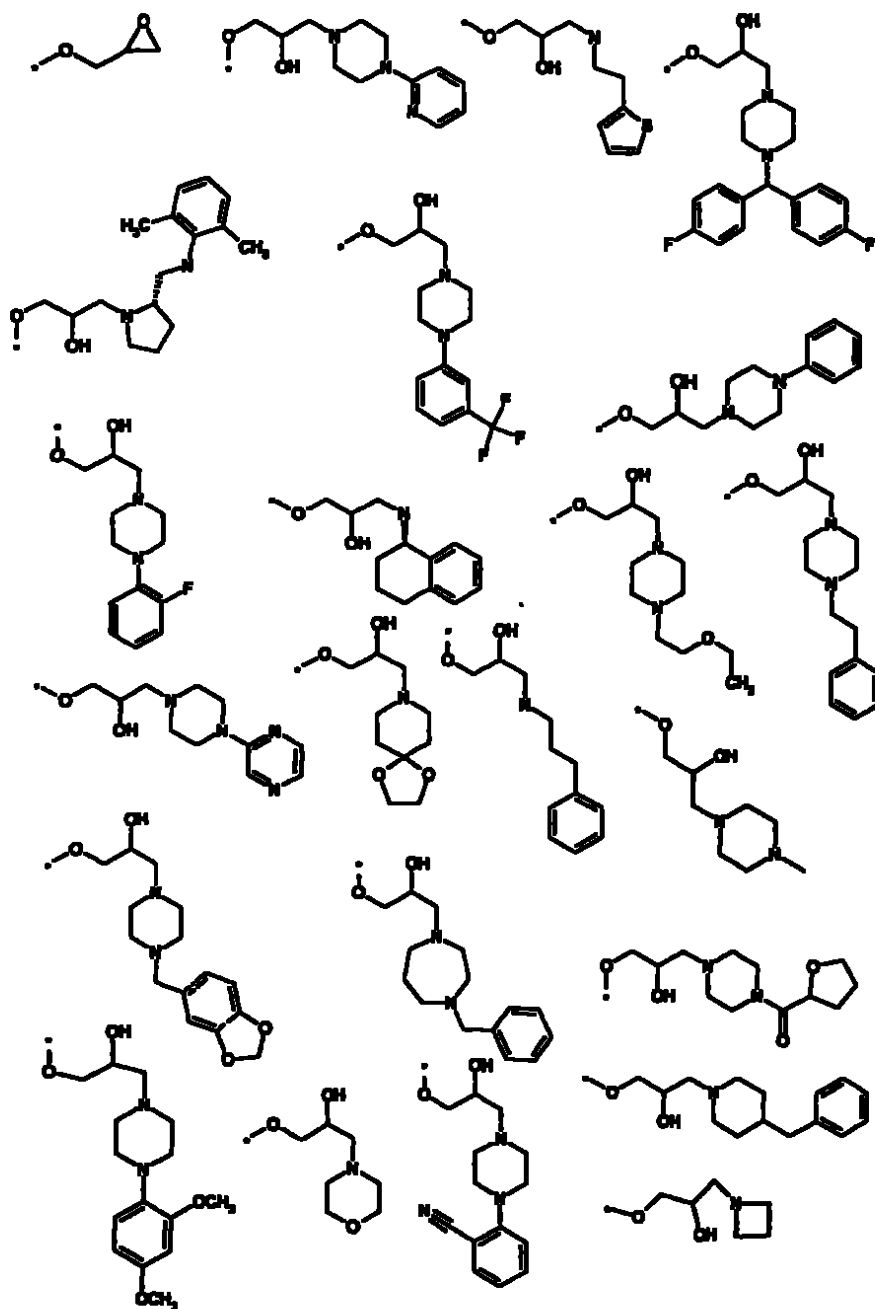
15

A und B

bilden,
jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy,
C₁-C₃-Alkyl, 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 für

20

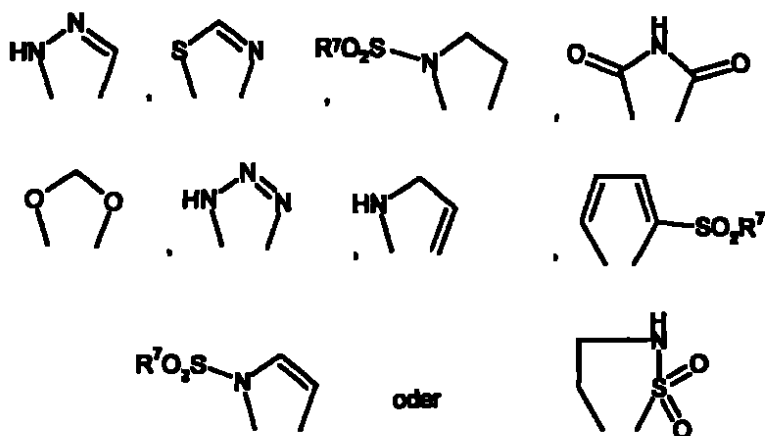
5



stehen, oder

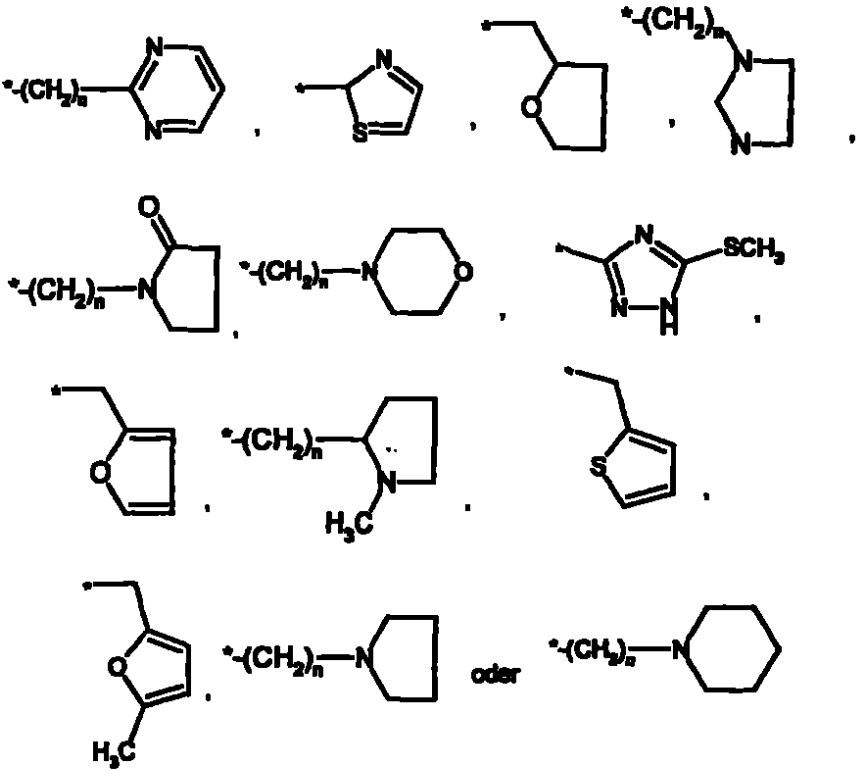
A und B gemeinsam eine Gruppe

5



- 10 bilden können,
 R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, Benzoyloxy, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₂-C₄-Alkenyloxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, Hydroxy, Hydroxy-C₁-C₈-alkyl, Dihydroxy-C₁-C₈-alkyl, Heteroaryl, Heterocyclo-C₃-C₁₀-alkyl, Heteroaryl-C₁-C₃-alkyl,
 15 gegebenenfalls mit Cyano substituiertes C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-alkyl, oder für
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Phenyl, Pyridyl, Phenyloxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkoxy substituiertes C₁-C₈-Alkyl steht,
 20 wobei das Phenyl selbst ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy oder mit der Gruppe -SO₂NR³R⁴ substituiert sein kann,
 oder für die Gruppe -(CH₂)_nNR³R⁴, -CNHNH₂ oder -NR³R⁴
 25 oder für

5



10

stehen, welche gegebenenfalls mit C₁-C₈-Alkyl substituiert
sein können,
R⁵ für Hydroxy, Phenyl, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl,
Benzoxy, C₁-C₈-Alkylthio oder C₁-C₈-Alkoxy steht,
R⁶ für die Gruppe



steht,

R^7 für Halogen, Hydroxy, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkyl, $-(CH_2)_nOH$,
 $-NR^3R^4$ oder die Gruppe

5



10

steht,

R^8 , R^9 und

R^{10} für Wasserstoff, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl oder für die Gruppe
 $-(CH_2)_nCOOH$ stehen, und

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

15

Diastereoisomeren, Enantiomeren und Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren im wesentlichen Zyklin-
abhängige Kinasen, worauf auch deren Wirkung zum Beispiel gegen Krebs, wie
20 solide Tumoren und Leukämie, Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis,
Alopezie, und Multiple Sklerose, Chemotherapeutika-induzierte Alopezie und
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,
25 nephrologische Erkrankungen, wie z. B. Glomerulonephritis, chronische
neurodegenerative Erkrankungen, wie Huntington's Erkrankung, amyotrophe
Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und
Alzheimer'sche Erkrankung, akute neurodegenerative Erkrankungen, wie
Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, virale Infektionen, wie z. B.
30 Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C, und HIV Erkrankungen
basiert.

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
5 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.

10

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
15 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
20 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.

25 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
30 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

5 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

10 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

15 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

20 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.

25 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

30 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) Thr160/181 der
- 5 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
- 10 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.
- 15
- 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 Zellzyklus zu verfolgen. Die wichtigsten Kontrollpunkte liegen am Übergang von G1 nach S
- 20 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
- 25 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
- 30 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

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

5 Mechanismen in ähnlicher Weise daran beteiligt, die Progression durch den Zellzyklus zu stoppen.

Der Verlust der Regulation des Zellzykluses und der Verlust der Funktion der Kontrollpunkte sind Charakteristika von Tumorzellen. Der CDK-Rb-Signalweg ist

10 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)

15 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

20 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).

25 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

30 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
5 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 falsche Eintritt in
den Zellzyklus von normalerweise post-mitotischen Zellen wird mit
verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht .
- 10 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.
15 *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; Roslan 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).
- 20 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).
- 25 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,
30 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

WO 02/096888

PCT/EP02/05669

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.

5

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

10 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.

15 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.

20

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

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.

30 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 Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unzelluläre 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 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.

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).

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.

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

Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß

WO 02/09688A8**PCT/EP02/05669**

einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

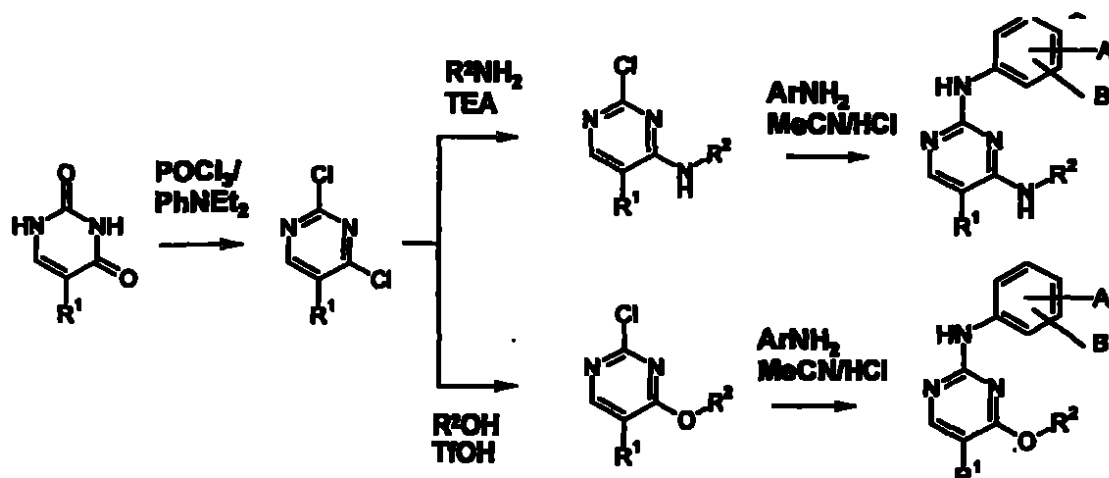
Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen

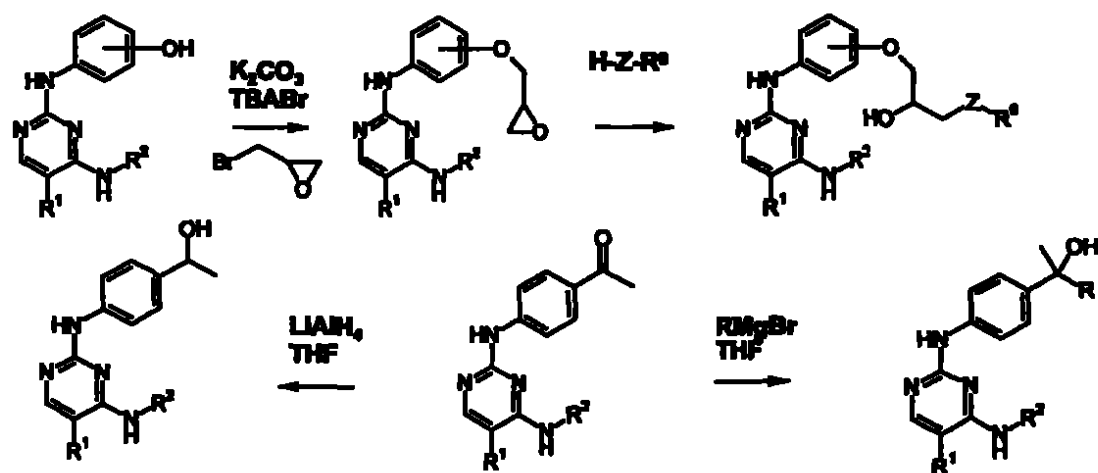
5 Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

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

10 Schema 1



Schema 2

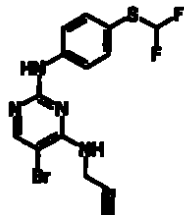


15 **Z = O oder NH**

Beispiel 1

- 5 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
10 [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
15 Ausbeute von 328 mg (85%) des Produktes ist zu erwarten.

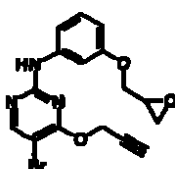
	6H	8.25 (s,1H)	Ausbeute:
	2C	7.86 (d,2H)	
	H	7.51 (d,2H)	85%
		7.38	
		(t,56.8Hz,1H)	Schmelzpunkt:
	4C	4.18 (m,2H)	>235°C
	H	3.16 (sb,1H)	
		10.24 (sb,1H)	
	NH	8.17 (sb,1H)	

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)

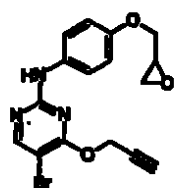
Ausbeute: 62%

Schmelzpunkt: 173°C

15

Die Substanz 40 wird analog zu Beispiel 2 hergestellt

WO 02/096328



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 9.65 (sb,1H)
 OH

PCT/EP02/05669

Chromatographie:
 H/EA 1:3 0.5%TEA

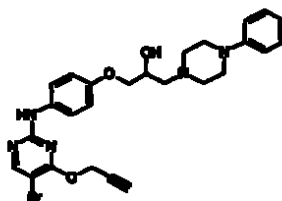
Ausbeute: 38%

Schmelzpunkt: 140-141°C

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 (15 µM) Lichrosphere Si80 (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.



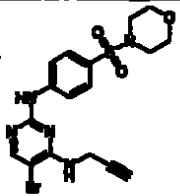
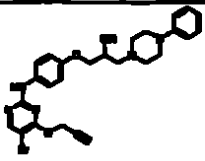
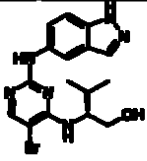
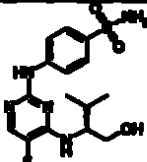
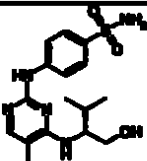
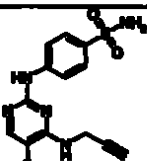
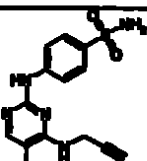
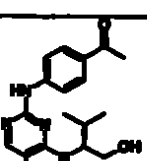
In analoger Verfahrensweise werden auch die folgenden Verbindungen hergestellt:

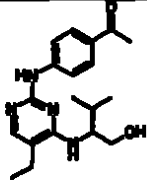
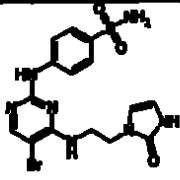
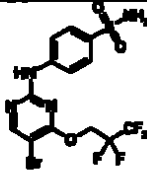
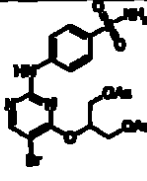
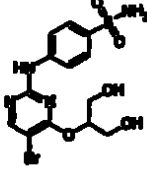
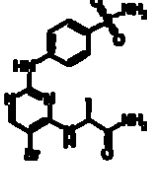
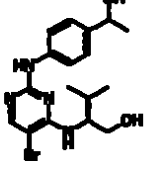
Nr.	Struktur	Nr.	Struktur	Nr.	Struktur
96		97		98	
99		100		101	
102		103		104	
105		106		107	
108		109		110	
111		112		113	

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

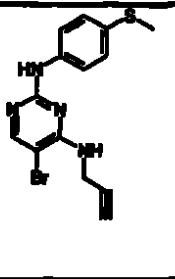
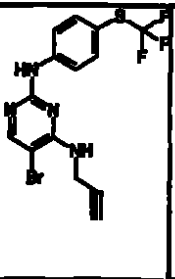
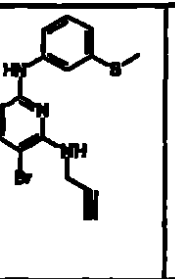
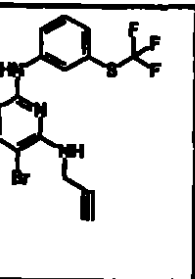
Nr	Struktur	Name
33		N-[4-[[5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonyl]morpholin
41		1-[4-((5-Brom-4-(2-propynyloxy)-pyrimidin-2-yl)-amino)phenoxy]-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-2-propanol
57		N-[5-Brom-4-((2R)-1-hydroxy-4-methyl-2-butylamino)-2-pyrimidinyl]-indazol-5-amin
58		4-[[5-Fluor-4-((2R)-1-hydroxy-3-methyl-2-butylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-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-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)-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) 8.79 (s,1H)	7.74 (s,1H) 7.44 (d,1H)	7.52 (d,2H) 6.65 (d,2H)
4CH	8.07 (s,1H) 7.93 (s,1H) 7.41 (d,1H) 7.56 (dd,1H)	7.70 (d,1H) 8.04 (d,1H)	7.22 (d,1H) 3.98 (t,2H) 3.13 (t,2H) 2.99 (s,3H)	
NH	4.15 (dd,2H) 3.18 (t,1H) 9.30 (sb,1H) 7.39 (tb,1H)	4.19 (d,2H) 3.22 (sb,1H) 10.43(sb,1H) 8.45 (sb,1H)	4.16 (d,2H) 3.28 (sb,1H) 10.6(1H) 8.75 (1H)	4.09 (d,2H) 3.09 (s,1H) 9.00 (s,1H) 8.96 (s,1H) 7.31 (t,1H)
Chro- mato- graphie	EA + 0.5% TEA 10%	- 36%	Kristallisiert MeOH 73%	- 20%
Aus- beute				
Schmp.	231°C	>235°C	237°C	157°C

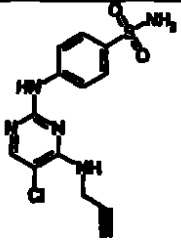
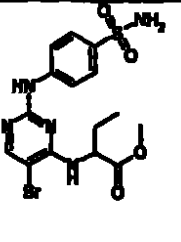
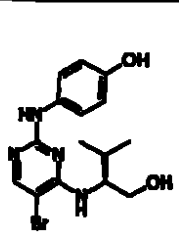
				
Beispiel Nr.	16	24	28	35
6-H 2CH	8.80 (s,1H) 7.67 (d,2H) 7.27 (d,2H) 2.47 (s,3H)	8.30 (s,1H) 7.94 (d,2H) 7.83 (d,2H)	8.18 (s,1H) 7.67 (s,1H) 7.54 (d,1H) 7.24 (t,1H) 6.92 (d,1H)	8.14 (s,1H) 8.28 (s,1H) 7.98 (d,1H) 7.41 (t,1H) 7.25 (d,1H)
4CH	4.17 (dd,2H) 3.75 (t,1H)	4.17 (dd,2H) 3.18 (t,1H)	4.20 (dd,2H) 3.12 (sb,1H)	4.14 (dd,2H) 3.04 (sb,1H)
NH	10.55 (sb,1H) 8.68 (sb,1H)	10.45 (sb,1H) 8.22 (sb,1H)	9.78 (sb,1H) 7.95 (sb,1H)	9.58 (sb,1H) 7.46 (sb,1H)
Chrom.	-	-	-	-
Aus- beute	94%	88%	73%	69%
Schmp.	232-234°C	160°C	194°C	143°C

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) 2.76 (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	4.16 (dd,2H) 3.06 (t,1H)	4.21 (d,2H)	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)	3.09 (sb,1H) 9.68 (sb,1H)	10.3 (sb,1H) 8.13 (sb,1H)	9.79 (s,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

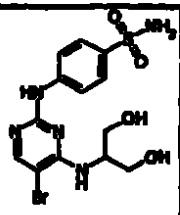
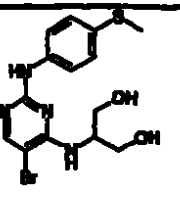
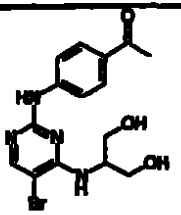
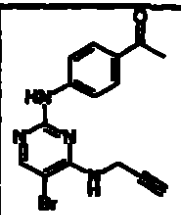
WO 02/096888

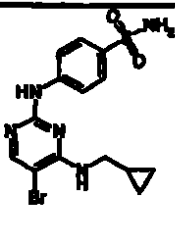
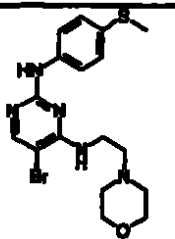
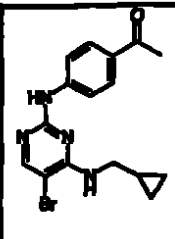
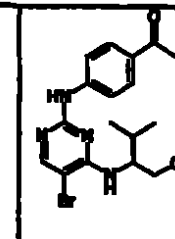
PCT/EP02/05669

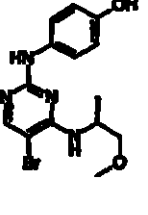
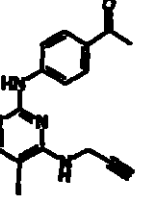
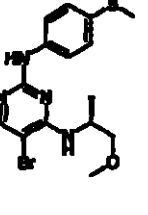
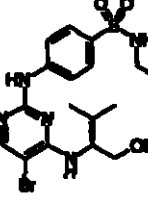
Beispiel Nr.	31	25	23	11
6-H 2CH	8.25 (s,1H) 7.65 (d,2H) 7.24 (d,2H) 3.19 (d,21.3Hz,2 H) 3.95	8.14 (s,1H) 8.01 (d,2H) 7.56 (d,2H) 2.70 (s,3H)	8.25 (s,1H) 7.86 (d,2H) 7.51 (d,2H) 7.38 (t,56.8Hz,1H)	8.29 (s,1H) 7.95 (d,2H) 7.78 (d,2H)
4CH	(mc,4H) 1.20 (t,6H)	4.15 (dd,2H) 3.14 (t,1H)	4.18 (m,2H) 3.16 (sb,1H)	4.19 (d,2H) 3.18 (sb,1H)
NH	4.17 (sb,2H) 3.15 (sb,1H) 10.19 (sb,1H) 8.34(sb,1H)	9.69 (sb,1H) 7.55 (tb,1H)	10.24 (sb,1H) 8.17 (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

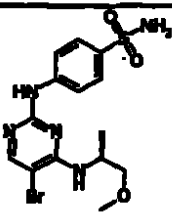
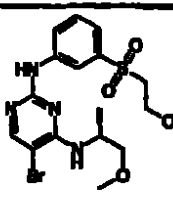
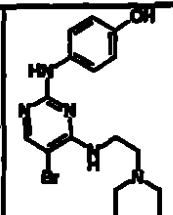
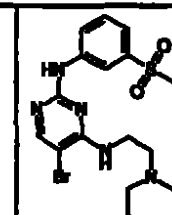
			
Beispiel Nr.	44	45	4
8-H 2CH	8.34 (s,1H) 7.93 (d,2H) 7.79 (d,2H)	8.34 (s,1H) 7.74 (mc,4H)	8.23 n(sb,1H) 7.39 (d,2H) 6.79 (d,2H)
4CH	4.20 (sb,2H) 3.31 (sb,1H)	4.55 (q,1H) 1.98 (dq,2H) 0.84 (t,3H)	3.52-3.71 (2H) 3.97 (mc,1H) 1.96 (mc,1H)
NH	11.03 (sb,1H) 9.04 (sb,1H) 7.34 (sb,2H)	3.81 (s,3H) 10.60 (s,1H) 7.97 (d,1H) 7.31 (db,2H)	0.91 (d,3H) 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

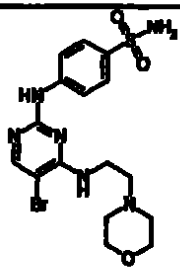
Beispiel Nr.	10	15	3	19
6-H 2H	8.27 (s,1H) 7.80 (mc,4H)	8.17 (s,1H) 7.60 (d,2H) 7.24 (d,2H) 2.44 (s,3H)	7.97 (s,1H) 7.44 (d,2H) 6.67 (d,2H)	8.20-8.35 (2H) 7.90 (sb,1H) 7.50-7.64 (2H)
4H	3.66 (mc,2H) n.obs. 2.04 (mc,1H)	3.5-3.7 (2H) 40.1 (mc,1H) 1.98 (mc,1H) 0.94 (d,3H) 0.90 (d,3H)	3.50-3.65 (4H) 4.12 (mc,1H)	3.46 (t,2H) 3.70 (t,2H) 3.56-3.66 (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.	9.95 (sb,1H) 6.98 (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

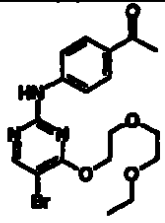
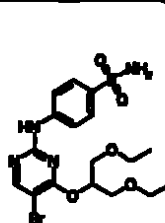
				
Beispiel Nr.	9	14	55	50
6-H 2H	8.30 (s,1H) 7.82 (mc,4H)	8.30 (s,1H) 7.55 (d,2H) 7.30 (d,2H) 2.48 (s,3H)	8.11 (s,1H) 7.87 (s,4H) 2.50 (s)	8.17 (s,1H) 7.95 (d,2H) 7.88 (d,2H) 2.50 (s)
4H	3.63 (mc,4H)	3.54-3.68 (4H) 4.24 (mc,1H)	4.19 (mc,1H) 3.81 (mc,4H)	4.17 (dd,2H) 3.13 (t,1H)
NH OH	4.24 (mc,1H) 10.59 (b,1H) 7.2 (sb) 6.1 (sb)	10.63 (sb,1H) 7.60 (sb,1H) 4.4 (b)	9.73 (s,1H) 8.20 (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

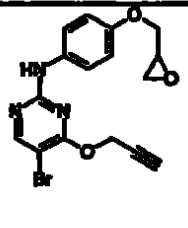
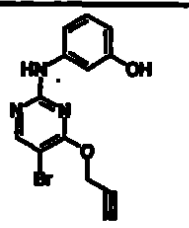
				
Beispiel Nr.	46	13	52	53
6-H 2H	8.07s,1H) 7.91 (d,2H) 7.69 (d,2H)	8.00 (s,1H) 7.68 (d,2H) 7.18 (d,2H) 2.44 (s,3H)	8.09 (s,1H) 7.88 (s,4H)	8.11 (s,1H) 7.86 (s,4H) not obs.
4H	3.30 (t,2H) n.obs.(mc,1 H) 0.45 (mc,2H)	3.54 (q,2H) 2.53 (t,2H) 2.40-2.45 (4H) 3.58 (t,4H)	3.32 (t,2H) 1.20 (mc, 1H) 0.44 (mc,2H) 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	0.30 (mc,2H) 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. Aus- beute	H/EA 1:2 20%	- 28%	- 53%	H/EA 1:2 9%
Schmp.	258°C	185-186°C	183°C	170°C

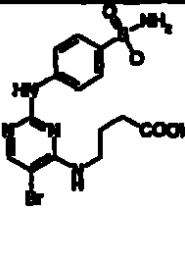
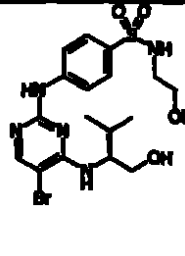
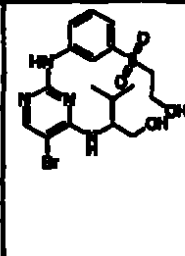
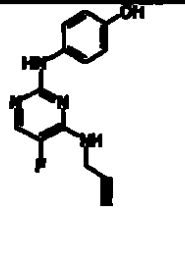
				
Beispiel Nr.	1	54	12	60
6-H 2H	7.96 (s,1H) 7.43 (d,2H) 8.67 (d,2H)	8.22 (s,1H) 7.93 (d,2H) 7.85 (d,2H)	8.03 (s,1H) 7.68 (d,2H) 7.19 (d,2H) 2.43 (s,3H)	8.10 (s,1H) 7.92 (d,2H) 7.66 (d,2H) not obs. 2.74 (t,2H)
4H	1.20 (d,3H) 4.38 (mc,1H) 3.37 (dd,1H) 3.48 (dd,1H)	4.26 (d,2H) 3.12 (sb,1H)	1.20 (d,3H) 4.42 (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	3.28 (s,3H) 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	8.20 (tb,1H)	7.21 (t,1H)	6.42 (d,1H)	4.80 (sb,1H) 4.70 (sb,1H)
Chrom. Aus- beute	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)	8.08 (s,1H) 1.21 (d,3H) 4.53 (mc,1H) 3.41 (dd,1H) 3.51 (dd,1H) 3.27 (s,3H)	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)	8.53 (s,1H) 7.40 (d,1H) 7.50 (t,1H) 7.88 (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) 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. Aus- beute	25%	10%	62%	kristall. MeOH 50%
Schmp.	247°C Zers.	201-202°C	227.5- 228.5°C	245°C Zers.

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

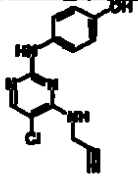
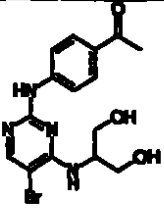
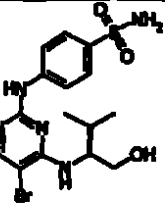
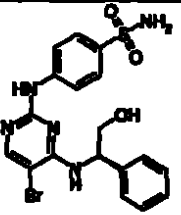
		
Beispiel Nr.	86	77
5-H 2CH	8.47 (s, 1H) 4.07 (mc, 2H) 3.81 (mc, 2H) 3.60 (mc, 2H)	8.48 (s, 1H) 5.52 (m, 1H) 3.68 (d, 4H) 3.48 (mc, 4H)
4CH	3.48 (mc, 2H) 3.41 (t, 2H) 1.07 (t, 3H)	1.09 (t, 6H) 7.84 (d, 2H)
2NH	7.84 (d, 2H) 7.91 (d, 2H) 10.18 (s, 1H)	7.74 (d, 2H) 8.05 (vb) 3.40 (vb)
Chrom. Aus- beute	-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

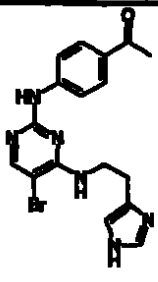
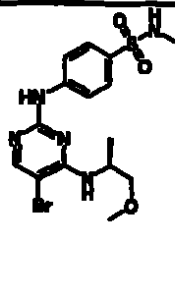
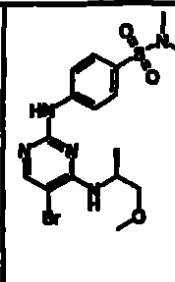
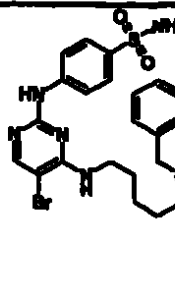
		
Beispiel Nr.	40	20
6-H 2CH	8.36 (s,1H) 7.60 (d,1H) 6.91 (d,1H) 4.28 (dd,1H) 3.79 (dd,1H) 3.31 (m,1H) 2.84 (dd,1H) 2.70 (dd,1H)	8.40 (s,1H) 7.23 (s,1H) 6.42 (d,1H) 7.06 (t,1H) 7.18 (d,1H)
4CH	5.07 (d,12H) 3.65 (t,1H)	5.12 (d,2H) 3.60 (sb,1H)
NH OH	9.65 (sb,1H)	9.60 (sb,1H) 9.21 (sb,1H)
Chrom. Aus- beute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

				
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 (ab,1H)	6.17 (d,1H) 4.74 (t,1H) 4.93 (t,1H)	8.88 (s,1H)
Chrom. Aus- beute	- 9%	krist. MeOH/DI PE 16%	DCM/EA 2:1 26%	H/EA 1:2 29%
Schmp.	262°C	150-151°C		163°C

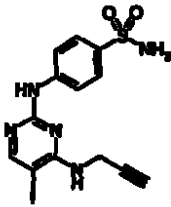
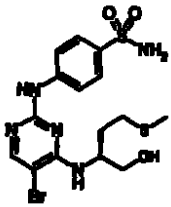
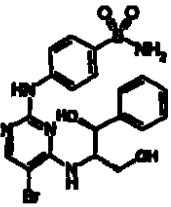
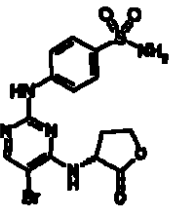
WO 02/096888

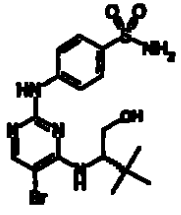
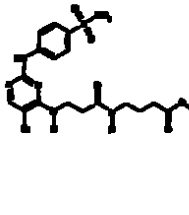
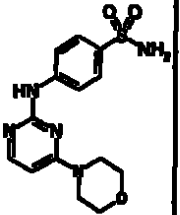
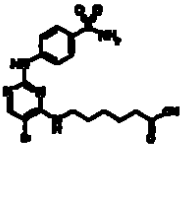
PCT/EP02/05669

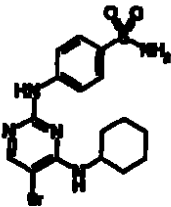
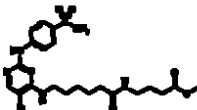
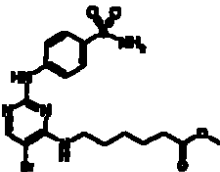
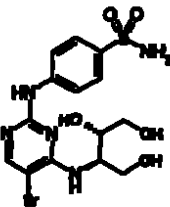
				
Beispiel Nr.	43	55	89	88
6-H 2H	7.93 (s, 1H) 7.52 (d, 2H) 6.68 (d, 2H)	8.11 (s, 1H) 7.87 (s, 4H) 2.50 (s)	8.36 (s, 1H) 7.7-7.8 (5H)	8.29 (s, 1H) 7.73 (d, 2H) 7.57 (d, 2H)
4H	3.09 (s, 1H) 4.14 (d, 2H)	4.19 (mc, 1H) 3.61 (mc, 4H)	3.66 (mc, 2H) 4.04 (m, 1H) 1.99 (mc, 1H) 0.94 (d, 3H) 0.89 (d, 3H)	3.7-3.9 (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.

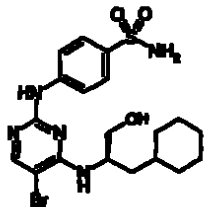
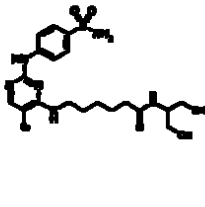
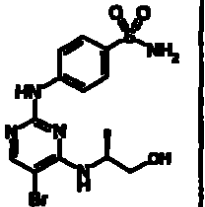
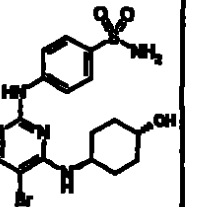
				
Beispiel Nr.	87	92	91	98
6-H 2H	8.09 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.82 (d,2H) not obs	8.10 (s,1H) 7.91 (d,2H) 7.83 (d,2H) 2.39 (d,3H)	8.09 (s,1H) 7.98 (d,2H) 7.61 (d,2H) 2.54 (s,6H)	8.06 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.69 (d,2H)
4H	3.69 (td,2H) 2.84 (t,2H) 7.60 (s,1H) 6.66 (s,1H)	1.21 (d,3H) 4.45 (mc,1H) 3.38 (dd,1H) 3.51 (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. 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

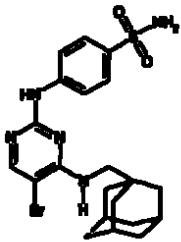
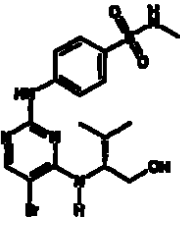
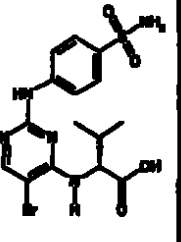
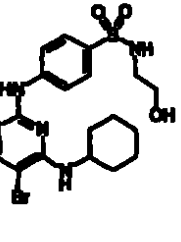
Beispiel Nr.	97	98	90	85
6-H 2H	8.07 (s,1H) 7.87 (s,4H) 2.50 (s,3H)	8.10 (s,1H) 7.86 (mc,4H) n. obs.		8.30 (s,1H) 7.95 (d,2H) 7.69 (d,2H) 2.48 (s,3H)
4H	3.41 (m,2H) 1.61 (m,4H) 2.41 (m,2H) 5.07 (s,2H)	3.68 (t,2H) 2.68 (t,2H) 4.08 (q,2H) 1.17 (t,3H)		3.50 (q,2H) 1.87 (m,2H) 2.38 (t,2H) 4.03 (q,2H)
NH	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

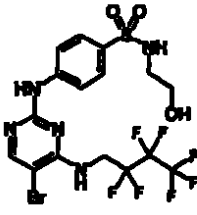
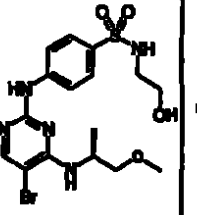
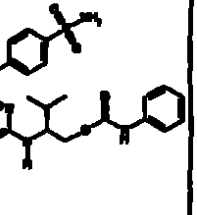
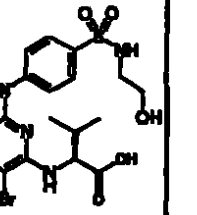
				
Beispiel Nr.	63	94	93	80
	9.73 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 7.95 (d, 2H) 7.67 (d, 2H) 7.21 (s, 3H) 4.12 (s, 2H) 3.12 (s, 1H)	10.91 (s, 1H) 8.34 (s, 1H) 7.80 (s, 4H) 7.30 (s, 2H) 4.35 (m, 1H) 3.58 (m, 2H) 2.47 (m, 2H) 2.03 (s, 3H) 1.91 (m, 2H)	10.80 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 7.81 (d, 2H) 7.65 (d, 2H) 7.30 (m, 8H) 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)

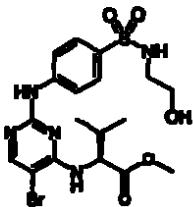
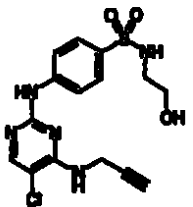
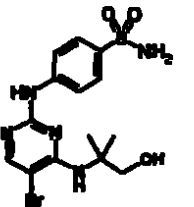
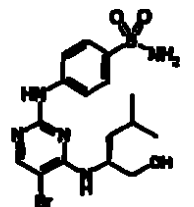
				
Beispiel Nr.	120	121	122	123
	9.65 (s, 1H) 8.12 (s, 1H) 7.89 (d, 2H) 7.65 (d, 2H) 7.15 (s, 2H) 6.06 (d, 1H) 4.71 (t, 1H) 4.18 (m, 1H) 3.67 (t, 1H) 0.95 (s, 9H)	9.68 (s, 1H) 8.11 (s, 1H) 7.93 (t, 1H) 7.90 (d, 2H) 7.65 (d, 2H) 7.15 (s, 2H) 7.07 (t, 1H) 3.65 (m, 2H) 3.56 (s, 3H) 3.07 (q, 2H) 2.45 (t, 2H) 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)

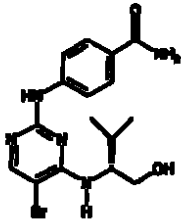
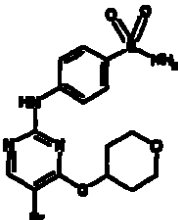
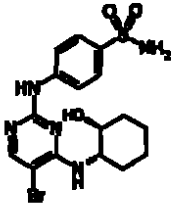
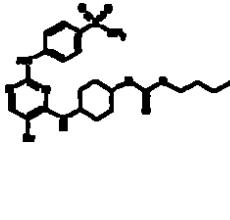
				
Beispiel Nr.	95	124	125	126
	11.19 (s,1H) 8.37 (s,1H) 8.11 (d,1H) 7.80 (s,4H) 7.31 (s,2H) 3.91 (m,1H) 1.89 (m,4H) 1.67 (m,1H) 1.55 (m,2H) 1.34 (m,2H) 1.15 (m,1H)	9.62 (s,1H) 8.04 (s,1H) 7.88 (m,3H) 7.66 (d,2H) 7.13 (s,3H) 3.58 (s,3H) 3.40 (m,2H) 3.05 (m,2H) 2.25 (m,2H) 2.05 (m,2H) 1.60 (m,5H) 1.32 (m,3H)	8.62 (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%	48%
Schmp.	255		218	
Masse	425 (EI)	557 (ES)	471 (EI)	449 (EI)

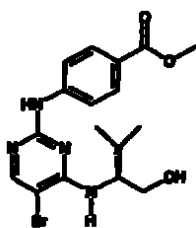
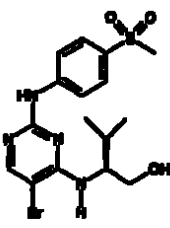
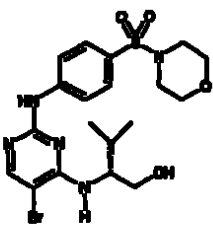
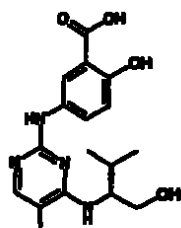
				
Beispiel Nr.	127	128	129	130
	9.96 (s, 1H) 8.12 (s, 1H) 7.85 (d, 2H) 7.69 (d, 2H) 7.20 (s, 2H) 6.78 (d, 1H) 4.35 (m, 1H) 3.48 (m, 2H) 1.85 (m, 7H) 1.10 (m, 6H)	9.60 (s, 1H) 8.05 (s, 1H) 7.90 (d, 2H) 7.69 (d, 2H) 7.42 (d, 1H) 7.16 (m, 3H) 4.57 (t, 2H) 3.70 (m, 1H) 3.4 (m, 5H) 2.10 (t, 2H) 1.55 (m, 4H) 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)	9.85 (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)

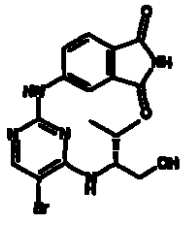
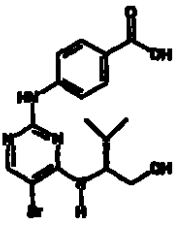
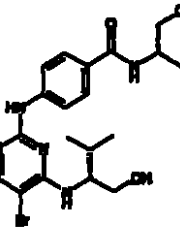
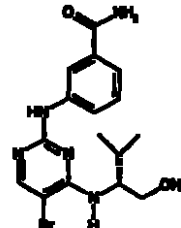
				
Beispiel Nr.	131	132	133	134
	9.82 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.92 (d,2H) 7.67 (d,2H) 7.23 (s,2H) 6.75 (t,1H) 3.22 (d,2H) 1.95 (s,3H) 1.60 (m,12H)	9.70 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.60 (d,2H) 7.21 (q,1H) 5.25 (d,1H) 4.77 (t,1H) 4.02 (m,1H) 3.60 (m,2H) 2.39 (d,3H) 2.02 (m,1H) 0.95 (dd,6H)	9.69 (s,1H) 8.11 (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)	

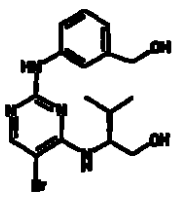
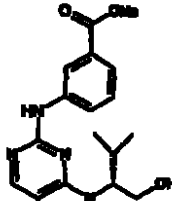
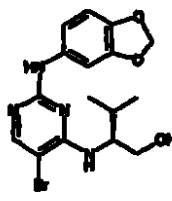
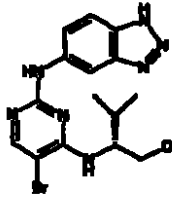
				
Beispiel Nr.	135	136	137	138
	10.01 (s,1H) 8.28 (s,1H) 7.81 (d,2H) 7.71 (t,1H) 7.63 (d,2H) 7.45 (br,1H) 4.34 (dt,2H) 3.32 (t,2H) 2.71 (br,2H)	9.70 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.64 (d,2H) 7.35 (t,1H) 6.55 (d,1H) 4.65 (t,1H) 4.45 (m,1H) 3.53 (m,1H) 3.44 (m,6H) 2.75 (q,2H) 1.20 (d,3H)	9.65 (s,1H) 9.58 (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)

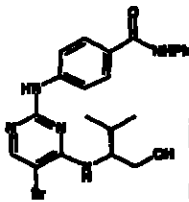
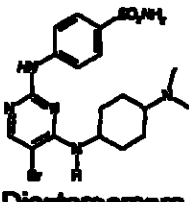
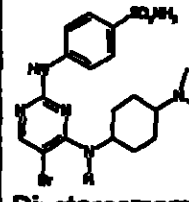
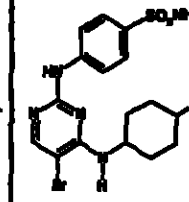
				
Beispiel Nr.	139	140	141	142
	9.82 (s,1H) 8.15 (s,1H) 7.82 (d,2H) 7.64 (d,2H) 7.39 (t,1H) 6.55 (d,1H) 4.84 (t,1H) 4.50 (t,1H) 3.65 (s,3H) 3.4 (m,2H) 2.75 (m,2H) 2.35 (m,1H) 1.00 (dd,6H)	9.82 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.96 (d,2H) 7.75 (t,1H) 7.82 (d,2H) 7.30 (t,1H) 4.84 (t,1H) 4.14 (m,2H) 3.35 (m,2H) 3.16 (m,1H) 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) 6.38 (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)

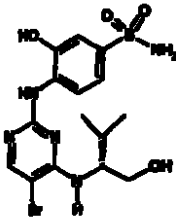
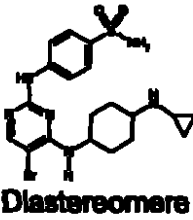
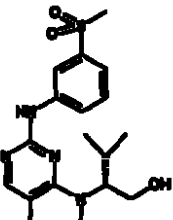
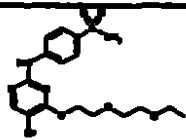
				
Beispiel Nr.	143	144	145	78
	10.6 (s,1H) 8.28 (s,1H) 8.30 (m,5H) 7.48 (d,1H) 7.20 (s,1H) 4.05 (br,1H) 3.60 (br,2H) 2.01 (m,1H) 0.90 (m,6H)	10.11 (s,1H) 8.45 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.78 (d,2H) 7.15 (br,2H) 5.32 (m,1H) 3.91 (m,2H) 3.53 (m,2H) 2.05 (m,2H) 1.70 (m,2H)	11.05 (s,1H) 8.32 (s,1H) 8.08 (d,1H) 7.80 (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)
Aus- beute	13%	47%	42%	20%
Schmp.				
Masse	392 (EI)	428 (EI)	441 (EI)	541 (ES)

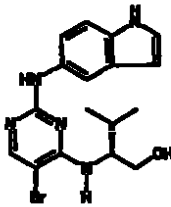
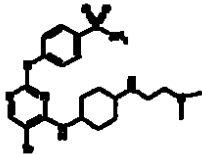
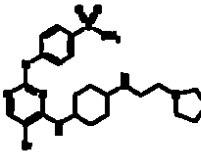
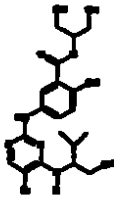
				
Beispiel Nr.	146	147	148	149
	11.13 (s,1H) 8.38 (s,1H) 7.92 (d,2H) 7.75 (m,3H) 4.04 (m,1H) 3.80 (s,3H) 3.65 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.96 (d,3H) 0.89 (d,3H)	11.18 (s,1H) 8.35 (s,1H) 7.90 (s,4H) 7.62 (d,1H) 4.02 (m,1H) 3.62 (m,2H) 3.02 (s,3H) 2.00 (m,1H) 0.95 (d,3H) 0.89 (d,3H)	11.15 (s,1H) 8.35 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.65 (m,3H) 4.01 (m,1H) 3.80 (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) 3.80 (m, 2H) 2.00 (m, 1H) 1.01 (d, 3H) 0.90 (d, 3H)	10.98 (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) 3.80 (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)

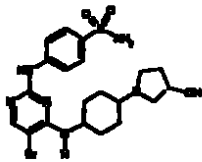
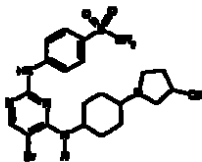
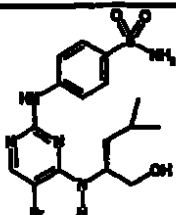
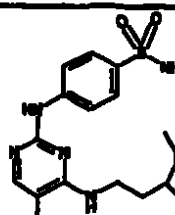
				
Beispiel Nr.	154	155	156	157
	10.91 (s,1H) 8.38 (s,1H) 7.90 (d,1H) 7.80 (m,4H) 7.05 (d,1H) 4.50 (s,2H) 4.04 (m,1H) 3.62 (m,2H) 1.96 (m,1H) 0.93 (d,3H) 0.85 (d,3H)	11.05 (s,1H) 8.34 (m,2H) 7.75 (m,3H) 7.52 (t,1H) 4.04 (m,1H) 3.85 (s,3H) 3.65 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.94 (d,3H) 0.85 (d,3H)	10.51 (s,1H) 8.22 (s,1H) 7.71 (d,1H) 7.27 (m,1H) 6.86 (m,2H) 6.06 (s,2H) 3.98 (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	198
Masse	381 (ES)	409 (ES)	394 (EI)	391 (EI)

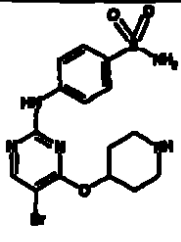
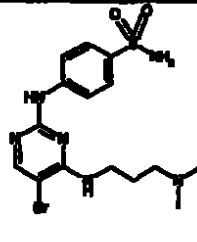
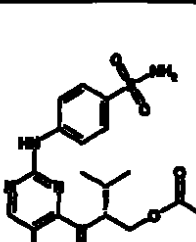
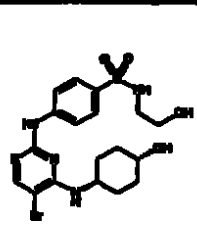
		 Diastereomere 1/2 (ca. 1:3)	 Diastereomere 1/2 (ca. 8:1)	
Beispiel Nr.	158	159 *	160 *	161 *
	10.80 (s,1H) 8.31 (s,1H) 7.97 (d,2H) 7.88 (m,3H) 7.52 (m,5H) 4.01 (m,1H) 3.62 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.91 (m,6H)	9.65 (s,1H,1+2) 8.08 (s,1H,1+2) 7.88 (d,2H,1+2) 7.65 (d,2H,1+2) 7.15 (s,1H,1+2) 6.62 (d,1H,2) 6.40 (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) 1.68 (m,4H) 1.39 (m,5H)
Aus- beute	37%	21%	14%	8%
Schmp.			199	> 300
Masse	469 (EI)	468 (EI)	468 (EI)	508 (EI)

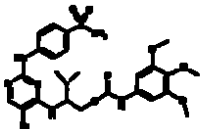
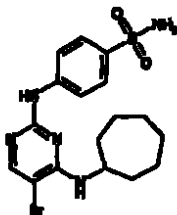
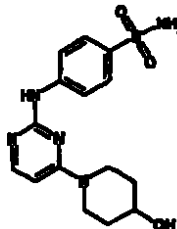
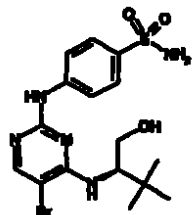
		 Diastereomere 1/2 (ca. 1:1)		
Bsp.-Nr.	162	163 *	164	165
	11.25 (s, 1H) 9.40 (s, 1H) 8.47 (s, 1H) 8.29 (s, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.43 (d, 1H) 7.07 (m, 3H) 4.06 (m, 1H) 3.63 (m, 2H) 1.98 (m, 1H) 0.95 (d, 3H) 0.85 (d, 3H)	10.95 (s, 1H) 10.72 (s, 1H) 9.47 (br, 2H) 9.30 (br, 2H) 8.32 (2xs, 2H) 8.08 (d, 1H) 7.88 (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, 16H) 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)

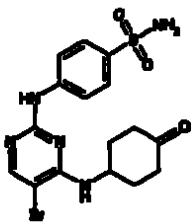
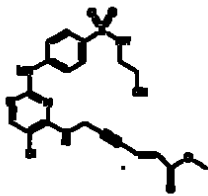
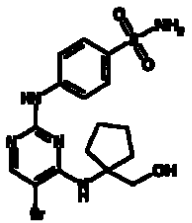
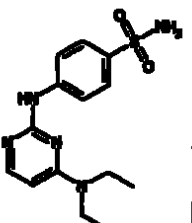
			 Diastereomere 1/2 (ca.1:1)	
Beispiel Nr.	166	167 *	168 *	169
	10.90 (s,1H) 8.95 (s,1H) 7.93 (m,2H) 7.25 (m,3H) 6.30 (s,1H) 6.00 (d,1H) 4.75 (tr,1H) 4.05 (m,1H) 3.60 (m,2H) 2.00 (m,1H) 1.00 (m,6H)	11.15 (br,1H) 10.90 (s,1H) 9.75 (br,2H) 8.35 (s,1H) 7.78 (m,4H) 7.30 (br,2H) 4.15 (m,1H) 3.50 (m,5H) 2.85 (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) 8.38 (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) 3.84 (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)

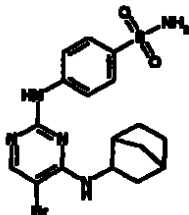
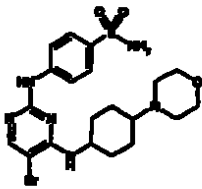
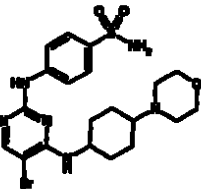
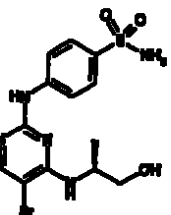
	Diastereomere 1/2 (ca. 1:1)			
Beispiel Nr.	170 *	171	172	173
	11.05 (s, 1H) 10.90 (s, 1H) 10.8 (br, 2H) 8.35 (2xs, 2H) 8.15 (d, 1H) 7.80 (m, 8H) 7.30 (br, 4H) 7.05 (m, 1H) 4.25 (m, 1H) 3.95 (m, 2H) 3.65 (m, 1H) 3.20 (m, 10H) 1.90 (m, 24H)	10.45 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 8.00 (br, 1H) 7.85 (d, 2H) 7.75 (d, 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) 3.82 (m, 2H) 2.00 (m, 1H) 0.98 (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)

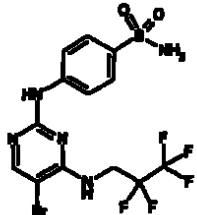
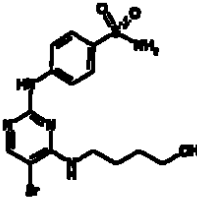
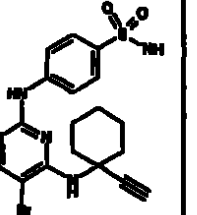
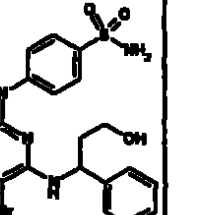
	 Diastereomere 1/2 (ca. 1:1)	 Diastereomere 3/4 (ca. 1:1)		
Beispiel Nr.	174 *	175 *	176	177
	11.05 (m,3H) 10.48 (s,1H) 8.38 (s,2H) 7.80 (m,8H) 7.80 (br,4H) 7.10 (s,1H) 6.95 (s,1H) 4.42 (m,2H) 4.18 (m,2H) 3.70-2.90 (m,10H) 2.40-1.60 (m,20H)	11.15 (br,1H) 11.05 (s,2H) 10.65 (br,1H) 8.30 (s,2H) 8.13 (m,2H) 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)

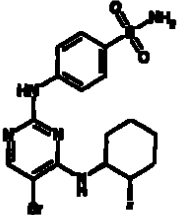
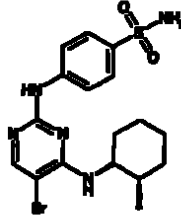
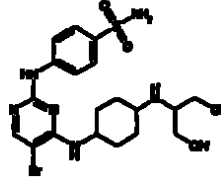
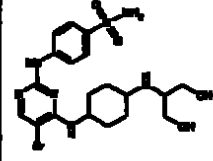
				
Beispiel Nr.	178	179	180	181
	9.49 (s,1H) 8.25 (s,1H) 7.80 (m,4H) 7.32 (br,2H) 4.03 (m,2H) 3.75 (m,1H) 3.35 (m,2H) 1.80 (m,2H) 1.40 (m,2H)	9.61 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.60 (t,1H) 7.15 (s,2H) 3.45 (m,2H) 2.40 (t,2H) 2.20 (s,6H) 1.75 (t,2H)	9.65 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.81 (s,2H) 7.63 (d,2H) 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) 8.08 (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) 1.58 (m,2H) 1.29 (m,2H)
Aus- beute	17%	9%	27%	24%
Schmp.				
Masse	427 (EI)	428 (EI)	472 (ES)	486 (ES)

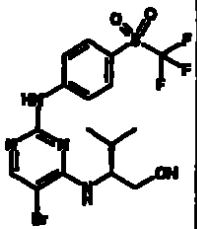
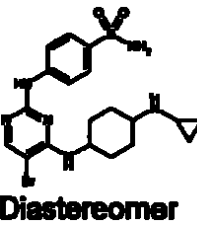
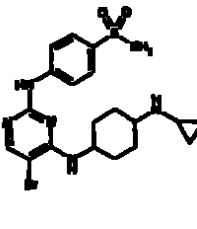
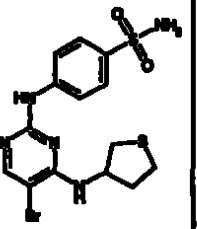
				
Beispiel Nr.	182	183	184	185
	9.68 (s,1H) 9.47 (s,1H) 8.10 (s,1H) 7.81 (d,2H) 7.67 (d,2H) 7.14 (s,2H) 6.76 (m,3H) 4.47 (m,2H) 4.30 (m,1H) 3.65 (s,6H) 3.54 (s,3H) 1.99 (m,1H) 0.98 (d,3H) 0.92 (d,3H)	10.97 (s,1H) 8.30 (s,1H) 8.02 (d,1H) 7.81 (m,4H) 7.30 (s,2H) 4.14 (m,1H) 1.80 (m,12H)	11.06 (s,1H) 8.04 (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%	28%	76%
Schmp.				
Masse	639 (ES)	439 (EI)	348 (EI)	445 (EI)

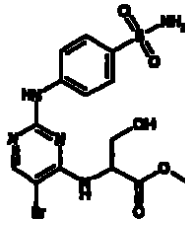
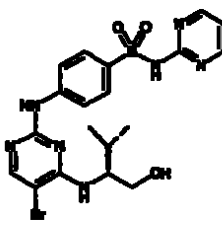
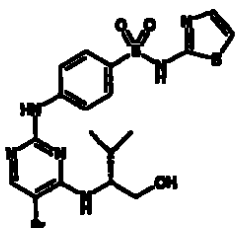
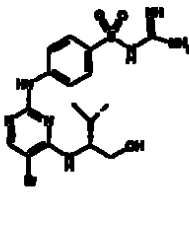
				
Beispiel Nr.	186	187	188	189
	9.71 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.70 (d,2H) 7.12 (s,2H) 6.75 (d,1H) 4.45 (m,1H) 2.25 (m,6H) 1.90 (m,2H)	7.75 (s,1H) 7.65 (d,2H) 7.58 (d,2H) 5.82 (s,1H) 4.25 (s,2H) 3.40 (t,2H) 2.82 (t,2H) 2.06 (s,3H)	10.60 (s,1H) 8.29 (s,1H) 7.79 (d,2H) 7.71 (d,2H) 7.28 (s,2H) 6.60 (s,1H) 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)

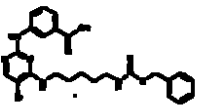
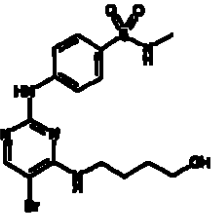
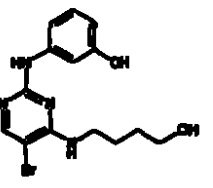
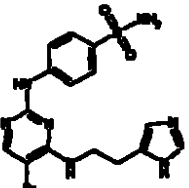
		 Diastereomer 1	 Diastereomer 2	
Beispiel Nr.	190	191 *	192 *	193
	10.61 (s,1H) 8.28 (s,1H) 7.82 (d,2H) 7.73 (d,2H) 7.53 (br,1H) 7.25 (s,2H) 4.25 (m,1H) 2.59 (br,1H) 2.21 (br,1H) 1.94 (m,1H) 1.40 (m,7H)	9.67 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.11 (s,2H) 6.35 (d,1H) 4.10 (m,1H) 3.62 (m,4H) 2.45 (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)

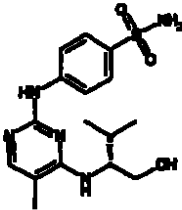
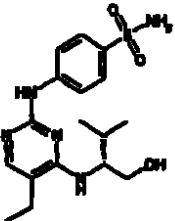
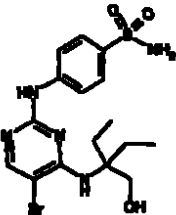
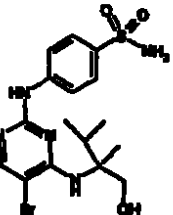
				
Beispiel Nr.	194	195	196	197
	9.89 (s,1H) 8.21 (s,1H) 7.82 (d,2H) 7.65 (m,3H) 7.17 (br,2H) 4.30 (m,2H)	10.98 (s,1H) 8.51 (br,1H) 8.29 (s,1H) 7.81 (m,4H) 7.29 (br,2H) 3.45 (m,4H) 1.68 (m,2H) 1.45 (m,2H)	10.39 (s,1H) 8.30 (s,1H) 8.04 (d,2H) 7.70 (d,2H) 7.21 (br,2H) 6.55 (s,1H) 3.49 (s,1H) 2.32 (m,2H) 1.85 (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	26%	56%	12%	61%
Schmp.				
Masse	476 (EI)	417 (EI)	450 (EI)	479 (EI)

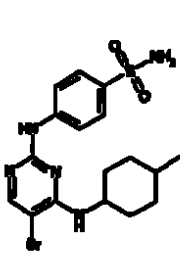
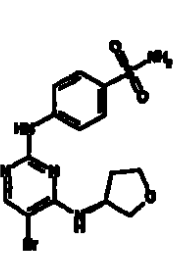
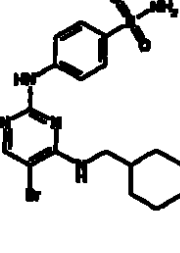
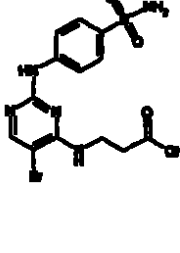
	 (+)- Enantiomer	 (-)- Enantiomer	 Diastereomer 1	 Diastereomer 2
Beispiel Nr.	198	199	200	201
	11.01 (s,1H) 8.32 (s,1H) 8.10 (d,1H) 7.80 (m,4H) 7.30 (br,2H) 3.70 (m,1H) 1.80 (m,5H) 1.48 (m,1H) 1.29 (m,2H) 1.07 (m,1H) 0.83 (d,3H)	11.01 (s,1H) 8.32 (s,1H) 8.10 (d,1H) 7.80 (m,4H) 7.30 (br,2H) 3.70 (m,1H) 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)

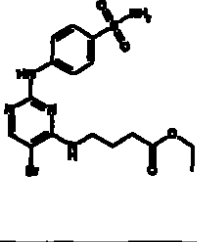
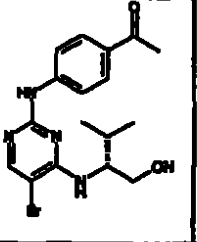
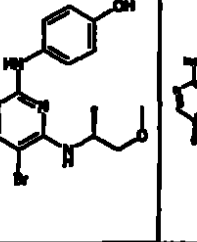
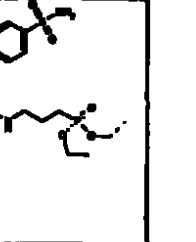
		 Diastereomer 1	 Diastereomer 2	
Beispiel Nr.	202	203 *	204 *	205
	10.21 (s,1H) 8.18 (s,1H) 8.10 (d,2H) 7.92 (d,2H) 6.39 (d,1H) 4.80 (br,1H) 4.05 (m,1H) 3.62 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.99 (d,3H) 0.92 (d,3H)		9.66 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.69 (d,2H) 7.15 (s,2H) 6.53 (d,1H) 3.93 (m,1H) 2.05 (m,5H) 1.51 (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)

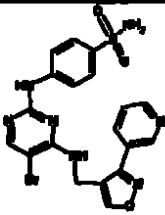
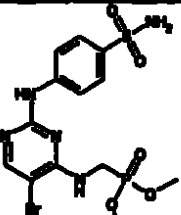
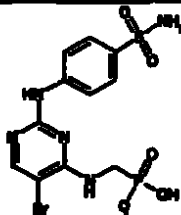
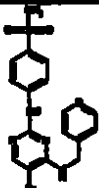
				
Beispiel Nr.	206	207	208	209
	9.75 (s,1H) 8.19 (s,1H) 7.75 (d,2H) 7.18 (d,2H) 7.17 (s,2H) 6.68 (d,1H) 5.35 (t,1H) 4.71 (m,1H) 3.91 (m,2H) 3.65 (s,3H)	10.98 (s,1H) 8.50 (d,2H) 8.31 (s,1H) 7.97 (d,2H) 7.78 (d,2H) 7.57 (d,1H) 7.00 (t,1H) 4.01 (m,1H) 3.62 (m,2H) 1.97 (m,1H) 0.98 (d,3H) 0.92 (d,3H)	11.00 (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	88%	22%	41%	77%
Schmp.				
Masse	528 (CI)	429 (EI)	352 (EI)	437 (EI)

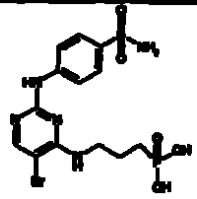
				
Beispiel Nr.	213	61	214	215
	12.40 (br,1H) 11.10 (s,1H) 8.08 (d,2H) 7.79 (m,4H) 7.30 (s,2H) 4.04 (m,1H) 3.80 (m,2H) 2.07 (s,3H) 2.00 (m,1H) 0.87 (d,3H) 0.90 (d,3H)	12.41 (br,1H) 11.11 (s,1H) 8.10 (d,1H) 7.80 (m,5H) 7.30 (s,2H) 4.08 (m,1H) 3.63 (m,2H) 2.50 (m,2H) 2.01 (m,1H) 1.15 (t,3H) 0.99 (d,3H) 0.92 (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)

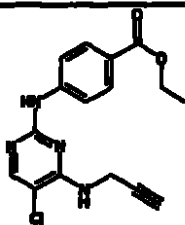
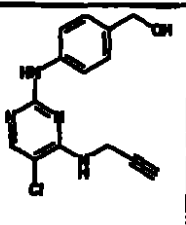
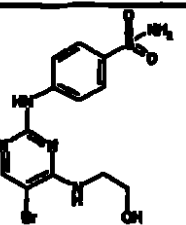
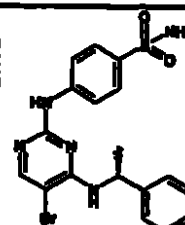
				
Beispiel Nr.	74	58	220	221
	9.67 (s,1H)	9.70 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.88 (m,4H) 6.25 (d,1H) 4.81 (m,1H) 4.05 (m,1H) 3.61 (m,2H) 2.01 (m,1H) 0.97 (d,3H) 0.92 (d,3H)	8.92 (m,1H) 8.81 (m,1H) 7.96 (s,1H) 7.43 (d,2H) 6.67 (d,2H) 6.20 (m,1H) 4.38 (m,1H) 3.48 (m,1H) 3.37 (m,1H) 1.20 (d,3H)	9.66 (s,1H) 8.08 (s,1H) 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)

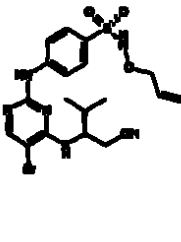
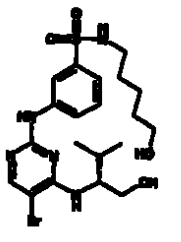
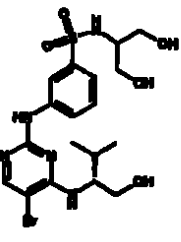
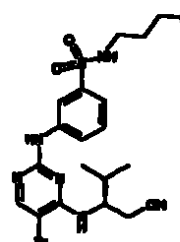
				
Beispiel Nr.	222	223	224	225
	9.81 (s,1H) 9.08 (s,1H) 8.68 (s,1H) 8.35 (m,1H) 8.20 (s,1H) 8.02 (t,1H) 7.63 (m,5H) 7.17 (s,2H) 7.03 (s,1H) 4.82 (d,2H)	9.71 (s,1H) 8.13 (s,1H) 7.89 (d,2H) 7.66 (d,2H) 7.31 (t,1H) 7.14 (s,2H) 3.98 (m,2H) 3.69 (s,3H) 3.64 (s,3H)	9.70 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.65 (d,2H) 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)

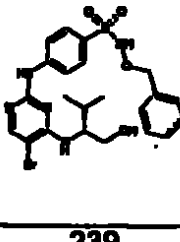
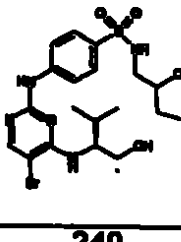
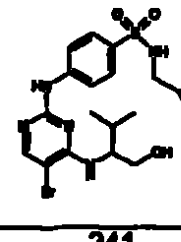
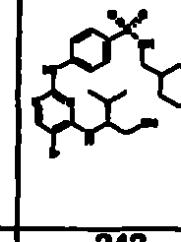
Beispiel Nr.	226	227	228	229
	10.38 (s, 1H) 8.52 (br, 1H) 8.23 (s, 1H) 7.72 (m, 4H) 7.36 (m, 1H) 7.22 (s, 2H) 7.03 (m, 1H) 6.95 (m, 1H) 4.80 (d, 2H)	10.30 (s, 1H) 8.78 (m, 1H) 8.36 (m, 3H) 7.81 (m, 2H) 7.60 (m, 4H) 7.22 (br, 2H) 4.94 (d, 2H)	10.52 (s, 1H) 8.66 (m, 1H) 8.28 (s, 1H) 7.63 (m, 4H) 7.26 (m, 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)

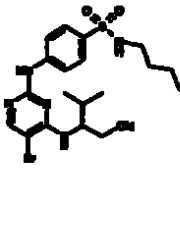
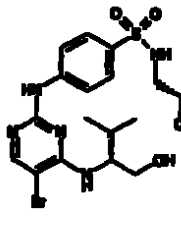
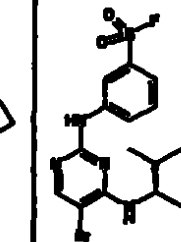
	
BeispielNr.	230
	10.45 (s,1H) 8.20 (s,1H) 8.05 (m,1H) 7.79 (m,4H) 7.21 (s,2H) 3.50 (m,2H) 1.83 (m,2H) 1.56 (m,2H)
Ausbeute	58%
Schmp.	>300
Masse	466 (ES)

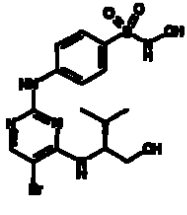
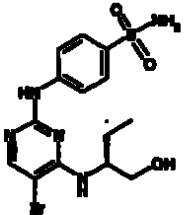
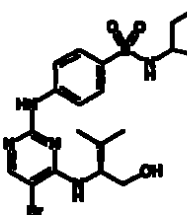
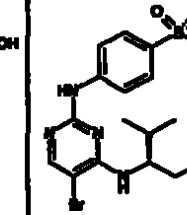
52

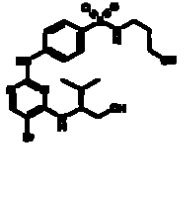
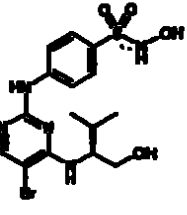
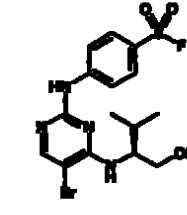
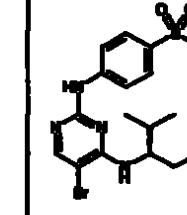
				
Beispiel Nr.	231	232	233	234
	10.3 (s, 1H) 8.34 (tr, 1H) 8.2 (s, 1H) 7.9 (m, 4H) 4.3 (q, 2H) 4.2 (m, 2H) 3.23 (tr, 1H) 1.32 (tr, 3H)	9.28 (s, 1H) 8.0 (s, 1H) 7.73 (d, 2H) 7.63 (tr, 1H) 7.18 (d, 2H) 5.0 (m, 1H) 4.3 (s, 2H) 4.14 (m, 2H) 3.11 (tr, 1H)	10.48 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 7.85 (m, 4H) 7.25 (m, 1H) 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)

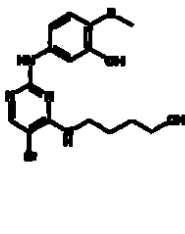
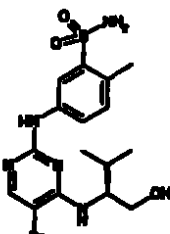
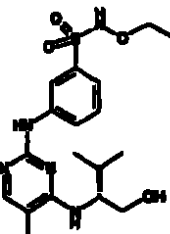
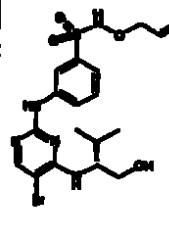
				
Beispiel-Nr.	235	236	237	238
Schmp. [°C]				
Masse	486 (ES)	516 (ES)	504 (ES)	488 (ES)

				
Beispiel-Nr.	239	240	241	242
Schmp. [°C]				
Masse	536 (ES)	502 (ES)	484 (ES)	551 (ES)

			
Beispiel-Nr.	243	244	245
Schmp. [°C]			
Masse	518 (ES)	514 (ES)	433 (ES)

				
Beispiel-Nr.	246	247	248	249
Schmp. [°C]			205	>300
Masse	446 (ES)	415 (EI)	504 (ES)	431 (ES)

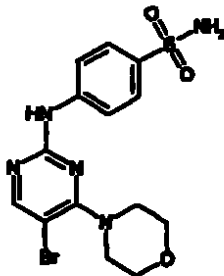
				
Beispiel-Nr.	250	251	252	253
Schmp. [°C]	113	231	187	
Masse	488 (ES)	446 (ES)	433 (ES)	

				
Nr.	254	255	256	257
Schmp. [°C]				
Masse	399 (ES)	444 (ES)	474 (ES)	488 (ES)

Die mit *) gekennzeichneten Verbindungen Nr. 159, 160, 161, 163, 167, 168, 170, 174, 175, 191, 192, 203 und 204 können über die unter Beispiel Nr. 295 beschriebene Verfahrensvariante hergestellt werden.

Beispiel 258

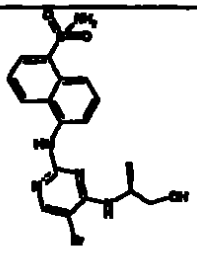
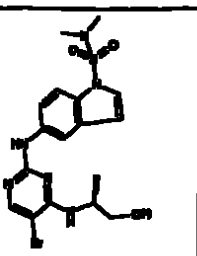
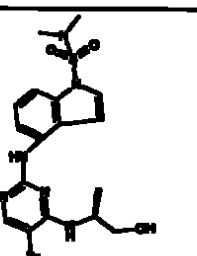
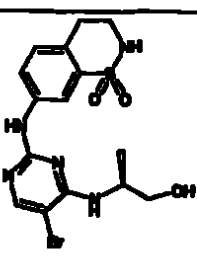
- 10 Herstellung von 4-(5-Brom-4-morpholin-4-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenylsulfonamid

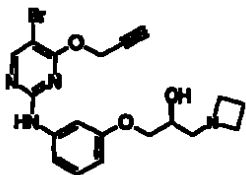
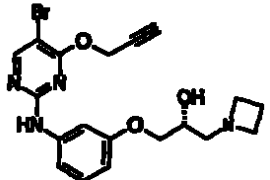
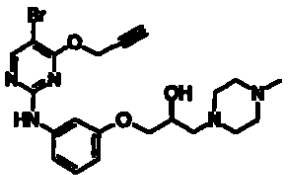
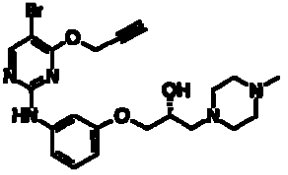
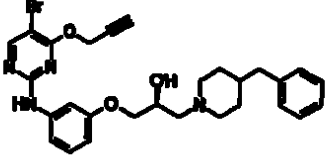
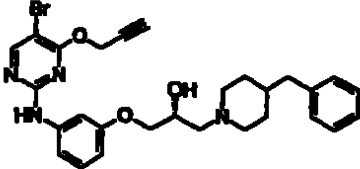


- 202 mg (0.60 mmol) der Verbindung Beispiel Nr. 122 werden mit 1 ml Wasser sowie 0.2 g (1.2 mmol) Brom versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 Stunden werden erneut 0.2 g (1.2 mmol) Brom zugegeben und weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird mittels

WO 02/096888**PCT/EP02/05669**

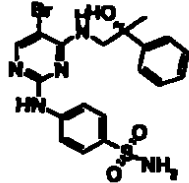
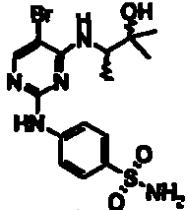
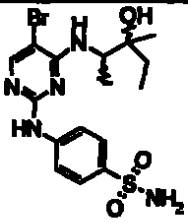
Unterdruck evaporiert und der verbleibende Rückstand chromatographisch (Flashmaster II, DCM / MeOH 7:3) gereinigt. Man erhält 17 mg (0.04 mmol, 7%) des Produktes als weissen Feststoff.

				
Beispiel-Nr.	259	280	281	282
Schmp. [°C]		205-207	202-203	
Masse	MS (ES) 452, 454 (M+ H, 100 %)			428 (ES)

Beispiel-Nr.	Verbindung	ESI-MS
263		434
264		434
265		477
266		477
267		552
268		552

5 Analog der unter Beispiel 6.0 (s. Herstellung der Zwischenprodukte, Seite 186) beschriebenen Verfahrensweise zur Herstellung der Zwischenprodukte wurden auch folgende Verbindungen hergestellt:

10

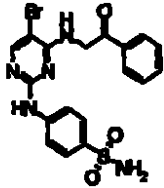
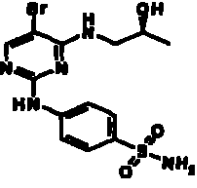
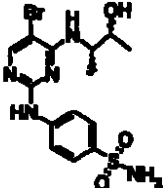
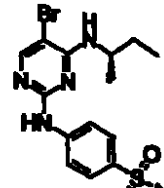
Beispiel-Nr.	269	270	271
			
Ausbeute	47%	90%	
Masse	ESI : MH ⁺ 480 (100%) 478 (97%) 115 (30%)	ESI : MH ⁺ 432 (100%) 430 (94%) 157 (43%)	ESI : MH ⁺ 446 (18%)

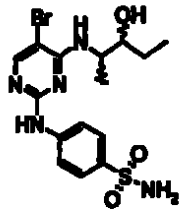
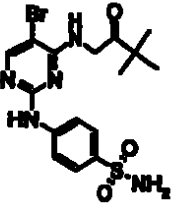
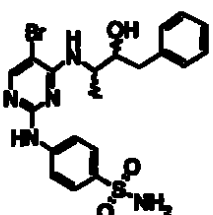
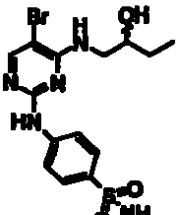
WO 02/096888

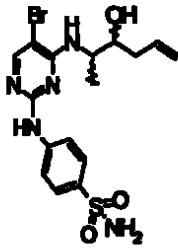
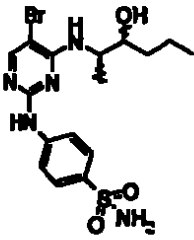
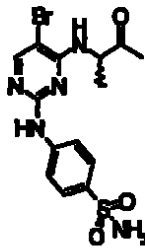
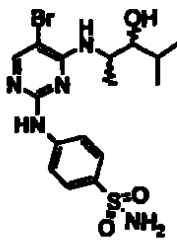
PCT/EP02/05669

Analog zu Herstellungsbeispiel 1 wurden auch die folgenden Verbindungen hergestellt:

5

				
Beispiel -Nr.	272	273	274	275
Aus- beute	61%	44%	42%	68%
Masse	EI : M ⁺ 483 (4%) 277 (8%) 105 (100%)	EI : M ⁺ 403 (24%) 358 (100%) 277 (52%)	ESI : MH ⁺ 418 100% 416 (94%) 346 (8%)	EI : M ⁺ 401 (33%) 372 (100%) 344 (38%)

				
Beispiel -Nr.	276	277	278	279
Aus- beute	81%	58%	~20%	30%
Masse	El : M ⁺ 431 (5%) 372 (100%) 291 (46%)	ESI : MH ⁺ 444 (100%) 442 (97%) 115 (20%)	ESI : MH ⁺ 494 (75%) 346 (18%) 214 (55%)	ESI : MH ⁺ 418 (100%) 416 (97%) 310 (27%)

				
Beispiel -Nr.	280	281	282	283
Aus- beute	55%	43%	~18%	35%
Masse	ESI : MH ⁺ 444 (100%) 442 (97%) 214 (12%)	ESI : MH ⁺ 446 (100%) 444 (95%) 346 (5%)	ESI : MH ⁺ 416 (100%) 414 (96%) 317 (4%)	ESI : MH ⁺ 446 (100%) 444 (90%)

Beispiel -Nr.	284	285	286	287
Aus- beute	51%	46%	47%	61%
Masse	ESI : MH ⁺ 520 (100%) 518 (97%) 115 (27%)	ESI : MH ⁺ 520 (100%) 518 (97%) 115 (23%)	ESI : MH ⁺ 432 (100%) 430 (95%) 346 (5%)	ESI : MH ⁺ 446 (100%) 444 (93%) 115 (13%)

5

Gemäß nachfolgender Herstellungsverfahren werden auch die folgenden Verbindungen synthetisiert:



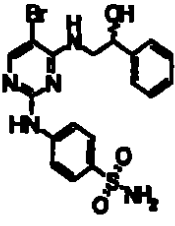
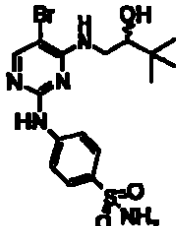
10

30 mg (0,0678 mmol) der Verbindung Nr. 277 werden in 1 ml Methanol/Tetrahydrofuran 1:1 gelöst. Nach Zugabe von ~10 mg Natriumborhydrid wird 2 Stunden nachgerührt. Dann wird unter Kühlung mit ~3-4 Tropfen Eisessig gequench und eingengt. Nachfolgend wird das Rohprodukt

WO 02/096888

PCT/EP02/03669

mit wenig Wasser aufgenommen, abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und bei 60°C im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 21 mg (70% der Theorie) der gewünschten Verbindung.

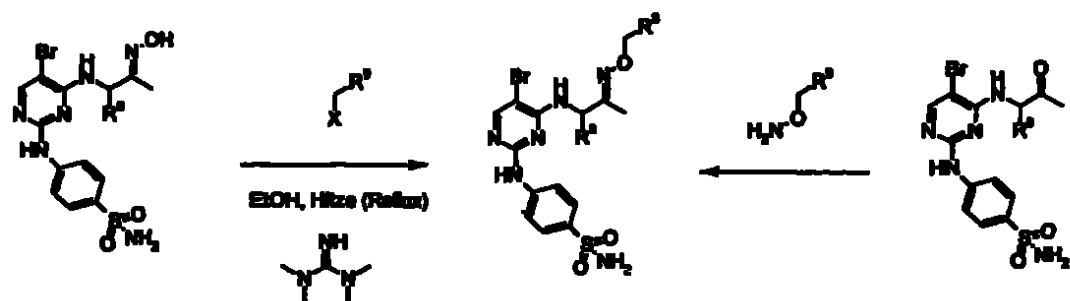
		
Beispiel -Nr.	288	289
Aus- beute	52%	70%
Masse	EI: M^+ 465 (5%) 358 (40%) 207 (31%)	ESI : MH^+ 446 (100%) 444 (93%) 117 (20%)

5

Beispiel 290**5 Herstellung der Oximether-Pyrimidin-Verbindungen der allgemeinen Formel I**

Die Herstellung der Oximether erfolgt nach dem folgenden allgemeinen Reaktionsschema:

10

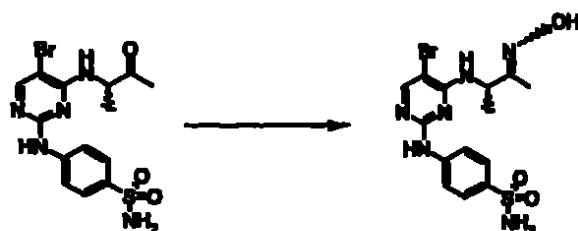


15

R⁸ und R⁹ haben die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen.

Herstellung von Beispiel 290

20



50 mg (0,12 mMol) der Verbindung Nr. 282, 34 mg Hydroxylammoniumchlorid
und 150 mg pulverisiertes KOH werden 2 Stunden in 2 ml Ethanol unter
25 Rückfluß gekocht. Danach wird auf Eiswasser gegossen und mit Eisessig

WO 02/096888

PCT/EP02/05669

angesäuert, 3 mal mit Dichlormethan/Isopropanol 4:1 extrahiert, getrocknet mit Magnesiumsulfat und eingeengt. Der Rückstand wird mit Acetonitril aufgeschlemmt, absaugt und bei 60 °C getrocknet. Ausbeute: 28 mg (54% der Theorie) gewünschte Verbindung.

5

Masse

ESI:

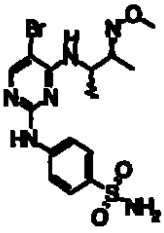
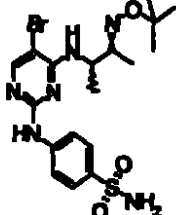
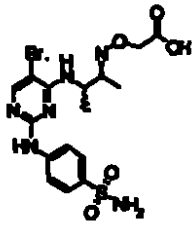
MH⁺ 429 (29%)

371 (81%)

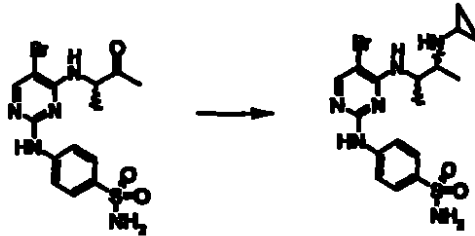
10

289 (91%)

In analoger Verfahrensweise wurden auch folgende Verbindungen hergestellt:

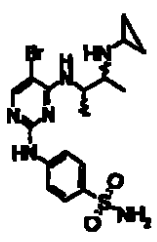
			
Beispiel-Nr.	291	292	293
Ausbeute	34%	36%	40%
Masse	ESI: MH ⁺ 443 (95%) 445 (99%) 373 (32%)	ESI: MH ⁺ 485 (92%) 487 (99%)	ESI: MH ⁺ 487 (91%) 489 (89%) 373 (32%)

15

Beispiel 294**5 Reduktive Aminierung**

50 mg (0,12 mMol) der Verbindung Nr. 282 und 7,5 mg (0,132 mMol)
Cyclopropylamin werden in 2 ml 1,2-Dichlorethan gelöst. Nach Zugabe von 9,1
10 mg (0,144 mMol) Natriumcyanoborhydrid lässt man 12 Stunden nachrühren.
Dann wird mit Dichlormethan/ Isopropanol 4:1 verdünnt, 2 mal mit Wasser
gewaschen, getrocknet mit Magnesiumsulfat und einengt. Der Rückstand wird
über Kieselgel mit Dichlormethan/ Methanol 95:5 chromatographiert. Ausbeute :
18 mg (33 % der Theorie) gewünschte Verbindung.

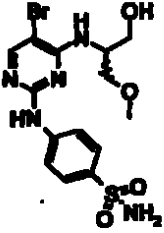
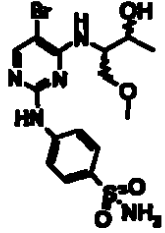
15

	
Aus- beute	33%
Masse	ESI : MH ⁺ 457 (98%) 455 (93%) 249 (55%)

In analoger Verfahrensweise werden auch die Verbindungen Nr. 159, 160, 161,
5 163, 167, 168, 170, 174, 175, 191, 192, 203 und 204 hergestellt.

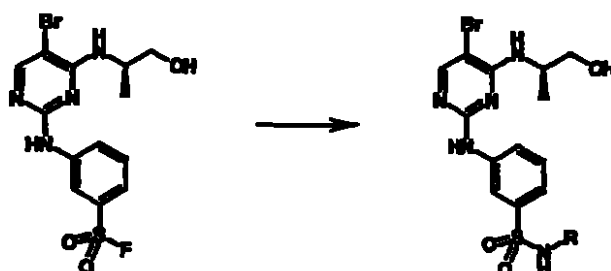
Beispiel 295 und 296

5 In analoger Verfahrensweise zu Beispiel 1 werden auch folgende zwei Verbindungen hergestellt:

		
Beispiel	295	296
Ausbeute	46 %	47 %
Masse	ESI : MH ⁺ 432 (30%) 434 (31%) 123 (100%)	ESI : MH ⁺ 446 (45%) 448 (49%) 123 (90%)

Herstellung der Sulfonamide der allgemeinen Formel I

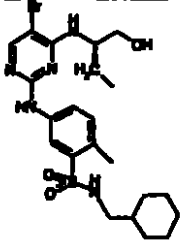
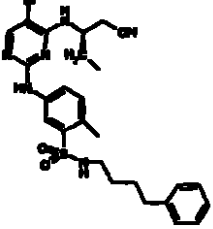
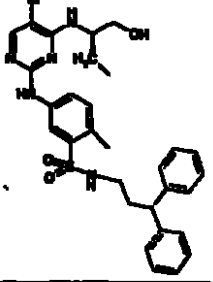
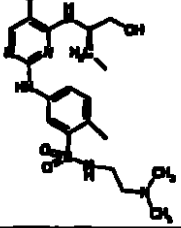
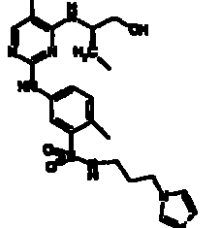
5

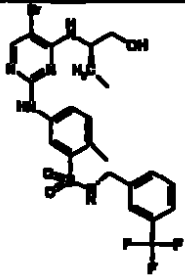
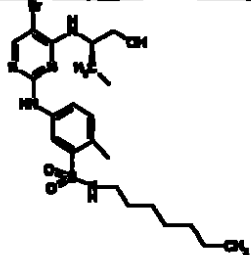
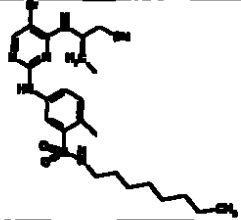
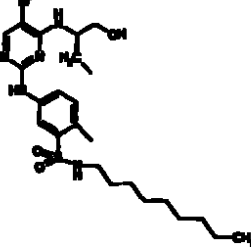
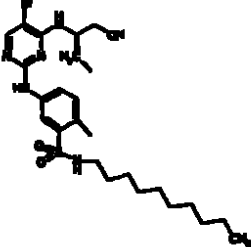


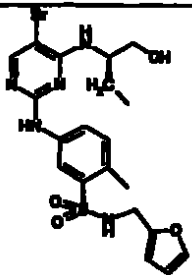
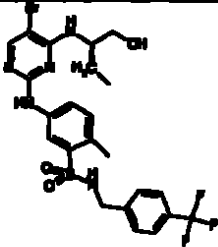
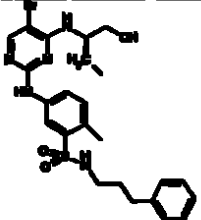
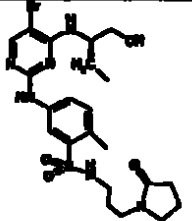
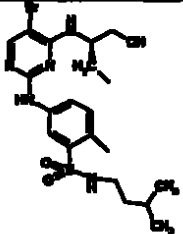
10

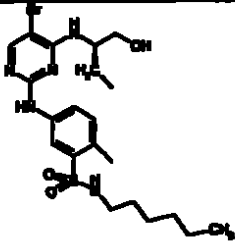
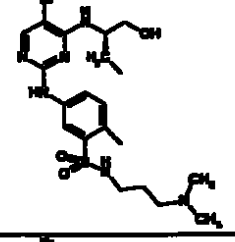
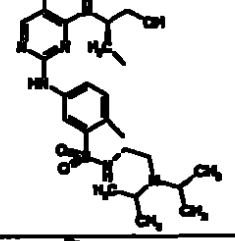
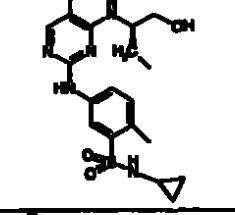
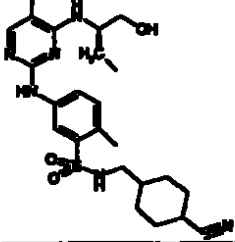
- 0.2 mmol Sulfonsäurefluorid werden im Reaktor eines Synthesizers vorgelegt,
 15 Man gibt 1.0 ml Solvens, vorzugsweise 2-Butanol hinzu. Nacheinander werden
 über eine Pipette 0.2 ml (0.2 mmol) von DMAP – gelöst in einem Solvens,
 beispielsweise DMSO oder 2-Butanol – und 0.2 mL (0.2 mmol) des Amins,
 gelöst in 2-Butanol, hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird anschliessend
 für 20 Stunden bei 80°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das
 20 Rohprodukt abpipettiert und der Reaktor mit 1.0 mL THF nachgewaschen. Die
 Lösung des Rohproduktes wird dann eingengt und mittels HPLC gereinigt.

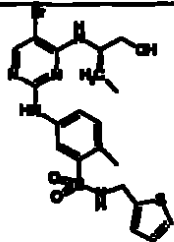
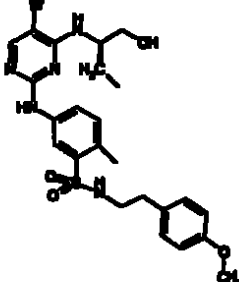
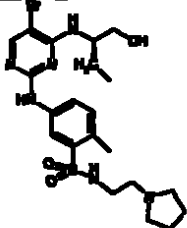
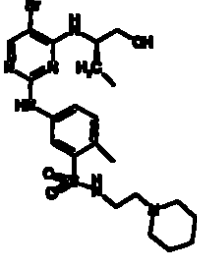
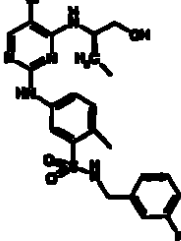
Es wurden die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
297		526,4988	526/528
298		562,5298	562/564
299		624,6008	624/626
300		501,4471	501/503
301		538,4682	538/540

Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
302		588,4485	588/590
303		528,5128	528/530
304		542,5394	542/544
305		556,5662	556/558
306		570,593	570/572

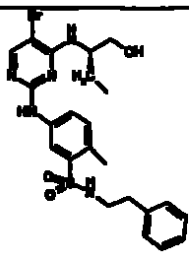
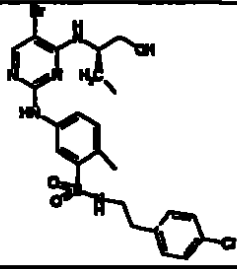
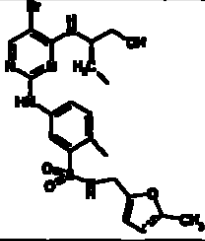
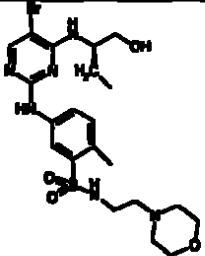
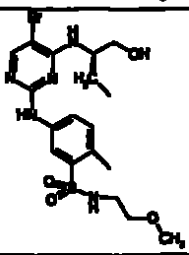
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
307		510,4108	510/512
308		588,4485	588/590
309		548,503	548/550
310		555,4949	555/557
311		500,459	500/502

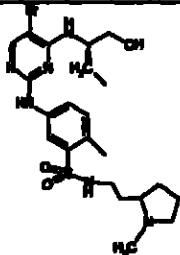
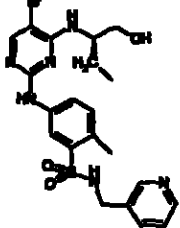
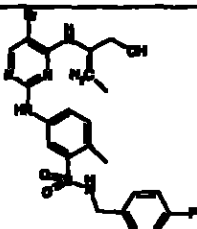
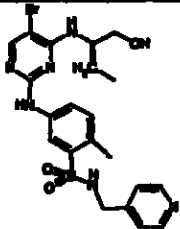
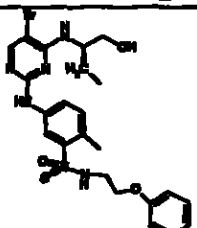
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
312		514,4858	514/516
313		515,4739	515/517
314		557,5543	557/559
315		470,3896	470/472
316		551,5089	551/553

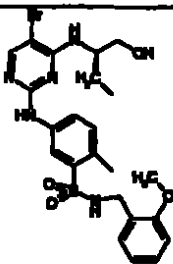
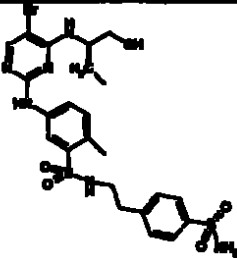
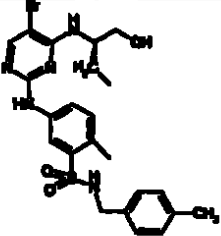
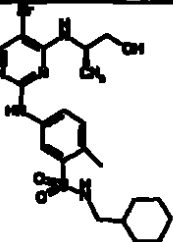
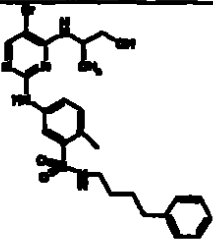
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
322		528,4776	528/528
323		584,502	584/588
324		527,4849	527/529
325		541,5117	541/543
326		538,4395	538/540

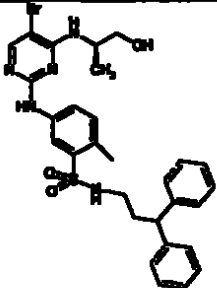
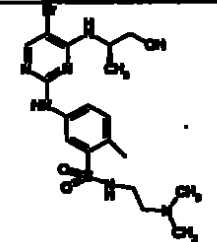
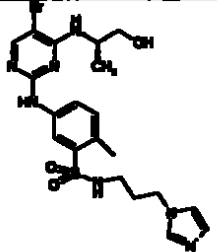
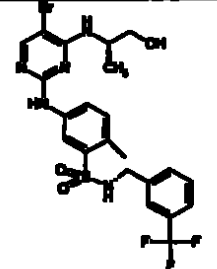
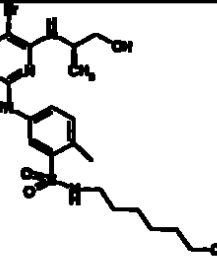
WO 02/096888

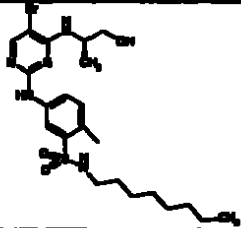
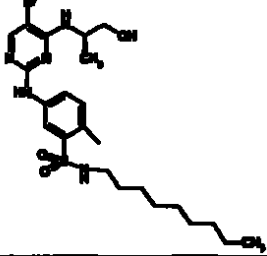
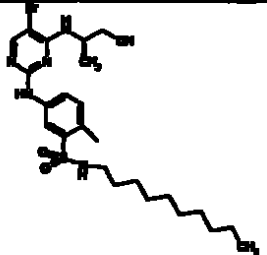
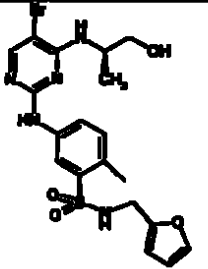
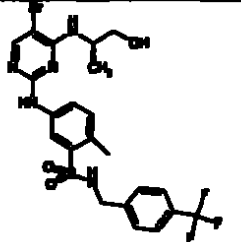
PCT/EP02/05669

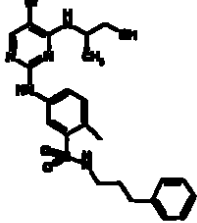
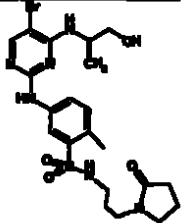
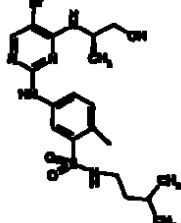
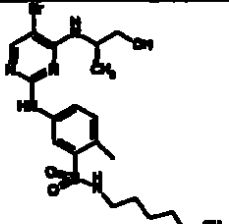
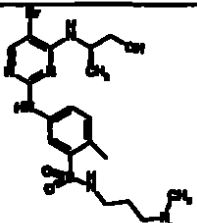
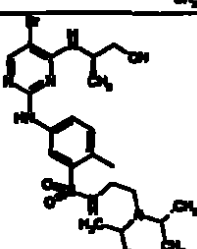
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
317		534,4762	534/536
318		568,9213	568/570
319		524,4374	524/526
320		543,4839	543/545
321		488,4044	488/490

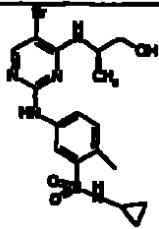
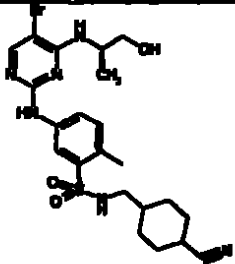
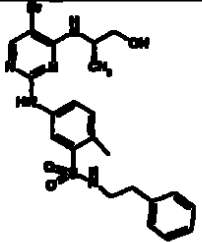
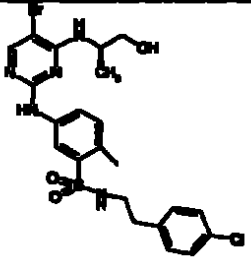
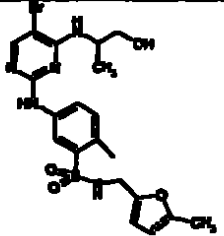
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
327		541,5117	541/543
328		521,4375	521/523
329		538,4395	538/540
330		521,4375	521/523
331		550,4752	550/552

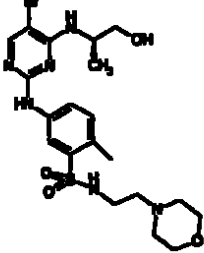
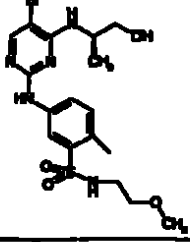
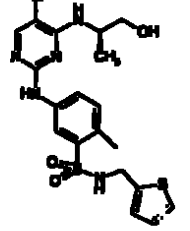
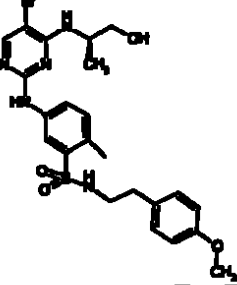
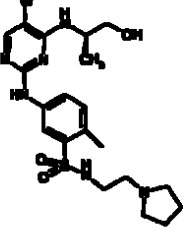
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
332		550,4752	550/552
333		613,5551	613/615
334		534,4782	534/536
335		512,47	512/514
336		548,503	548/550

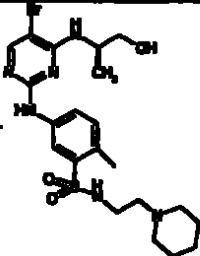
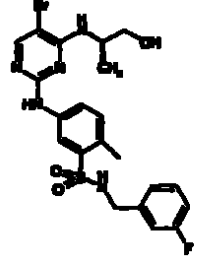
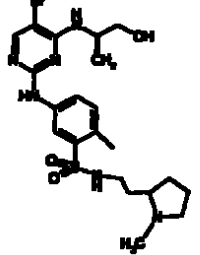
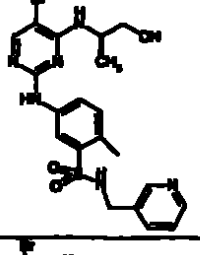
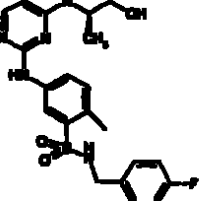
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
337		610,5738	610/612
338		487,4203	487/489
339		524,4414	524/526
340		574,4197	574/576
341		514,4858	516/514

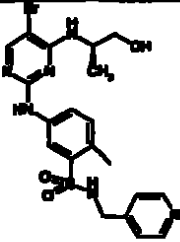
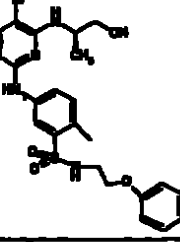
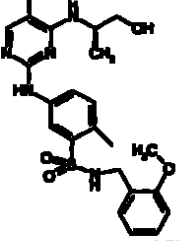
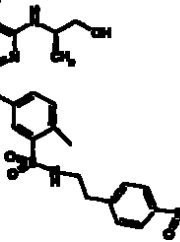
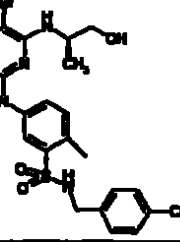
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
342		528,5126	528/530
343		542,5394	542/544
344		558,5662	558/558
345		496,3838	496/498
346		574,4197	574/576

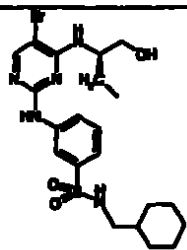
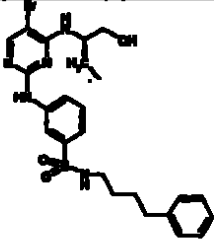
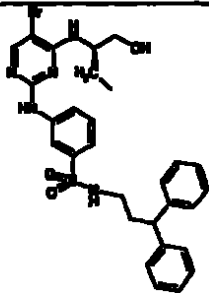
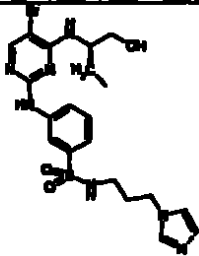
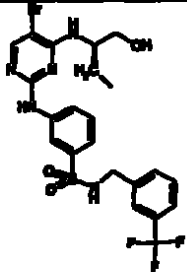
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
347		534,4762	534/536
348		541,4681	541/543
349		486,4322	486/488
350		500,459	500/502
351		501,4471	501/503
352		543,5275	543/545

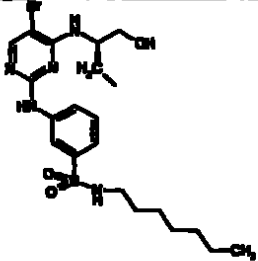
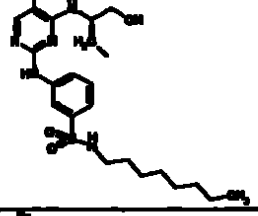
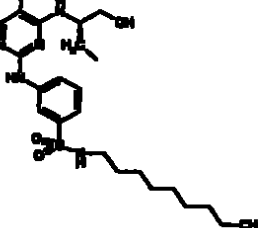
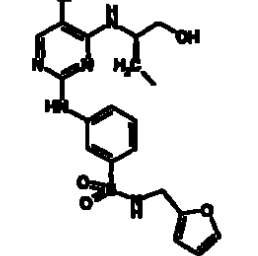
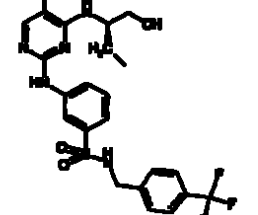
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
353		456,3628	458/458
354		537,4801	537/539
355		520,4494	520/522
356		554,8945	554/556
357		510,4106	510/512

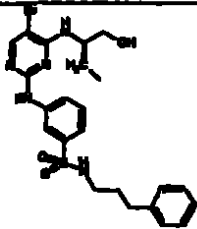
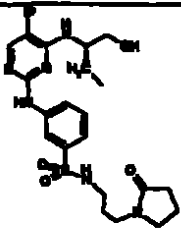
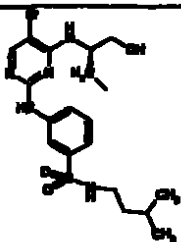
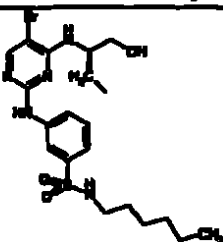
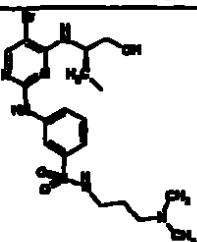
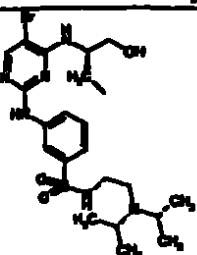
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
358		529,4571	529/531
359		474,3776	474/476
360		512,4508	541/514
361		550,4752	550/552
362		513,4581	513/515

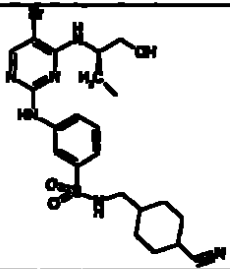
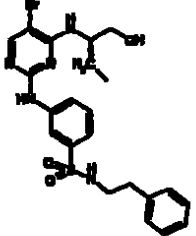
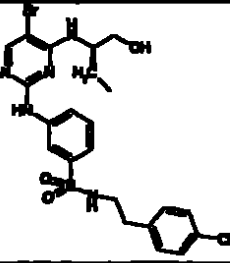
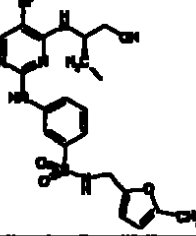
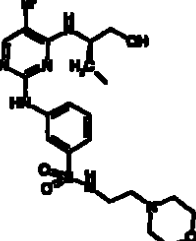
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
363		527,4849	527/529
364		524,4127	524/526
365		527,4849	527/529
366		507,4107	507/509
367		524,4127	524/526

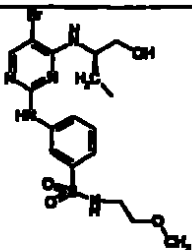
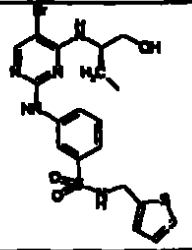
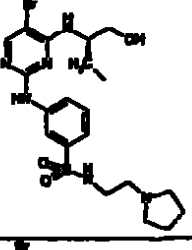
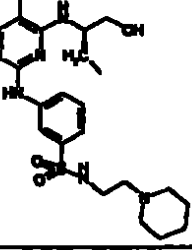
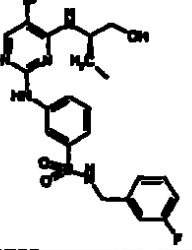
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
368		507,4107	507/509
369		536,4484	536/538
370		536,4484	536/538
371		599,5283	599/601
372		520,4494	520/522

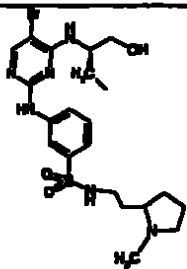
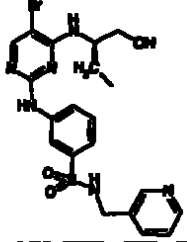
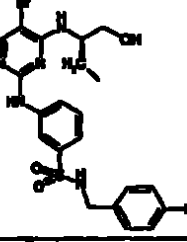
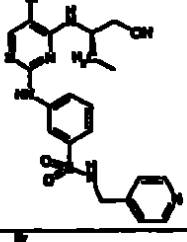
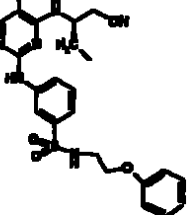
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
373		512,47	512/514
374		548,503	548/550
375		610,5738	610/612
376		524,4414	524/526
377		574,4197	574/576

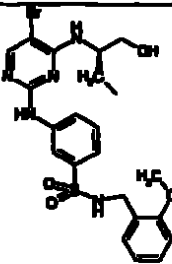
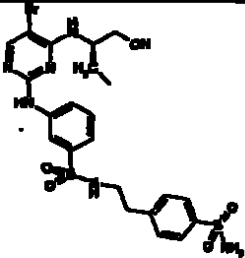
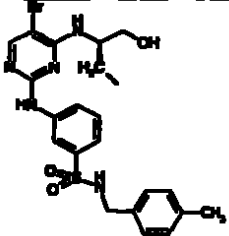
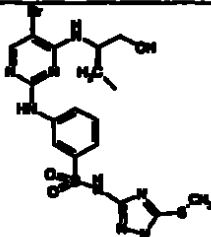
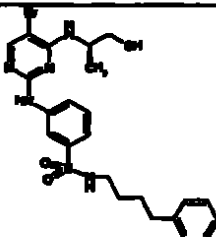
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
378		514,4858	514/516
379		528,5126	528/530
380		542,5394	542/544
381		496,3838	496/498
382		574,4197	574/576

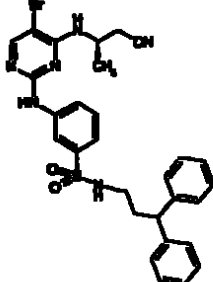
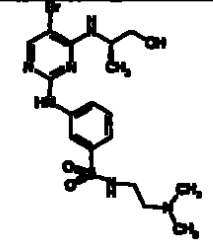
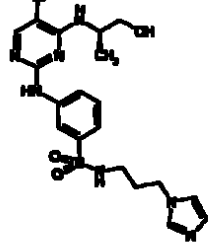
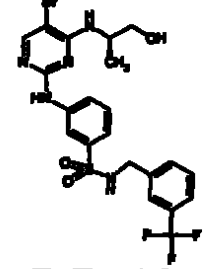
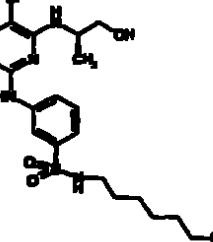
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
383		534,4762	534/536
384		541,4681	541/543
385		486,4322	486/488
386		500,459	500/502
387		501,4471	501/503
388		543,5275	543/545

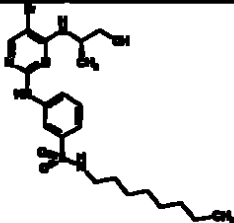
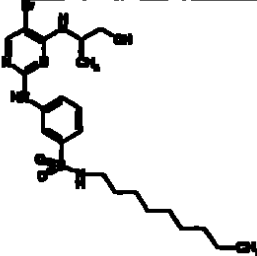
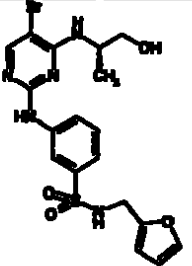
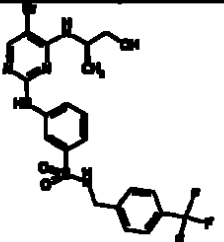
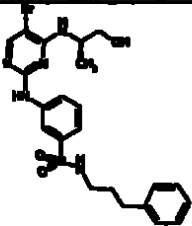
Belspiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
389		537,4801	537/539
390		520,4494	520/522
391		554,8945	554/556
392		510,4108	510/512
393		529,4571	529/531

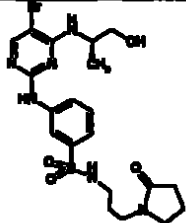
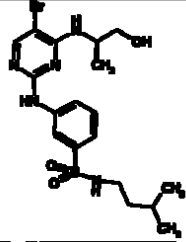
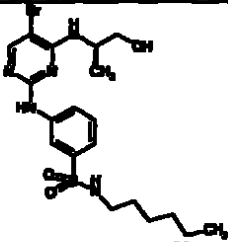
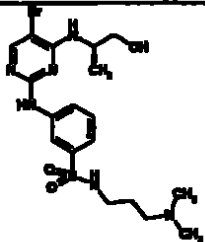
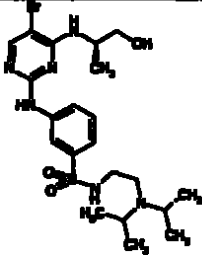
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
394		474,3776	474/476
395		512,4508	512/514
396		513,4581	513/515
397		527,4849	527/529
398		524,4127	524/526

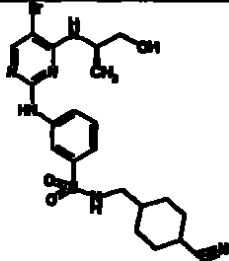
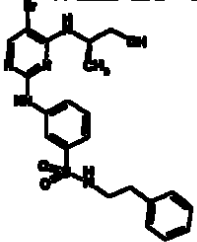
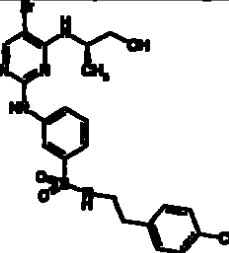
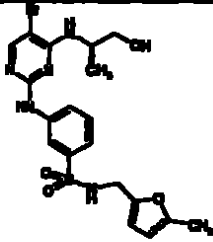
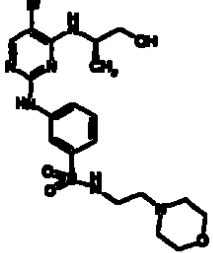
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
399		527,4849	527/529
400		507,4107	507/509
401		524,4127	524/528
402		507,4107	507/509
403		538,4484	528/538

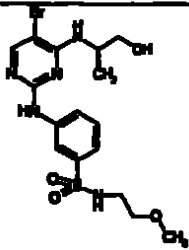
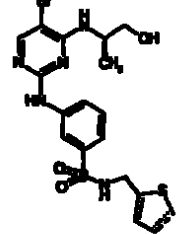
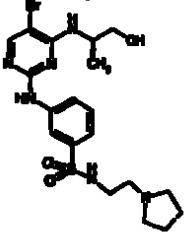
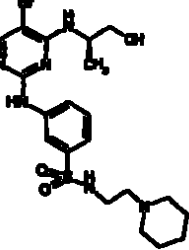
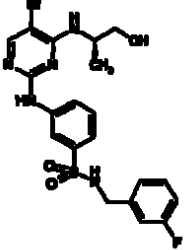
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
404		536,4484	536/538
405		599,5283	599/601
406		520,4484	520/522
407		529,4419	529/531
408		534,4762	534/536

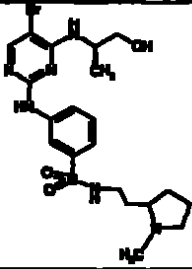
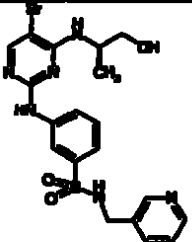
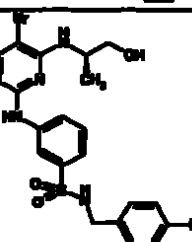
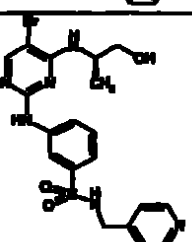
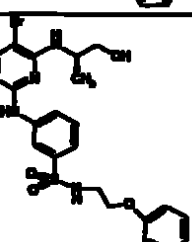
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
409		596,547	596/598
410		473,3935	473/475
411		510,4146	510/512
412		560,3929	560/562
413		500,459	500/502

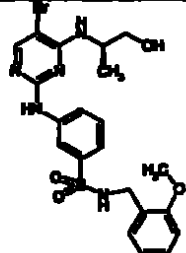
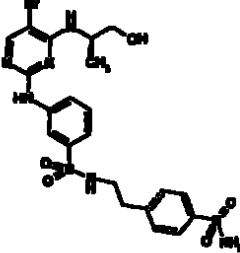
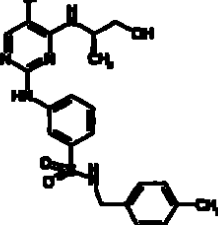
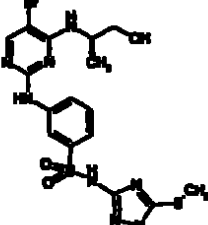
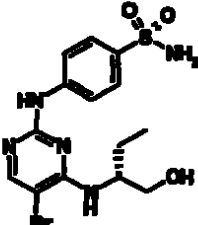
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
414		514,4858	514/518
415		528,5128	528/530
416		482,357	482/484
417		580,3929	580/582
418		520,4494	520/522

Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
419		527,4413	527/529
420		472,4054	472/474
421		486,4322	486/488
422		487,4203	487/489
423		529,5007	529/531

Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
424		523,4532	523/525
425		508,4228	508/508
426		540,8677	540/542
427		498,3838	498/498
428		515,4303	515/517

Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
429		480,3508	480/482
430		498,424	498/500
431		499,4313	499/501
432		513,4581	513/515
433		510,3859	510/512

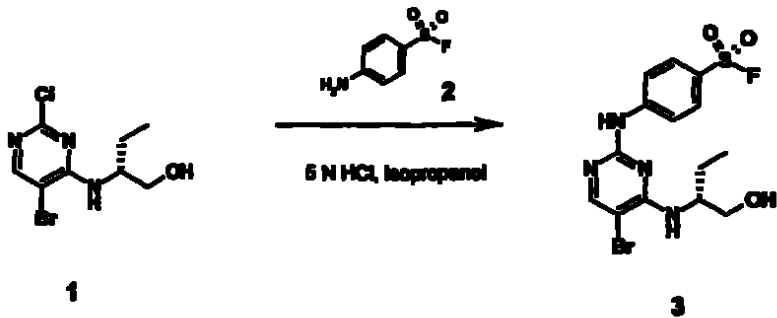
Bespiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
434		513,4581	513/515
435		493,3839	493/495
436		510,3859	510/512
437		493,3839	493/495
438		522,4216	522/524

Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	ESI-MS
439		522,4216	522/524
440		585,5015	585/587
441		506,4226	506/508
442		515,4151	515/517
443 *)		416,30	416/418

*) hergestellt nach dem unter Sulfonamide beschriebenen Verfahren

Herstellung der Pyrimidin-Sulfonylfluoride der allgemeinen Formel I

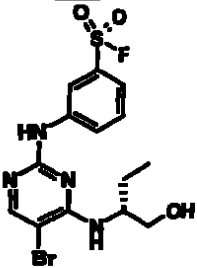
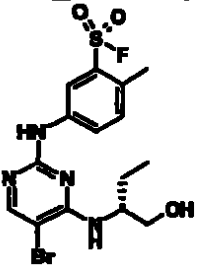
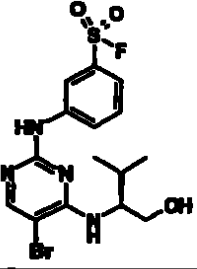
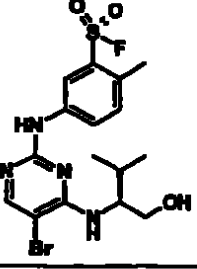
Die Herstellung der Pyrimidin-Sulfonsäurefluoride erfolgt analog zur Herstellung der Sulfonsäureamide.

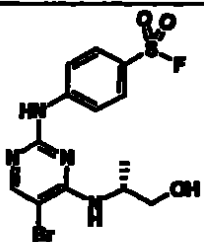
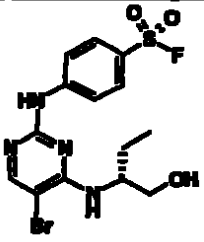
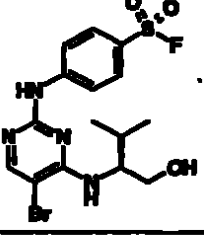
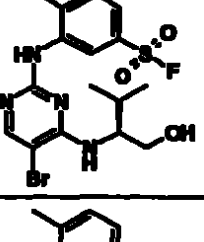
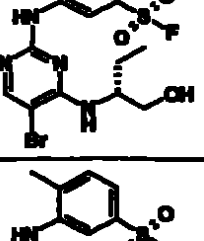
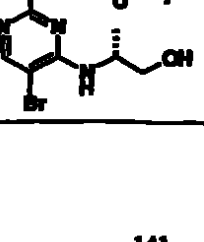


5

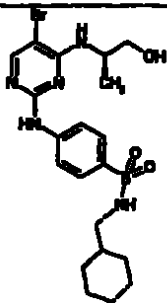
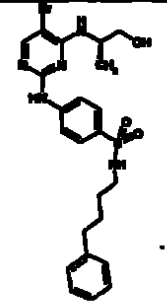
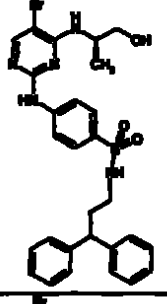
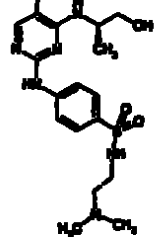
10

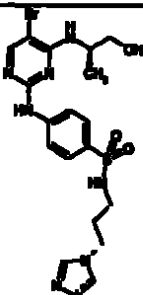
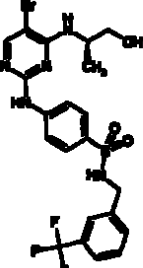
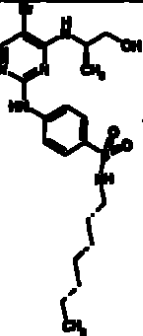
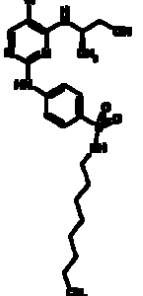
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	Schmelzpunkt [°C] und ESI-MS
444	<chem>CC(C)CNC1=NC(Nc2ccc(S(=O)(=O)F)cc2)=NC(Br)=N1</chem>	405,25	217-220 405/407
445	<chem>CC(C)CNC1=NC(Nc2ccc(C)c(S(=O)(=O)F)c2)=NC(Br)=N1</chem>	419,27	198-202 419/421

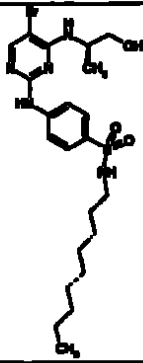
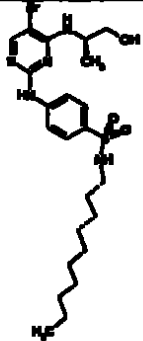
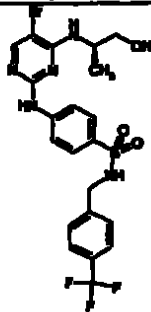
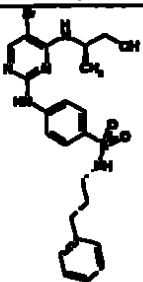
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	Schmelzpunkt [°C] und ESI-MS
446		419,27	165-196 419/421
447		433,30	198-204 433/435
448		433,30	144-149 433/435
449		447,33	219-222 447/449

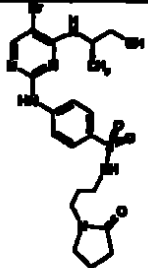
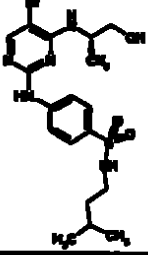
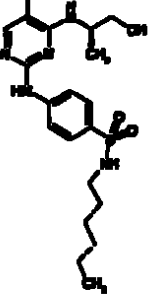
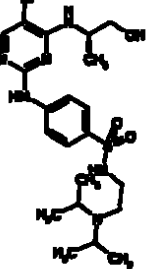
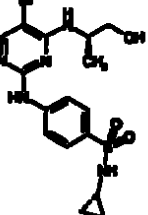
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molgewicht	Schmelzpunkt [°C] und ESI-MS
450		405,25	170-173 405/407
451		419,27	228-228 419/421
452		433,30	 433/435
453		447,33	 447/449
454		433,30	 433/435
455		419,27	 419/421

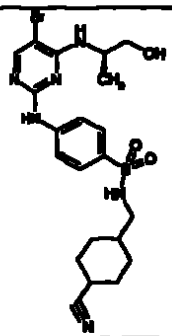
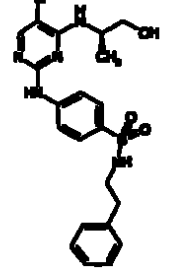
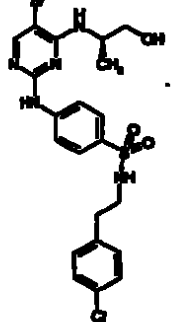
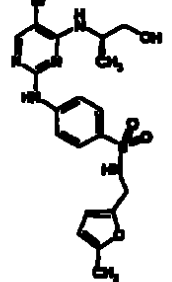
In analoger Verfahrensweise zu den oben beschriebenen Beispielen wurden auch die folgenden para-Verbindungen hergestellt:

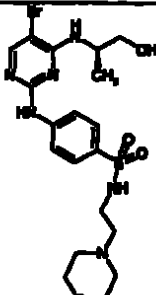
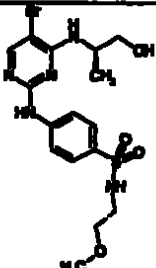
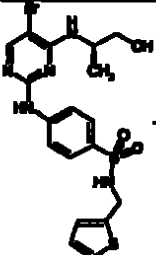
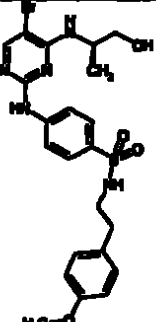
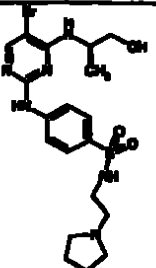
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molekular- gewicht	ESI-MS
456		498,4432	498/500
457		534,4762	534/536
458		596,547	596/598
459		473,3935	473/475

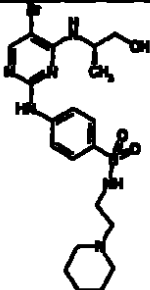
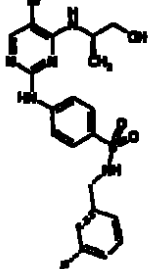
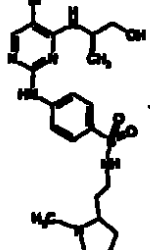
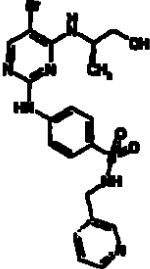
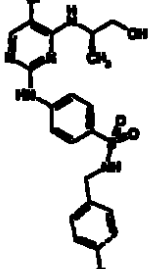
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molekular- gewicht	ESI-MS
460		510,4148	510/512
461		560,3929	560/562
462		500,459	500/502
463		514,4858	514/516

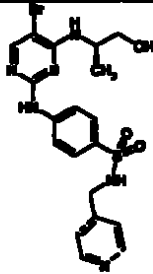
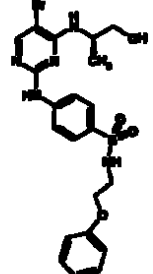
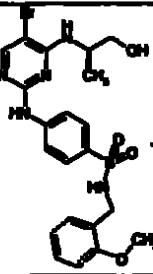
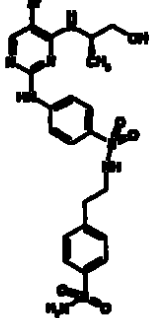
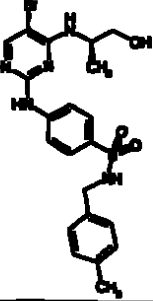
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molekular- gewicht	ESI-MS
464		528,5126	528/530
465		542,5394	542/544
466		560,3929	560/562
467		520,4494	520/522

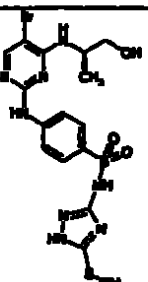
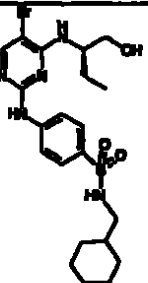
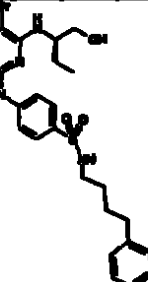
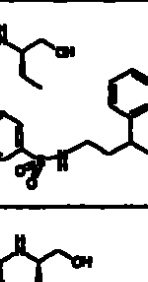
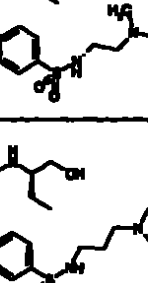
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molekular- gewicht	ESI-MS
468		527,4413	527/529
469		472,4054	472/474
470		486,4322	486/488
471		529,5007	529/531
472		442,336	442/444

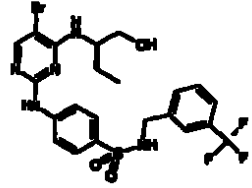
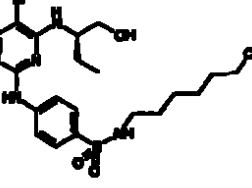
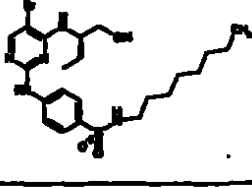
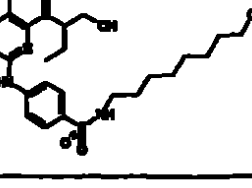
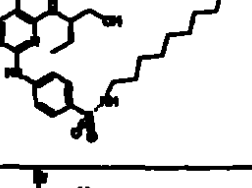
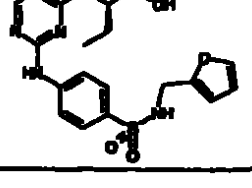
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molekular- gewicht	ESI-MS
473		523,4532	523/525
474		506,4226	506/508
475		540,8677	540/542
476		496,3838	496/498

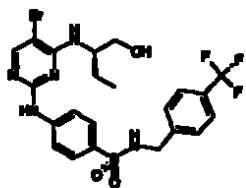
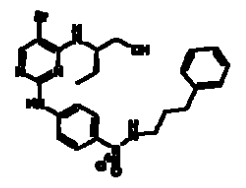
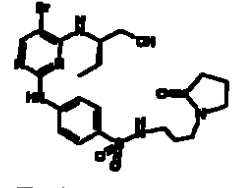
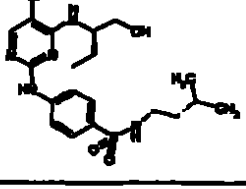
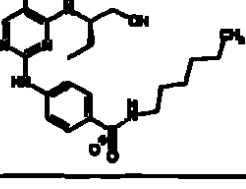
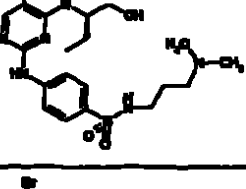
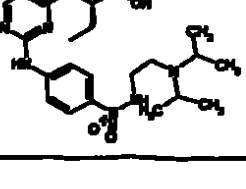
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molekular- gewicht	ESI-MS
477		515,4303	515/517
478		480,3508	480/482
479		498,424	498/500
480		538,4484	538/538
481		499,4313	499/501

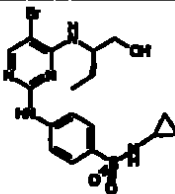
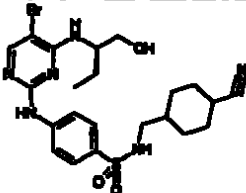
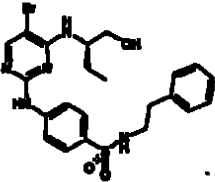
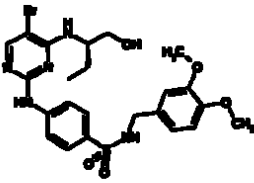
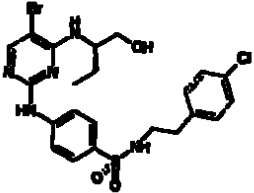
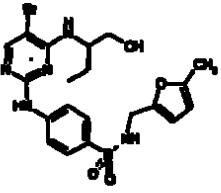
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molekular- gewicht	ESI-MS
482		513,4581	513/515
483		510,3859	510/512
484		513,4581	513/515
485		483,3839	483/495
486		510,3859	510/512

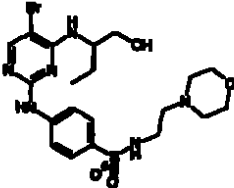
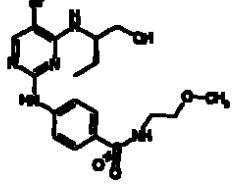
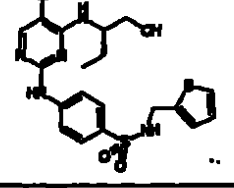
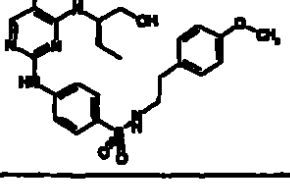
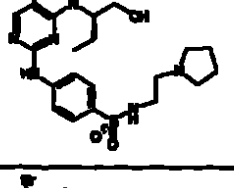
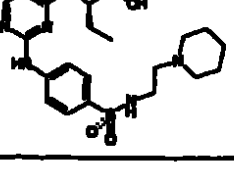
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molekular- gewicht	ESI-MS
487		483,3839	483/485
488		522,4216	522/524
489		522,4216	522/524
490		585,5015	585/587
491		508,4228	508/508

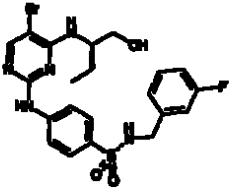
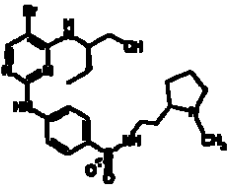
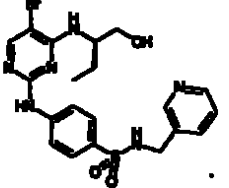
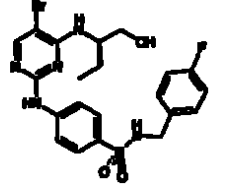
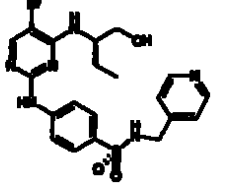
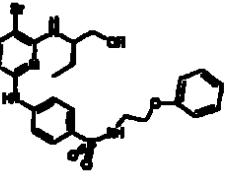
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molekulargewicht	ESI-MS
492		515,4151	515/517
493		512,47	
494		548,503	
495		610,5738	
496		487,4203	
497		524,4414	

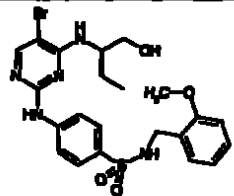
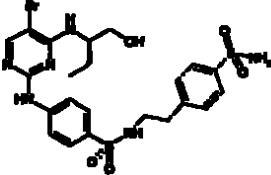
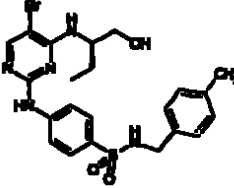
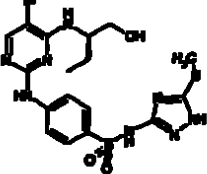
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molekulargewicht	ESI-MS
498		574,4197	
499		514,4858	
500		528,5128	
501		542,5394	
502		556,5662	
503		496,3838	

Beispiel-Nr.	Verbindung	Molekulargewicht	ESI-MS
504		574,4197	
505		534,4782	
506		541,4681	
507		488,4322	
508		500,459	
509		501,4471	
510		543,5275	

Beispiel-Nr.	Verbindung	Molekulargewicht	ESI-MS
511		456,3628	
512		537,4801	
513		520,4494	
514		566,4742	
515		554,8945	
516		510,4106	

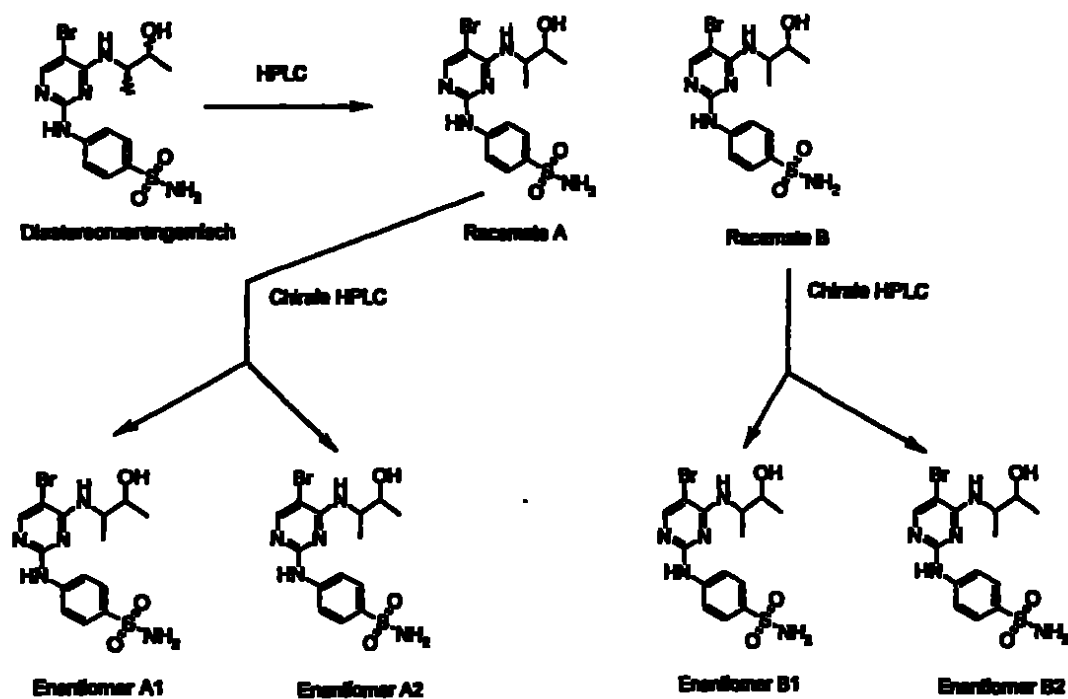
Beispiel-Nr.	Verbindung	Molekulargewicht	ESI-MS
517		529,4571	
518		474,3776	
519		512,4508	
520		550,4752	
521		513,4581	
522		527,4849	

Beispiel-Nr.	Verbindung	Molekulargewicht	ESI-MS
523		524,4127	
524		527,4849	
525		507,4107	
526		524,4127	
527		507,4107	
528		536,4484	

Beispiel-Nr.	Verbindung	Molekulargewicht	ESI-MS
529		538,4484	
530		599,5283	
531		520,4494	
532		529,4419	

Trennung von Diastereomerengemischen der erfindungsgemäßen Verbindungen

5 Trennung am Beispiel des Diastereomerengemisches der Verbindung Nr. 274



10

Das Diastereomerengemisch wurde in die beiden korrespondierenden Racemate (A und B) mittels HPLC getrennt. Bedingungen:

Säule: Kromasil C18(5µm) 150x4,6mm

15 Eluent: 25% Acetonitril / Wasser mit 1 ml NH₃/l;

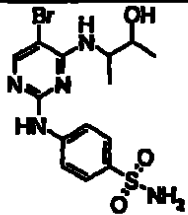
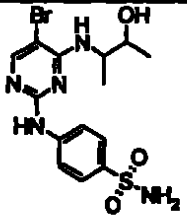
Fluß: 1,0 ml/min

Detektion: PDA 300nm

Retentionszeiten: Racemate A - 11,6 min

Racemate B - 12,4 min

20

	 Racemate B	 Racemate A
NMR	DMSO-d6: 9.68, s, 1 H 8.12, s, 1 H 7.87, d, 2 H 7.70, d, 2 H 7.14, s, 2 H 6.15, d, 1 H 5.01, d, 1 H 4.10, m, 1 H 3.80, m, 1 H 1.22, d, 3 H 1.1, d, 3 H	DMSO-d6: 9.68, s, 1 H 8.11, s, 1 H 7.85, d, 2 H 7.69, d, 2 H 7.16, s, 2 H 6.35, d, 1 H 4.90, d, 1 H 4.08, m, 1 H 3.80, m, 1 H 1.18, d, 3 H 1.12, d, 3 H

Nachfolgend wurden die Racemate A und B jeweils mittels chiraler HPLC getrennt

5 Bedingungen:

Säule: Chiralpak AD(10µm) 250x4,6mm

Eluent: Hexan/ Ethanol 80:20

Fluß: 1,0 ml/min

Detektion: PDA 300nm

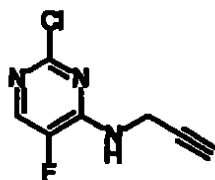
- 10 Retentionszeiten: Enantiomer A1 - 16,6 min
 Enantiomer A2 - 19,6 min
 Enantiomer B1 - 16,0 min
 Enantiomer B2 - 17,8 min

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

5 Beispiel 1.0

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 10,2 ml (73 mmol) Triäthylamin und 6,0 ml (66 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
 15 Umkristallisierung des verbleibenden Materials mit Diisopropylether / Hexan,
 beträgt die Ausbeute 10,6 g (87% der Theorie) des Produktes.



5-H 8.18 (3.3Hz, 1H)

4CH 4.14 (dd, 2H)

3.20 (t, 1H)

NH 8.65 (b, 1H)

Lösemittel: DMSO

Ausbeute: 87%

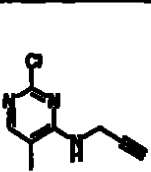
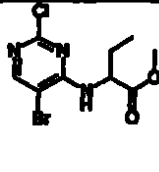
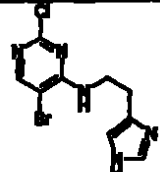
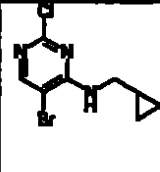
Schmelzpunkt: 96°C

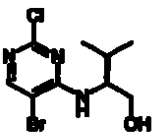
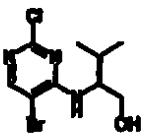
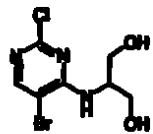
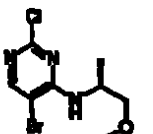
20

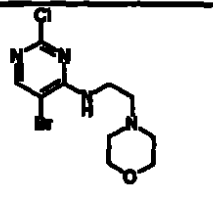
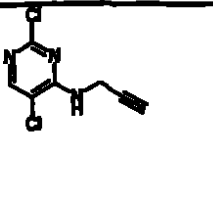
Die nachfolgenden beschriebenen 4-(Diaminocyclohexyl)-Derivate werden über
 reduktive Aminierungen des beschriebenen Keto-Derivates unter Verwendung
 von Triacetoxyborhydrid (Abdel-Magid, Carson, Harris, Maryanoff, Sha, *J. Org.*
Chem. 1996, 61, 3849) synthetisiert. Das Keto-Derivat wird durch TPAP-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

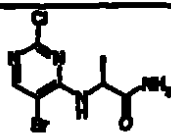
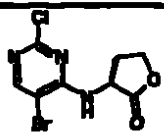
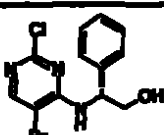
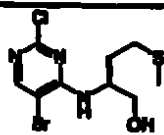
WO 02/096888 PCT/EP02/05669

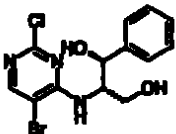
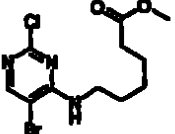
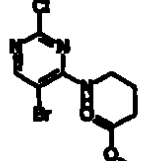
In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Zwischenverbindungen hergestellt.

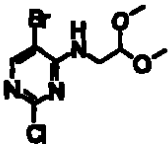
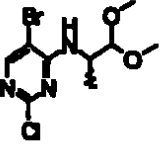
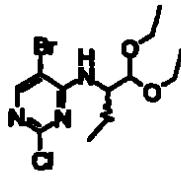
				
Beispiel -Nr.	1.1	1.2	1.3	1.4
Löse- mittel	CDCl ₃	DMSO	DMSO	DMSO
5-H	7.87 (s,1H)	8.34 (s,1H)	8.24 (s,1H)	8.23 (s,1H)
4CH	4.32 (dd,2H)	4.48 (q, 1H)	3.59 (td,2H)	3.21 (t,2H)
	2.30 (t, 1H)	1.93 (dq,2H)	2.78 (t,2H)	1.10 (mc,1H)
5CH	2.03 (s,3H)	0.92 (t,3H)	7.57 (s,1H)	0.42 (mc,2H)
		3.66 (s,3H)	6.85 (s,1H)	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

				
Beispiel -Nr.	1.5	1.6	1.7	1.8
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
8-H	8.26 (s,1H)	8.26 (s,1H)	8.27 (s,1H)	8.37 (s,1H)
4CH	3.59 (mc,2H)	3.58 (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)		3.28 (s,3H)
	0.86 (d,3H)	0.84 (d,3H)		1.15 (d,3H)
OH	4.67 (mb,1H)	4.74 (l,1H)	4.78 (sb,2H)	
NH	6.75 (sb,1H)	6.87 (d,1H).	6.73 (sb,1H)	7.29 (d, 1H)
Aus- beute	82%	91%	41%	74%
Schmp.	113-114°C	121 – 122°C	155-156°C	Ol

		
Beispiel-Nr.	1.9	1.10
Lösemittel	DMSO	DMSO
6-H	8.24 (s,1H)	8.36 (s,1H)
4CH	3.49 (q,2H) 2.50 (t,2H) 2.42 (t,4H) 3.56 (t,4H)	4.14 (d,2H) 3.18 (t,1H)
OH		
NH	7.57 (sb,1H)	8.40 (s,1H)
Ausbeute	31%	73
Schmp.	118 – 119°C	103 – 104°C

				
Beispiel -Nr.	1.11	1.12	1.13	1.14
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)	1.88 (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

			
Beispiel-Nr.	1.15	1.16	1.17
Lösemittel	DMSO	DMSO	DMSO
δ-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-Nr.	1.18	1.19	1.20
Ausbeute	86 %	64 %	87%
Masse	ESI : MH ⁺ 297(2%) 266 (22%) 234 (30%)	ESI : MH ⁺ 311 (2%) 248 (20%) 236 (18%)	CI : M ⁺ 354 (100%) 352 (72%) 308 (54%)

Beispiel-Nr.	1.21	1.22	1.23
Ausbeute	26 %	~20%	89%
Masse	EI : M ⁺ 327 (10%) 222 (36%) 105 (100%)	NMR , CDCl ₃ 8,16 (s, 1H) 6,55 (s, 1H) 4,43 (d, 2H) 1,29 (s, 9H)	EI : M ⁺ 285 (15%) 238 (100%) 209 (18%)

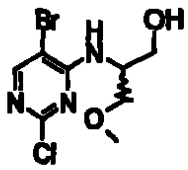
5

Beispiel-Nr.	1.24	1.25	1.26
Ausbeute	75 %	70 %	83 %
Masse	CI : M ⁺ 384 (100%) 212 (21%) 91 (7%)	CI M ⁺ 384 (100%) 212 (21%) 91 (7%)	ESI : 319 3% 278 100% 220 68%

10

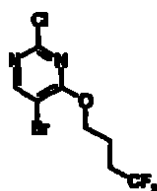
WO 02/096888

PCT/EP02/05669

	
Beispiel-Nr.	1.27
Ausbeute	98 %
Masse	ESI: MH ⁺ 298 (90%) 298 (100%) 210 (12%)

Beispiel 2.0**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_4 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)

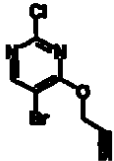
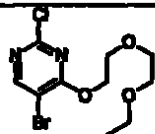
5C

H

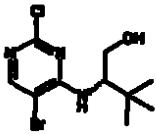
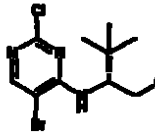
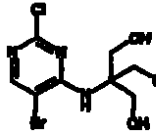
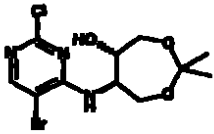
WO 02/096888

PCT/EP02/05669

In analoger Verfahrensweise werden auch die folgenden Verbindungen hergestellt:

		
Beispiel-Nr.	2.1	2.2
	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 H/EA 4:1	DCM to DCM/MeOH 95:5
Ausbeute	78%	11%
Schmp.	55°C	Öl

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

				
Beispiel -Nr.	1-2.1	1-2.2	1-2.3	1-2.4
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)

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).
- 5
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.
- 10
16. Verwendung des Mittels gemäß Anspruch 6, in Form eines Präparates für die enterale, parenterale und orale Applikation.

- Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter
infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene
Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis,
unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's
5 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.
- 10
9. Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1
bis 3 enthalten.
- 15 10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9, zur Behandlung von Krebs,
Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiöse
Erkrankungen, nephrologische Erkrankungen, neurodegenerative
Erkrankungen und virale Infektionen.
- 20
11. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und Arzneimittel gemäß
den Ansprüchen 6 bis 7 mit geeigneten Formulierungs- und
Trägerstoffen.
- 25
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.
- 30
13. Verwendung gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die
Kinase CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 oder
CDK9 ist.

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.

5

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

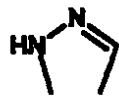
R¹ für Halogen oder C₁-C₃-Alkyl steht

X für Sauerstoff oder -NH steht,

10 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,

15

R², R³, R⁴, R⁷ und R⁸ die in der allgemeinen Formel I angegebenen
Bedeutungen haben, sowie deren Isomeren, Diastereomeren,
Enantiomere und Salzen.

20

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
25 Alopezie und Mukositis, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiösen
Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronisch und akut
neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen.

- 30 8. Verwendung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß unter
Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen
Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären

steht,

R^7 für Halogen, Hydroxy, Phenyl, C_1 - C_8 -Alkyl, $-(CH_2)_nOH$,
 $-NR^3R^4$ oder die Gruppe

5



10

steht,

 R^8 , R^9 und

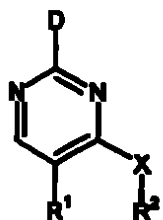
R^{10} für Wasserstoff, Hydroxy, C_1 - C_8 -Alkyl oder für die Gruppe
 $-(CH_2)_nCOOH$ stehen, und

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

15

Diastereoisomeren, Enantiomeren und Salze.

4. Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel Ia



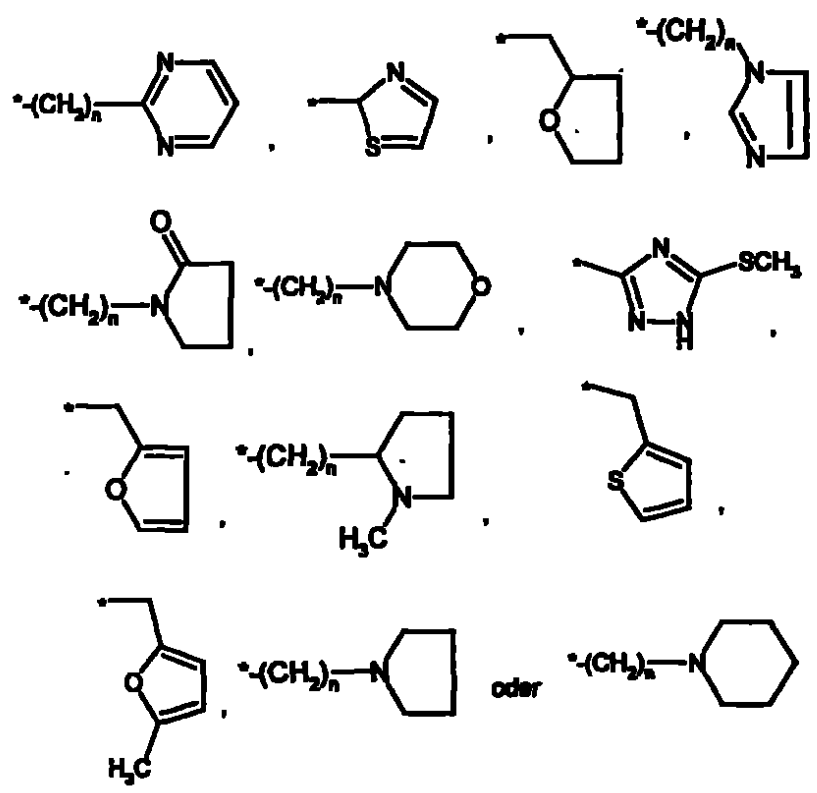
(Ia)

20

In der D für Halogen steht, und X, R^1 , und R^2 die in der allgemeinen
 Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, als Zwischenprodukte zur
 Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel I.

25

5



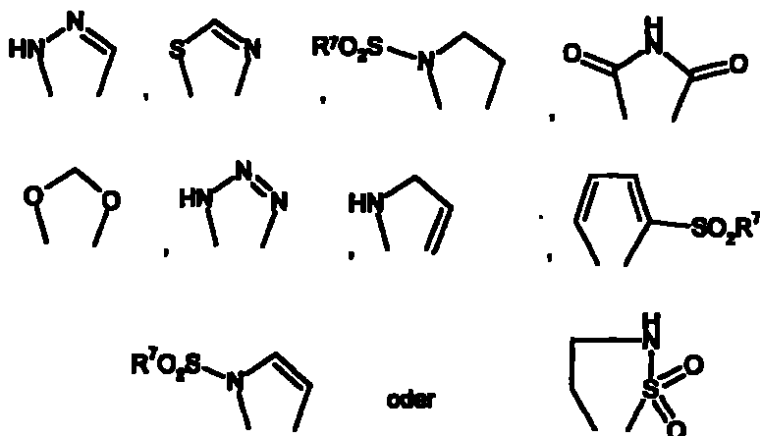
10

stehen, welche gegebenenfalls mit C₁-C₈-Alkyl substituiert sein können,
 R⁵ für Hydroxy, Phenyl, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Benzoxo, C₁-C₈-Alkylthio oder C₁-C₈-Alkoxy steht,
 R⁶ für die Gruppe



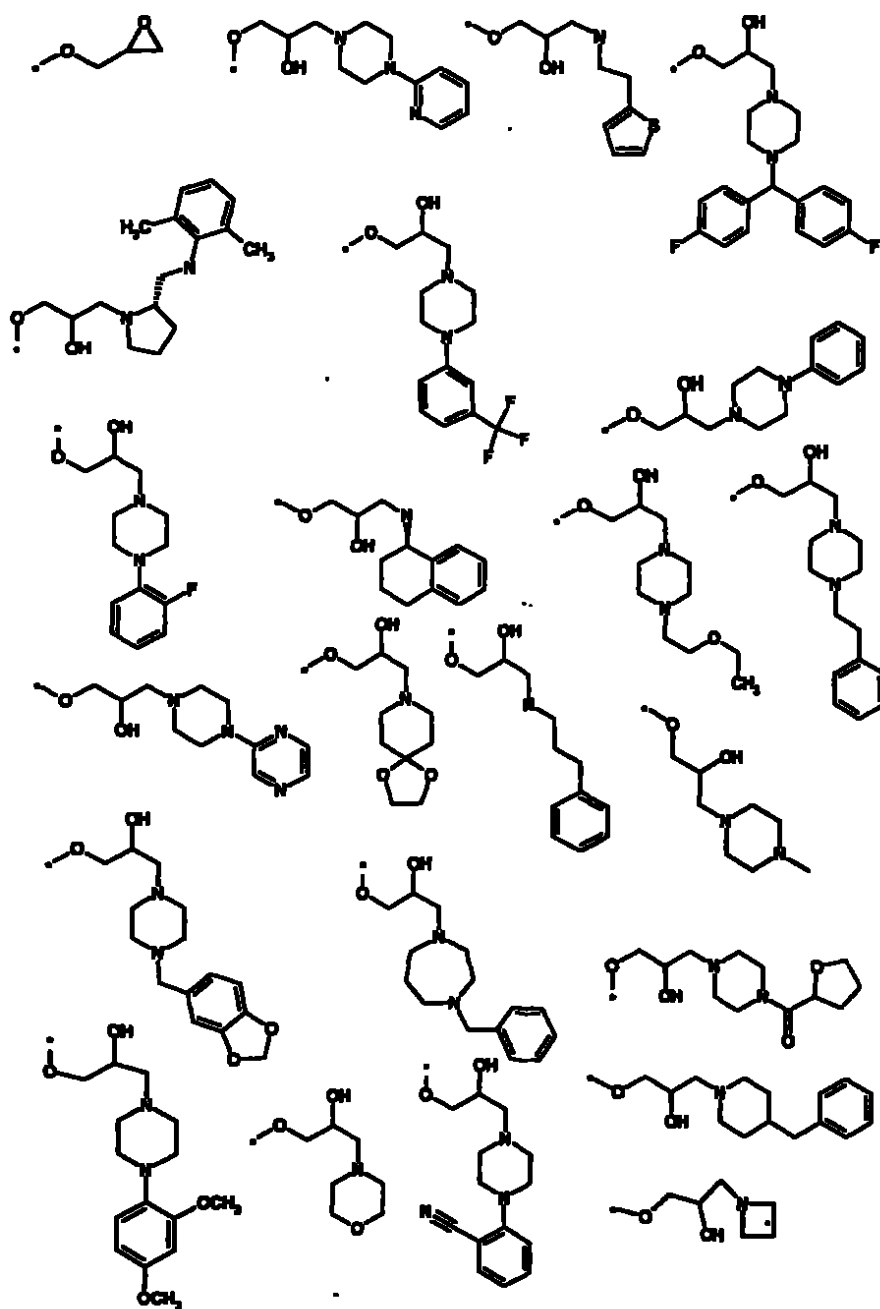
A und B gemeinsam eine Gruppe

5



- 10 R^3 und R^4 bilden können,
- 15 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₂-C₄-Alkenyloxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy, Hydroxy-C₁-C₈-alkyl, Dihydroxy-C₁-C₈-alkyl, Heteroaryl, Heterocyclo-C₃-C₁₀-alkyl, Heteroaryl-C₁-C₃-alkyl,
- 20 gegebenfalls mit Cyano substituiertes C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₃-alkyl, oder für gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Phenyl, Pyridyl, Phenyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkoxy substituiertes C₁-C₈-Alkyl steht,
- 25 wobei das Phenyl selbst ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy oder mit der Gruppe $-SO_2NR^3R^4$ substituiert sein kann,
- oder für die Gruppe $-(CH_2)_nNR^3R^4$, $-CNHNH_2$ oder $-NR^3R^4$ oder für

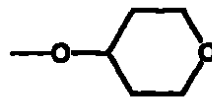
5



stehen, oder

X

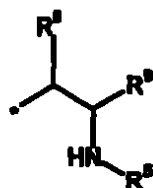
für Sauerstoff oder für die Gruppe -NH-, -N(C₁-C₃-Alkyl)
oder



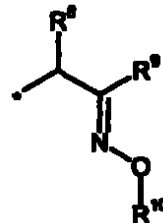
5

R²

steht, oder
für die Gruppe

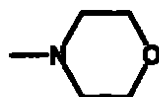


oder

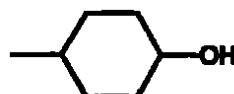
X und R²

steht,
oder
gemeinsam eine Gruppe

10



oder



15

A und B

bilden,
jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy,
C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₆-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-C₆-Alkyl, -CONR³R⁴ oder für

20

- CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-R⁵, -CH(C₂H₅)-(CH₂)_n-R⁵, -CH₂-CN,
 -CH(CH₃)COCH₃, -CH(CH₃)-C(OH)(CH₃)₂,
 -CH(CH(OH)CH₃)OCH₃, -CH(C₂H₅)CO-R⁵, C₂-C₄-Alkyl,
- 5

 -(CH₂)_n-COR⁵, -(CH₂)_n-CO-C₁-C₆-Alkyl, -(CH₂)_n-C(OH)(CH₃)-Phenyl, -CH(CH₃)-C(CH₃)-R⁵, -CH(CH₃)-C(CH₃)(C₂H₅)-R⁵, -CH(OCH₃)-CH₂-R⁵, -CH₂-CH(OH)-R⁵, -CH(OCH₃)-CHR⁵-CH₃, -CH(CH₃)-CH(OH)-CH₂-CH=CH₂, -CH(C₂H₅)-CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃, -CH(CH₃)-CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃, -CH(CH₃)-CH(OH)-CH(CH₃)₂, (CH₂OAC)₂, -(CH₂)_n-R⁵, -(CH₂)_n-(CF₂)_n-CF₃,
- 10

 -CH(CH₂)_n-R⁵)₂, -CH(CH₃)-CO-NH₂, -CH(CH₂OH)-Phenyl, -CH(CH₂OH)-CH(OH)-(CH₂)_n-R⁵, -CH(CH₂OH)-CH(OH)-Phenyl, -CH(CH₂OH)-C₂H₄-R⁵, -(CH₂)_n-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,
- 15

 -(CH₂)_nCONHCH((CH₂)_nR⁵)₂, -(CH₂)_nNH-COR⁵, -CH(CH₂)_n-R⁵-(CH₂)_n-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, -(CH₂)_n-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl oder der Gruppe -COONH(CH₂)_nCH₃ oder -NR³R⁴
- 20

 substituiertes C₁-C₆-Alkyl, 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)_n-R⁵, -CH(t-Butyl)-(CH₂)_n-R⁵,
- 25

 -CCH₃(C₃H₇)-(CH₂)_n-R⁵, -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-R⁵, -CH(C₃H₇)-COR⁵, -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-OC(O)-NH-Ph, -CH((CH₂)_n(C₃H₇))-(CH₂)_n-R⁵, -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,
- 30

 -(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

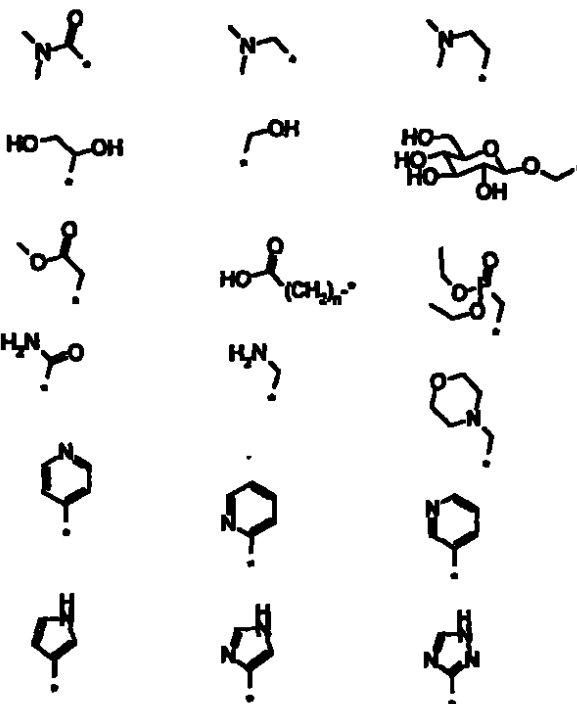


steht,

R^8 , R^9 und
 R^{10}

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy,
 C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder für die Gruppe

5



stehen und

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

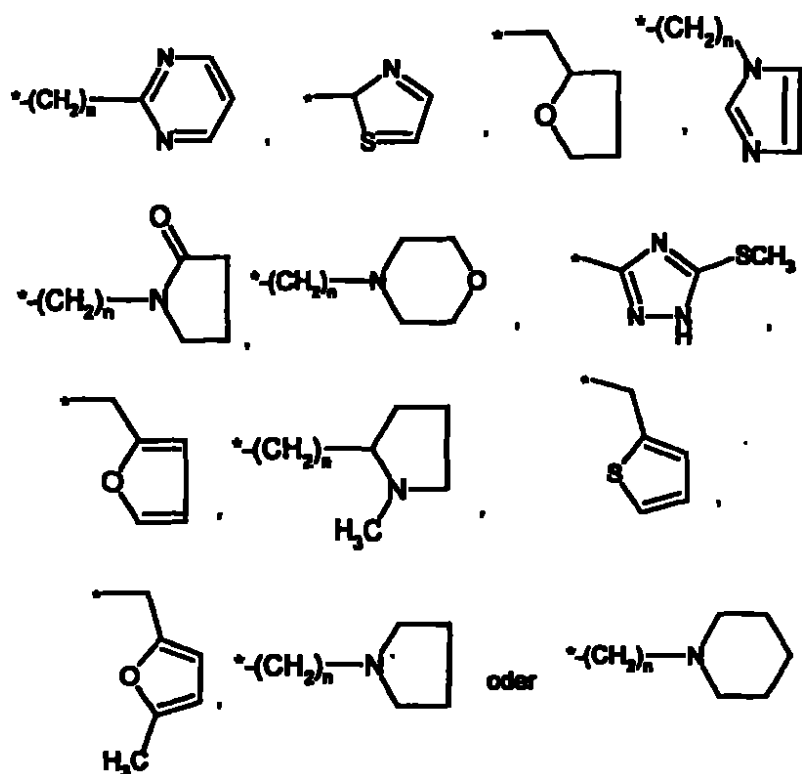
10

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2,
in der

15

R^1 für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_3 -Alkyl oder für die Gruppe
 $-(CH_2)_nR^5$ steht,

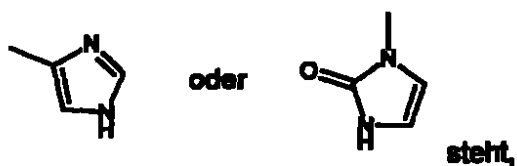
R^2 für $-CH(CH_3)-(CH_2)_n-R^5$, $-CH-(CH_2OH)_2$, $-(CH_2)_nR^7$,



5 stehen, welche gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl substituiert sein können,

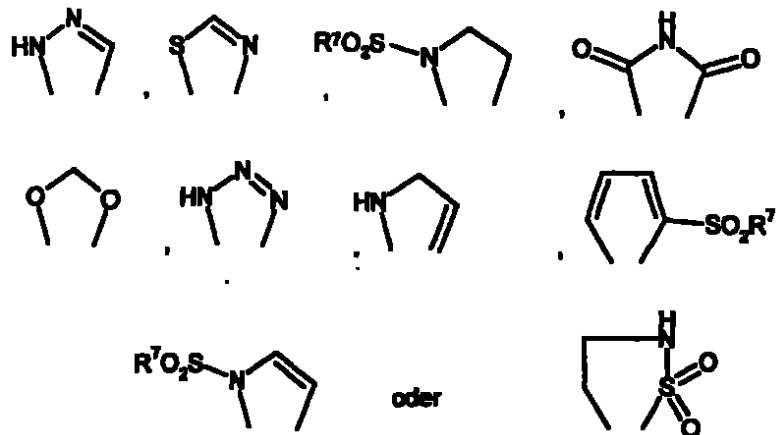
R⁵ für Hydroxy, Phenyl, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Benzoyl, C₁-C₆-Alkylthio oder C₁-C₆-Alkoxy steht,

R⁶ für die Gruppe



10

R⁷ für Halogen, Hydroxy, Phenyl, C₁-C₆-Alkyl, -C₂H₄OH, -NR³R⁴, oder die Gruppe



5

bilden können,

 R^3 und R^4

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, Benzoyloxy, C_1 - C_{12} -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, C_2 - C_4 -Alkenyloxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl, Dihydroxy- C_1 - C_8 -alkyl, Heteroaryl, Heterocyclo- C_3 - C_{10} -alkyl, Heteroaryl- C_1 - C_3 -alkyl,

10

gegebenenfalls mit Cyano substituiertes C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_3 -alkyl, oder für

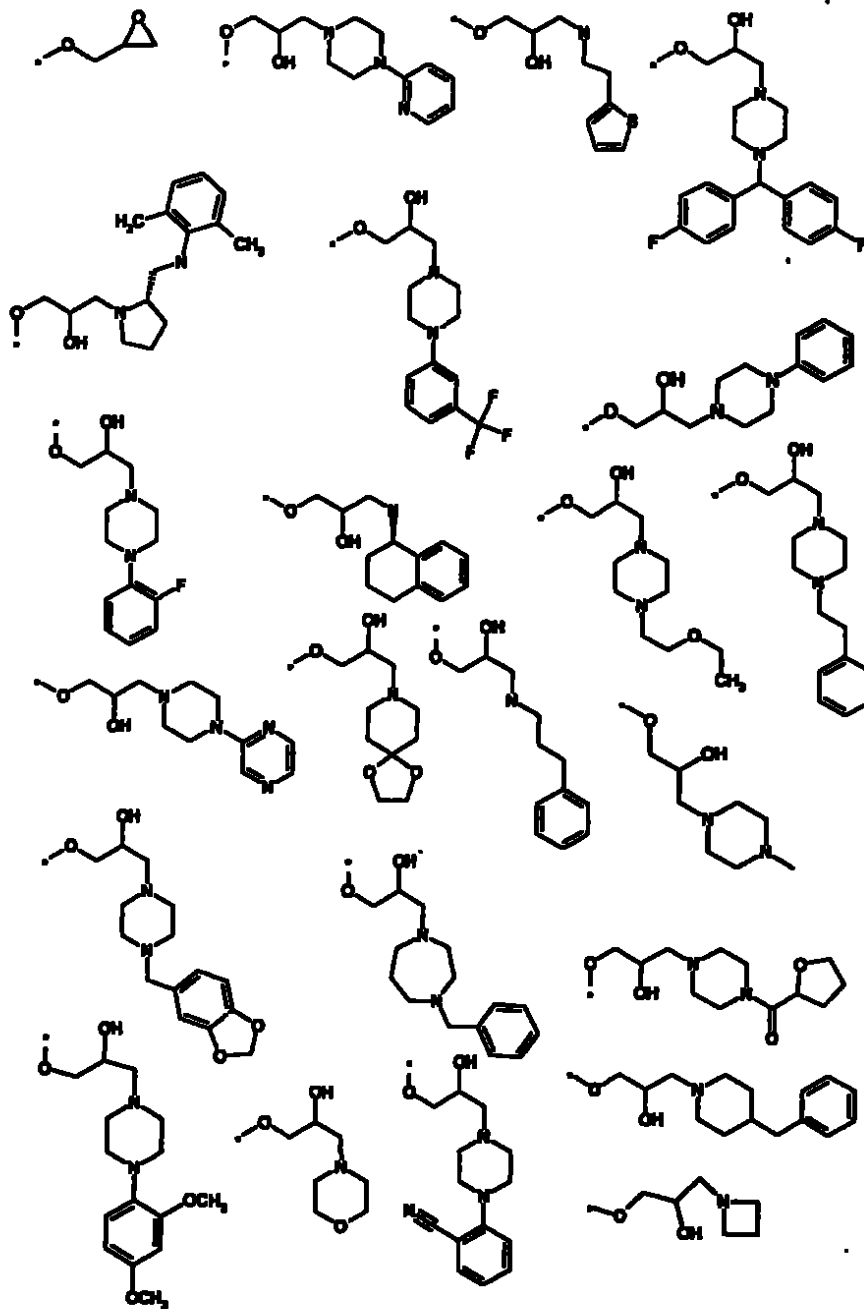
15

gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Phenyl, Pyridyl, Phenylloxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_8 -Alkyl oder C_1 - C_8 -Alkoxy substituiertes C_1 - C_8 -Alkyl steht, wobei das Phenyl selbst ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Trifluormethyl, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkoxy oder mit der Gruppe $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ substituiert sein kann,

20

oder für die Gruppe $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{CNHNH}_2$ oder $-\text{NR}^3\text{R}^4$ oder für

25



stehen, oder

5

A und B gemeinsam eine Gruppe

kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder Halaogen substituiert sein kann,

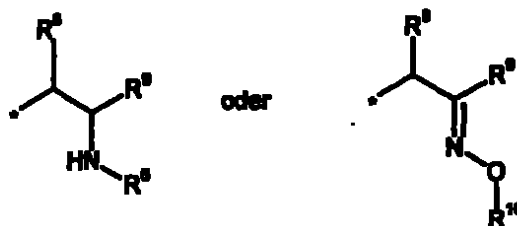
A und B

5

Jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder für die Gruppe -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, -SO₂NR³R⁴, -SO₂R⁷, -CH(OH)-CH₃ oder für

10

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 $-R^5$ 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, Heteroaryl, Benzoxy 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, oder
 für die Gruppe



20

steht,

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

25

substituiert sein kann, steht

oder

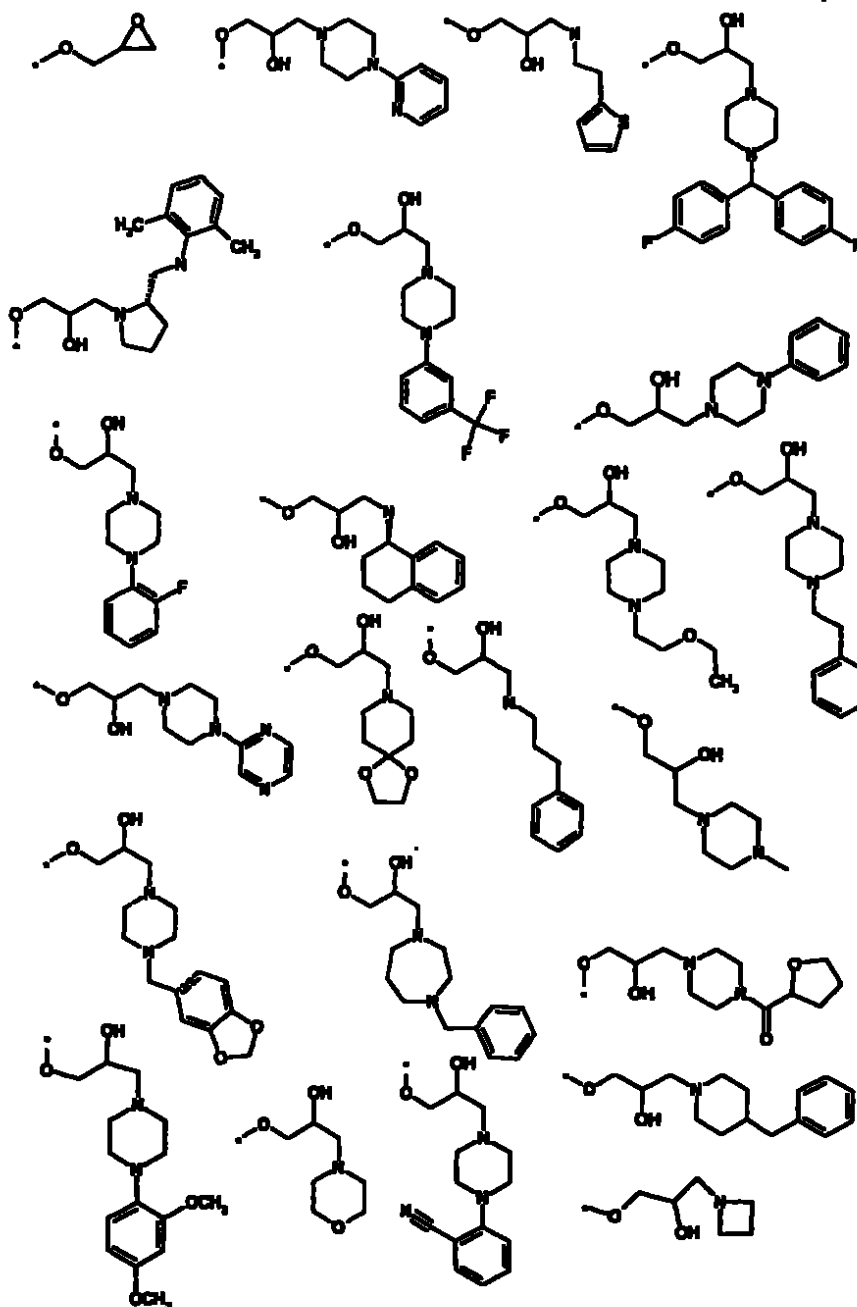
X und R^2

gemeinsam einen C_3 - C_{10} -Cycloalkyl-Ring bilden, der
 gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten

- Carboxy, Aryl, Heteroaryl, $-(CH_2)_n$ -Aryl, $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl, Phenyl- $(CH_2)_n$ -R⁵, $-(CH_2)_n$ -PO₃(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, $-(CH_2)_n$ -Aryl und $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert 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, stehen, und
- n für 0 - 8 steht,
- bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.
2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der
- R¹ für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Nitro oder für die Gruppe -COR⁶, -OCF₃, $-(CH_2)_n$ -R⁵, -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- $(CH_2)_n$ -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,

		Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, steht,
5	R ⁵	für Hydroxy, Phenyl, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₃ -C ₆ -Cycloalkyl, Benzoxy, C ₁ -C ₆ -Alkylthio oder C ₁ -C ₆ -Alkoxy steht,
	R ⁶	für einen Heteroaryl oder C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl-Ring steht, wobei der Ring die oben angegebene Bedeutung hat,
10	R ⁷	für Halogen, Hydroxy, Phenyl, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₂ -C ₆ -Alkenyl, C ₂ -C ₆ -Alkynyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl mit der oben angegebenen Bedeutung, oder für die Gruppe -NR ³ R ⁴ steht, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen, Phenyl, -NR ³ R ⁴ oder Phenyl, welches selbst, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy,
15		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,
20		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,
25	R ⁸ , R ⁹ und R ¹⁰	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkynyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl 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, -NH-(CH ₂) _n -C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, 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 ³ R ⁴ , -COR ⁵ , C ₁ -C ₆ -AlkylOAc,
30		

- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder
gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche
Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der
C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
5 gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₈-
Alkoxy, C₁-C₈-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-
Alkenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-Alkyl, -
NHC₁-C₈-Alkyl, -N(C₁-C₈-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₈-Alkyl), -SO₂R⁷,
C₁-C₈-Alkanoyl, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₈-AlkylOAc,
10 Phenyl, oder mit der Gruppe R⁸ substituiert sein kann, wobei
das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-
Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert
sein kann,
15 R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl,
Benzyl, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₂-C₄-Alkenyloxy,
C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy, Hydroxy-C₁-C₈-alkyl, Dihydroxy-
C₁-C₈-alkyl, Heteroaryl, Heterocyclo-C₃-C₁₀-alkyl,
Heteroaryl-C₁-C₃-alkyl,
20 gegebenenfalls mit Cyano substituiertes C₃-C₈-Cycloalkyl-
C₁-C₃-alkyl, oder für
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
mit Phenyl, Pyridyl, Phenyloxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-
Alkyl oder C₁-C₈-Alkoxy substituiertes C₁-C₈-Alkyl steht,
25 wobei das Phenyl selbst ein oder mehrfach, gleich oder
verschieden mit Halogen, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy oder mit
der Gruppe -SO₂NR³R⁴ substituiert sein kann,
oder für die Gruppe -(CH₂)_nNR³R⁴, -CNHNH₂ oder -NR³R⁴
oder
30 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



stehen,

oder

5 A und B

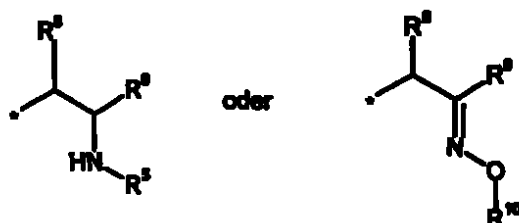
gemeinsam einen C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring bilden der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O oder =SO₂

5

 R^2

-OCF₃ substituiert 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, oder für die Gruppe

10



15

X

steht,
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

20

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,

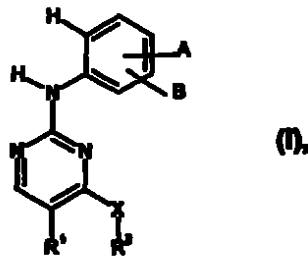
25

A und B

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy,
C₁-C₃-Alkyl, 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 für

Patentansprüche

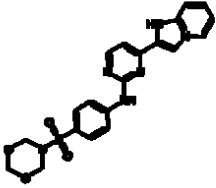
1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



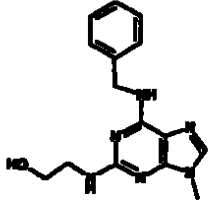
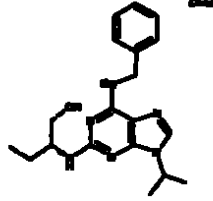
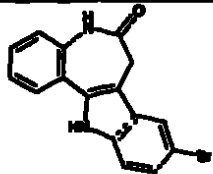
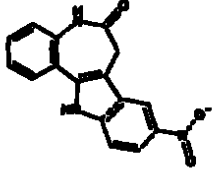
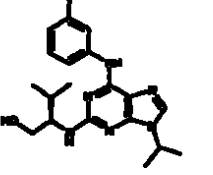
5

in der

- 10 **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-Alkinyl oder C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder
- 15 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-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂,
- 20 -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 -R⁵ oder -NR³R⁴ substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl
- 25 oder C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht und das Phenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, -(CH₂)_n-Aryl und -(CH₂)_n-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Heteroaryl, Benzoxy oder mit der Gruppe -CF₃ oder

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		

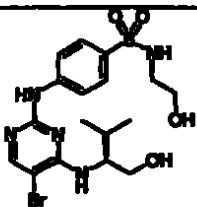
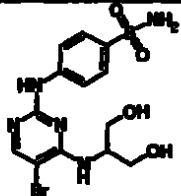
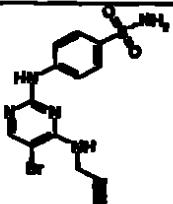
- Aus den Ergebnissen der Tabelle ist zu erkennen, dass die erfindungsgemäßen
- 5 Verbindungen sowohl im Enzym-Test, als auch im Zell-Test deutlich höhere Aktivitäten am Enzym und in MCF-7-Zellen als die aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen aufweisen. Damit sind die erfindungsgemäßen Verbindungen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

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	
 Kerpaulone			1800	6	
 Alsterpaulone			90	1.2	
 Purvalanol A			10	2	

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 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

Beispiel Nummer	Inhibition IC ₅₀ [nM]	Proliferation 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
38	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				0.0089
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
98	400					0.0005
98	2000					
85	2000					0.001
84	400					0.0005
86	3000					
87	250	0,6				0.003
22	40	1,2	1,5	1,5	1,5	0.003

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				

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.

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 Adenosintriphosphat (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 (MettLex™ 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.

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

in der

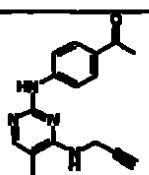
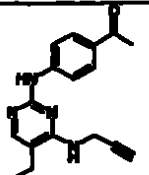
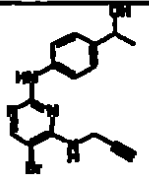
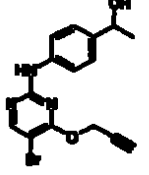
- 5 R^1 für Halogen oder C_1-C_3 -Alkyl steht
 X für Sauerstoff oder $-NH$ steht,
 A für Wasserstoff steht
 B für Hydroxy, $-CO-Alkyl-R^7$, $-S-CHF_2$, $-S-(CH_2)_nCH(OH)CH_2N-R^3R^4$, $-S-CF_3$, oder $-CH(OH)-CH_3$, steht, oder
 A und B unabhängig voneinander eine Gruppe



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.

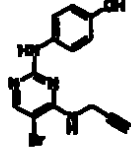
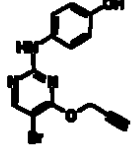
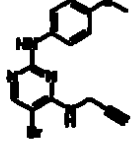
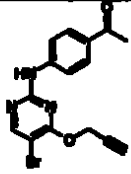
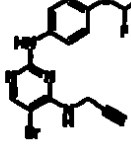
15

- 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 unzeikuläre 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.

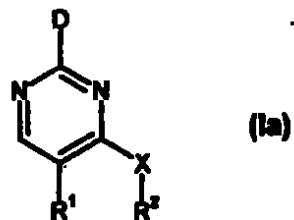
Nr.	Struktur	Name
54		1-[4-[(5-Iod-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanon
70		1-[4-[(5-Ethyl-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanon
81		1-[4-[(5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanol
82		1-[4-[(5-Brom-4-(2-propynyloxy)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanol

Nr.	Struktur	Name
24		5-Brom-N4-2-propynyl-N2-(4-trifluoromethylthiophenyl)-2,4-pyrimidinediamin
35		5-Brom-N4-2-propynyl-N2-(3-trifluoromethylthiophenyl)-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

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

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

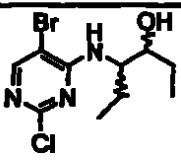
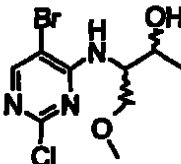


5

In der

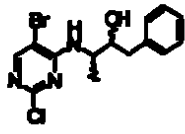
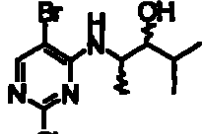
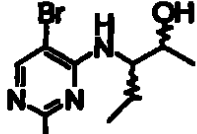
D für Halogen, und X, R¹, und R² die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben.

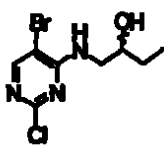
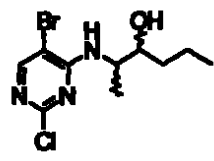
- 10 Insbesondere wertvoll sind solche Zwischenprodukte der allgemeinen Formel Ia, in der D für Chlor steht und X, R¹ und R² die in der allgemeinen Formel angegebenen Bedeutungen haben.

		
Beispiel -Nr.	6.9	6.10
Aus- beute	29 %	67 %
Masse	ESI : MH ⁺ 308 (28%) 310 (38%) 210 (100%)	ESI: MH ⁺ 310 (87%) 312 (100%) 123 (24%)

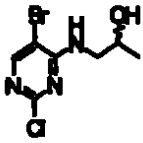
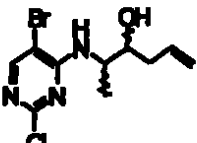
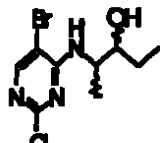
5

10

			
Beispiel -Nr.	6.6	6.7	6.8
Aus- beute	40%	~20%	35%
Masse	El : M ⁺ 358 (100%) 358 (97%) 277 (29%)	Cl: M ⁺ 310 (100%) 308 (84%) 130 (54%)	ESI : MH ⁺ 294 (28%) 296 (36%) 210 (100%)

		
Beispiel -Nr.	6.4	6.5
Aus- beute	38%	50%
Masse	El : M+ 281 (3%) 223 (100%) 114 (38%)	ESI: MH+ 310 (100%) 308 (87%) 298 (9%)

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Zwischenprodukte
5 hergestellt:

			
Beispiel -Nr.	6.1	6.2	6.3
Aus- beute	46%	32%	39%
Masse	EI: M^+ 267 (3%) 223 (100%) 132 (27%)	ESI: MH^+ 308 (100%) 306 (71%) 268 (31%)	ESI: MH^+ 296 (100%) 294 (73%) 217 (4%)

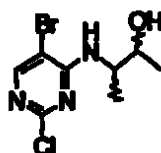
Beispiel 6.0

Herstellung der Alkohole

5



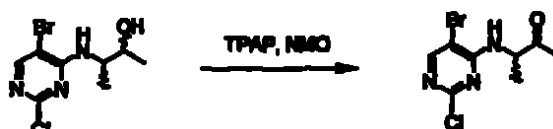
- 10 265 mg (1 mMol) der Verbindung 4.2 werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst. Unter Eisbadkühlung werden 5 Equivalente Methymagnesiumbromid (3 molare Lösung in Ether) portionsweise hinzugegeben. Dann wird 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt und anschließend unter Kühlung mit Wasser gequenchet. Dann wird mit Ammoniumchloridlösung versetzt , 3 mal mit
- 15 Essigester extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und einengt. Flashchromatographie (Hexan/Essigester 2:1) ergibt 213 mg (76% der Theorie) des Alkohols der Verbindung 6.0.



20

ESI : MH⁺ 282 (100%) 276 (5%)

25

Beispiel 5.0**5 Herstellung der Ketone**

- 10 100 mg (0,356 mMol) der Verbindung 6.0 und 128 mg N-Methylmorpholin-N-oxid werden in 5 ml Dichlormethan gelöst, und 10 min. mit pulverisiertem Molsieb (4 A) gerührt. Dann gibt man 6 mg Tetrapropylammoniumpermanganat hinzu und rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur nach. Nach Einengen wird über Kieselgel chromatographiert (Hexan/Essigester 4:1 > 2:1). Ausbeute: 75 mg (76%
- 15 der Theorie) des Ketons der Verbindung 5.0.

Beispiel -Nr.	5.0
Aus- beute	76%
Masse	ESI : MH ⁺ 280 (100%) 200 (37%) 156 (30%)

Essigester extrahiert, die org. Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Rohprodukt 104 mg (83% der Theorie) des Aldehyds der Verbindung 4.0. Das Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

Beispiel -Nr.	4.1	4.0	4.2	4.3
Aus- beute	82 %	83 %	89 %	79 %
Masse	ESI : MH ⁺ 278 (39%) 210 (100%)	ESI : MH ⁺ 250 (9%)	ESI: MH ⁺ 268 (8%)	ESI: MH ⁺ 294 (10%)

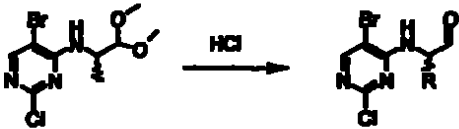
Beispiel-Nr.	3.0	3.1	3.2	3.3
Ausbeute	50%	57%	50 %	71 %
NMR CDCl3	4,38 (d, 1H) 3,72 (m, 2H) 3,6 (m, 2H) 3,25 (m, 1H) 1,7 (m, 1H) 1,46 (m, 1H) 1,25 (ttr, 6H) 1,0 (tr, 3H)	4,19 (d, 1H) 3,68 (m, 2H) 3,52 (m, 2H) 2,7 (m, 1H) 1,60 (m, 1H) 1,25 (m, 1H) 1,2 (ttr, 6H) 0,95 (tr, 3H)	4,38 (d, 1H) 3,68 (m, 2H) 3,5 (m, 1H) 3,49 (s, 3H) 3,43 (s, 3H) 3,39 (s, 3H)	4,25 (d, 1H) 3,5 (m, 1H) 3,42 (s, 3H) 3,41 (s, 3H) 3,40 (m, 1H) 3,08 (m, 1H)

5

Beispiel 4.0

Herstellung der freien Aldehyde

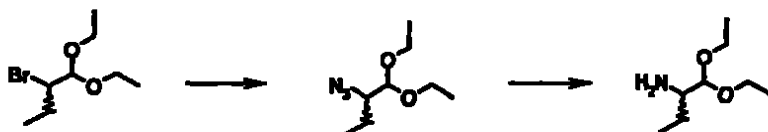
10



148 mg 0,5 mMol der Zwischenprodukt-Verbindung 1.18 werden in 1 ml
Eisessig gelöst. Bei Raumtemperatur gibt man 0,5 ml 1N Salzsäure hinzu und
15 rührt 12 Stunden. Zur Aufarbeitung wird auf Eiswasser gegossen und vorsichtig
mit pulverisiertem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Dann wird 3 mal mit

Beispiel 3.0**Herstellung der Amine**

5

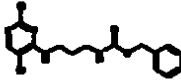
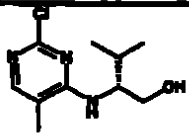
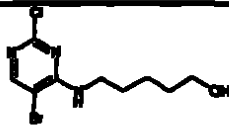


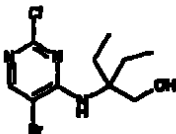
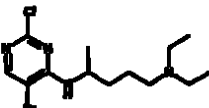
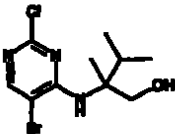
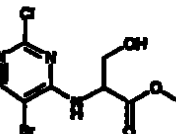
10

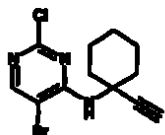
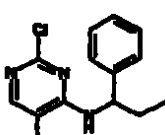
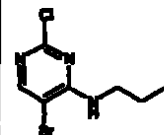
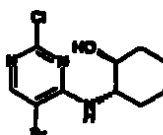
4,5 g (20 mMol) 2-Brombutyraldehyddiethylacetal (Fa. Pfaltz-Bauer) und 5,2 g (80 mMol) Natriumazid werden 5 Tage in 15 ml DMF bei 100°C gerührt. Dann wird auf kalte verdünnte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, 3x mit Ether extrahiert, die org. Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedunstet. Rohausbeute 1,87 g (50% d.Th.).

15

938 mg des Rohproduktes werden in 50 ml Methanol gelöst, mit Palladium auf Kohle (10%ig) versetzt und 12 Stunden unter H₂-Atmosphäre gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen verbleiben 457mg (57% der Theorie) des gewünschten Amins.

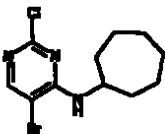
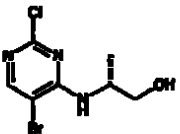
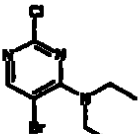
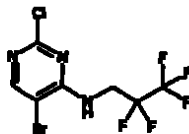
			
Beispiel -Nr.	1-2.53	1-2.54	1-2.55
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO
	8.22 (s, 1H) 7.65 (t, 1H) 7.30 (m, 6H) 5.01 (s, 2H) 3.38 (m, 2H) 3.04 (m, 2H) 1.68 (m, 2H)	7.75 (s, 1H) 6.55 (d, 1H) 4.54 (m, 1H)	8.18 (s, 1H) 7.69 (t, 1H) 4.32 (br, 1H) 3.35 (m, 4H) 1.40 (m, 6H)
Aus- beute	77%	50%	43%
Masse	398 (EI)	229 (EI)	295 (EI)

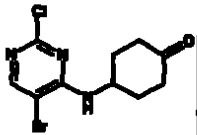
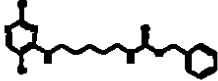
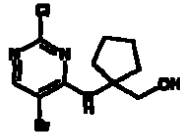
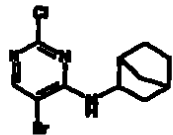
				
Beispiel -Nr.	1-2.49	1-2.50	1-2.51	1-2.52
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO	
	8.29 (s,1H) 6.05 (s,1H) 5.18 (m,1H) 3.54 (s,2H) 1.92 (m,2H) 1.70 (m,2H)	8.18 (s,1H) 7.25 (d,1H) 4.15 (m,1H) 2.40 (m,6H) 1.50 (m,4H) 1.17 (d,3H) 0.90 (dd,6H)	8.29 (s,1H) 6.18 (s,1H) 5.15 (t,1H) 3.70 (m,1H) 3.49 (m,1H) 2.80 (m,1H) 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)

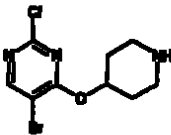
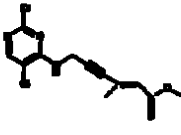
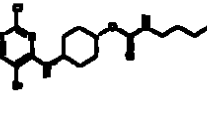
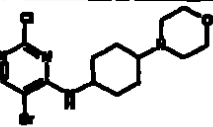
				
Beispiel -Nr.	1-2.45	1-2.46	1-2.47	1-2.48
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.36 (s,1H) 6.56 (s,1H) 3.81 (s,1H) 2.28 (m,2H) 1.83 (m,2H) 1.58 (m,6H)	8.26 (s,1H) 8.06 (d,1H) 7.30 (m,5H) 5.29 (m,1H) 4.81 (t,1H) 3.42 (m,2H) 2.10 (m,2H)	8.32 (t,1H) 8.15 (s,1H) 3.40 (m,2H) 2.34 (m,2H) 2.18 (s,6H) 1.69 (m,2H)	8.15 (s,1H) 7.06 (d,1H) 4.65 (br,1H) 3.79 (m,1H) 3.52 (m,1H) 1.88 (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)

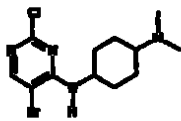
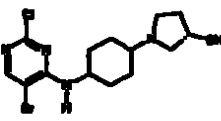
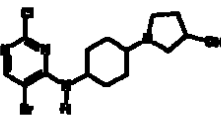
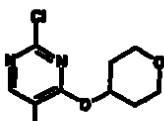
5

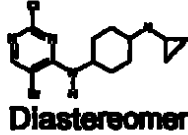
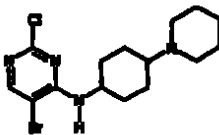
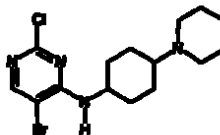
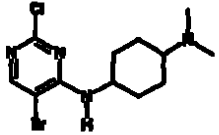
10

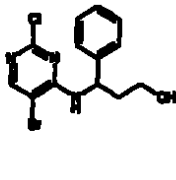
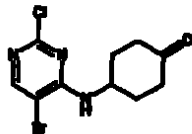
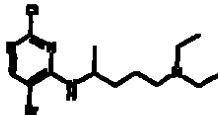
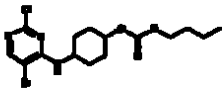
				
Beispiel -Nr.	1-2.41	1-2.42	1-2.43	1-2.44
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.19 (s,1H) 7.21 (d,1H) 4.03 (m,1H) 1.60 (m,12H)	8.21 (s,1H) 7.03 (d,1H) 4.83 (t,1H) 4.13 (m,1H) 3.47 (m,2H) 1.12 (d,3H)	8.28 (s,1H) 3.62 (q,4H) 1.18 (t,6H)	8.41 (s,1H) 8.15 (t,1H) 4.21 (td,2H)
Aus- beute	73%	61%	13%	21%
Masse	303 (EI)	267 (EI)	265 (EI)	339 (EI)

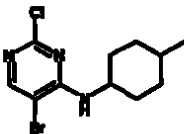
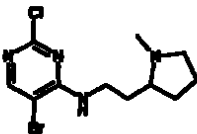
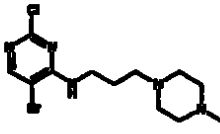
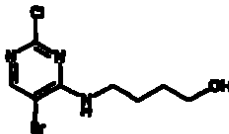
				
Beispiel -Nr.	1-2.37	1-2.38	1-2.39	1-2.40
Löse- mittel	CDCl3	CDCl3	DMSO	DMSO
	8.14 (s,1H) 5.41 (m,1H) 4.49 (m,1H) 2.44 (m,6H) 1.79 (m,2H)	8.20 (s,1H) 7.71 (m,1H) 7.30 (m,6H) 4.97 (s,2H) 3.00 (m,2H) 1.40 (m,8H)	8.22 (s,1H) 6.35 (s,1H) 5.19 (t,1H) 3.54 (d,2H) 2.00 (m,2H) 1.75 (m,4H) 1.53 (m,2H)	8.22 (s,1H) 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)

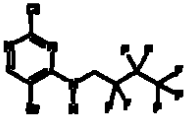
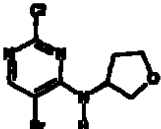
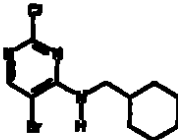
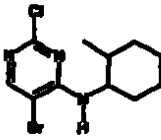
				 Diastereomere 1+2 (ca.1:1)
Beispiel -Nr.	1-2.33	1-2.34	1-2.35	1-2.36
Löse- mittel	DMSO	CDCl3	DMSO	CDCl3
	8.50 (s, 1H) 4.10 (m, 2H) 3.72 (m, 1H) 3.30 (m, 2H) 1.75 (m, 2H) 1.35 (m, 2H)	8.08 (s, 1H) 6.04 (m, 1H) 5.71 (br, 1H) 4.48 (d, 2H) 3.71 (s, 3H) 2.25 (s, 3H)	8.23 (s, 1H) 7.27 (d, 1H) 7.04 (t, 1H) 4.46 (m, 1H) 3.95 (m, 1H) 2.94 (m, 2H) 1.82 (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%	86%
Masse	291 (EI)	300 (ES)	405 (ES)	375 (ES)

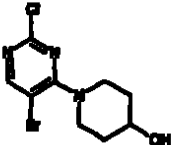
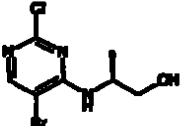
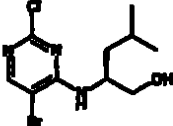
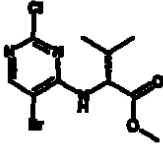
	 Diastereomer 1+2 (ca. 1:1)	 Diastereomer 1+2 (ca. 1:1)	 Diastereomer 3+4 (ca. 1:1)	
Beispiel -Nr.	1-2.29	1-2.30	1-2.31	1-2.32
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.22 (s, 2H) 7.28 (d, 1H) 7.10 (d, 1H) 4.00 (m, 1H) 3.85 (m, 1H) 2.19 (s, 6H) 2.17 (s, 6H) 2.15 (m, 1H) 2.00 (m, 1H) 1.82 (m, 8H) 1.50 (m, 8H) 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)	282 (EI)

	 Diastereomer 1/2	 Diastereomer 1	 Diastereomer 2	 Diastereomer 1
Beispiel -Nr.	1-2.25	1-2.26	1-2.27	1-2.28
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)

				
Beispiel -Nr.	1-2.21	1-2.22	1-2.23	1-2.24
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) 2.80 (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)	

				
Beispiel -Nr.	1-2.17	1-2.18	1-2.19	1-2.20
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)

				 trans
Beispiel -Nr.	1-2.13	1-2.14	1-2.15	1-2.16
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) 7.58 (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) 3.85 (m,1H) 1.88 (m,5H) 1.25 (m,4H) 0.78 (d,3H)
Aus- beute	46%	72%	68%	31%
Mass	390 (FAB)	277 (EI)	303 (EI)	305 (EI)

				
Beispiel -Nr.	1-2.9	1-2.10	1-2.11	1-2.12
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) 7.08 (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)

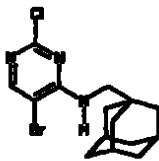
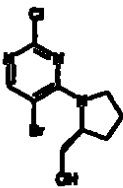
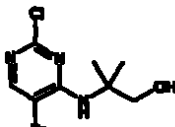
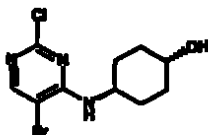
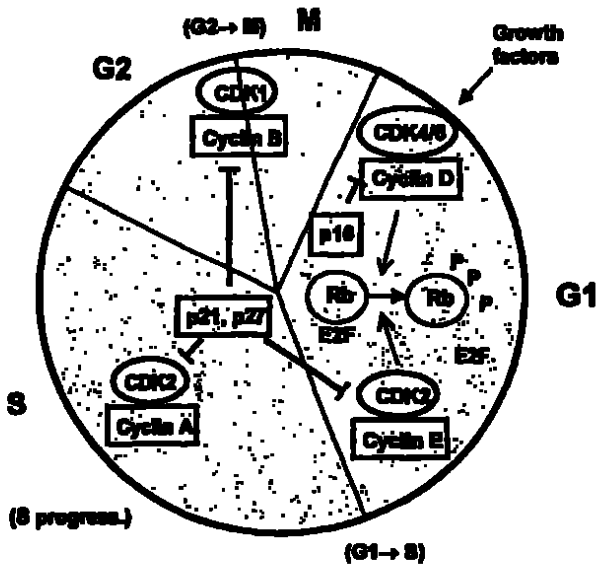
				
Beispiel -Nr.	1-2.5	1-2.6	1-2.7	1-2.8
Löse- mittel	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.15 (s,1H) 7.25 (t,1H) 3.16 (s,2H) 1.90 (s,3H) 1.61 (q,6H) 1.41 (s,6H)	8.22 (s,1H) 4.82 (t,1H) 4.49 (br,1H) 3.85 (m,1H) 3.76 (m,1H) 3.54 (m,1H) 3.40 (m,1H) 1.93 (m,3H) 1.80 (m,1H)	8.28 (s,1H) 6.29 (s,1H) 5.31 (t,1H) 3.39 (d,2H) 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%	46%	24%
Masse	357 (EI)	293 (EI)	281 (EI)	305 (EI)

Fig 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/05669

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/48 A61K31/505 A61K31/506 A61P35/00 C07D239/47
C07D239/34 C07D239/42 C07D405/12 C07D401/12 C07D403/12
C07D409/12 C07D417/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	DING, SHENG ET AL: "A Combinatorial Scaffold Approach toward Kinase-Directed Heterocycle Libraries" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (2002), 124(8), 1594-1596, XP002210160 the whole document	1-16
P, X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 21 January 2002 (2002-01-21) retrieved from STN XP002210161 Order Number F0487-0047 & "Ambinter Exploratory Library", AMBINTER, F-75016 PARIS	1-3
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document not published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)
- 'O' document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- 'Z' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 August 2002

Date of mailing of the international search report

12/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 6816 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 681 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Initial Application No
PCT/EP 02/05669

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 40 29 650 A (HOECHST AG) 26 March 1992 (1992-03-26) cited in the application claim 1 page 17 -page 57; table 1	1-3
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online' Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 249340, 265505 XP002210163 & NAITO, I. ET AL.: CHEM. PHARM. BULL., vol. 6, 1958, pages 338-341,	1-3
X	JP 03 127790 A (MORISHITA PHARMACEUT CO LTD) 30 May 1991 (1991-05-30) claim 2 page 847, column 26; table 5	1-3
X	EP 0 224 339 A (IHARA CHEMICAL IND CO ;KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO (JP)) 3 June 1987 (1987-06-03) claims 1-4 page 4; examples 3,13	1-3
X	BOSCHELLI D H ET AL: "SYNTHESIS AND TYROSINE KINASE INHIBITORY ACTIVITY OF A SERIES OF 2-AMINO-8-H-PYRIDO[2,3-D]PYRIMIDINES: IDENTIFICATION OF POTENT, SELECTIVE PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 41, no. 22, 1998, pages 4365-4377, XP002191993 ISSN: 0022-2623 page 4367; examples 42,43	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 relating to patent family members

 Int. Application No.
PCT/EP 02/05669

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0310550	A		HK 21394 A	18-03-1994
			HR 940473 A1	30-04-1996
			HU 47787 A2	28-04-1989
			HU 213938 B	28-11-1997
			IE 62424 B	08-02-1995
			IL 87866 A	13-05-1993
			IL 102422 A	10-06-1993
			IL 102423 A	15-03-1993
			JP 1113374 A	02-05-1989
			JP 1924134 C	25-04-1995
			JP 6049689 B	29-06-1994
			KR 9206738 B1	17-08-1992
			LV 10613 A	20-04-1995
			LV 10613 B	20-04-1996
			LV 10614 A	20-04-1995
			LV 10614 B	20-04-1996
			LV 10556 A	20-04-1995
			LV 10556 B	20-04-1996
			LV 10676 A	20-06-1995
			LV 10676 B	20-04-1996
			MD 38 B1	31-08-1994
			MD 501 B1	29-03-1996
			MD 206 B1	31-05-1995
			MX 13166 A	01-09-1993
			NO 884284 A ,B,	29-03-1989
			NO 932441 A	29-03-1989
			NZ 226323 A	26-04-1990
			PH 26459 A	27-07-1992
			PL 274899 A1	11-12-1989
			PL 281026 A1	05-03-1990
DE 4029650	A	26-03-1992	DE 4029650 A1	26-03-1992
JP 03127790	A	30-05-1991	NONE	
EP 0224339	A	03-06-1987	DE 3676460 D1	07-02-1991
			DE 224339 T1	05-11-1987
			EP 0224339 A2	03-06-1987
			JP 1901608 C	27-01-1995
			JP 6029263 B	20-04-1994
			JP 63208581 A	30-08-1988
			KR 9300149 B1	09-01-1993
			KR 9300150 B1	09-01-1993
			US 4988704 A	29-01-1991
			US 4814338 A	21-03-1989

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 on patent family members

 International Application No.
PCT/EP 02/05669

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0204429	A	17-01-2002	AU 6931701 A WO 0204429 A1	21-01-2002 17-01-2002
WO 9833798	A	06-08-1998	AU 6648098 A BR 9807305 A EP 0964864 A2 HR 980060 A1 JP 2001509805 T WO 9833798 A2 ZA 9800914 A	25-08-1998 02-05-2000 22-12-1999 30-06-1999 24-07-2001 06-08-1998 09-11-1998
WO 0053595	A	14-09-2000	AU 2818700 A BR 0008770 A CN 1349528 T EP 1161428 A1 WO 0053595 A1 NO 20014317 A NZ 513893 A	28-09-2000 08-01-2002 15-05-2002 12-12-2001 14-09-2000 01-11-2001 28-09-2001
WO 0114375	A	01-03-2001	AU 6583300 A BR 0013476 A CZ 20020617 A3 EP 1214318 A1 WO 0114375 A1 NO 20020832 A	19-03-2001 30-04-2002 12-06-2002 19-06-2002 01-03-2001 12-04-2002
WO 0039101	A	06-07-2000	AU 1874300 A BR 9916590 A CN 1335838 T EP 1140860 A1 WO 0039101 A1 NO 20013038 A	31-07-2000 23-10-2001 13-02-2002 10-10-2001 06-07-2000 22-08-2001
WO 9950251	A	07-10-1999	AU 3155199 A CA 2326357 A1 EP 1066266 A1 WO 9950251 A2 JP 2002509921 T	18-10-1999 07-10-1999 10-01-2001 07-10-1999 02-04-2002
EP 0310550	A	05-04-1989	AT 89821 T AU 2287088 A BG 60541 B1 BR 8804955 A CA 1317952 A1 CA 1331759 A1 CA 1329934 A1 CN 1032441 A ,B CN 1064270 A ,B CN 1064191 A ,B CZ 8905753 A3 CZ 8806385 A3 CY 1770 A DE 3881320 D1 DK 85993 A DK 536288 A EP 0310550 A1 ES 2054867 T3 FI 884409 A ,B,	15-06-1993 06-04-1989 28-08-1995 02-05-1989 18-05-1993 30-08-1994 31-05-1994 19-04-1989 09-09-1992 09-09-1992 16-11-1994 16-11-1994 20-10-1995 01-07-1993 20-07-1993 29-03-1989 05-04-1989 16-08-1994 29-03-1989

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. nation. Aktenzeichen
PCT/EP 02/05669

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7	C07D239/48 A61K31/505	A61K31/506 A61P35/00 C07D239/47
	C07D239/34 C07D239/42	C07D405/12 C07D401/12 C07D403/12
	C07D409/12 C07D417/12	
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTES GEBIET		
Recherchiertes Mindestprüfobjekt (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPK 7 C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfobjekt gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
P,X	DING, SHENG ET AL: "A Combinatorial Scaffold Approach toward Kinase-Directed Heterocycle Libraries" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (2002), 124(8), 1594-1596, XP002210160 das ganze Dokument	1-16
P,X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 21. Januar 2002 (2002-01-21) retrieved from STN XP002210161 Order Number F0487-0047 & "Ambinter Exploratory Library", AMBINTER, F-75016 PARIS	1-3
-/-		
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" Neues Dokument, das jedoch weil am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zurecht zu erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie eingetrag) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abschlußdatum des internationalen Recherchenberichts
16. August 2002		12/09/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.O. Box 1, 8016 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-6040, Tx. 31 831 epo nl, Fax (+31-70) 340-6016		Berechtigter Beauftragter Kollmannsberger, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Info — neues Aktenzeichen
PCT/EP 02/05669

C.(Fortsetzung) ALS WESSENTLICH ANGEHÖRENDE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DATABASE CHENCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICES, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN XP002210162 Order Numbers CD207267, CD207266 & "Oak Samples Product List" 8. Oktober 2001 (2001-10-08), OAK SAMPLES LTD., 03680 KIEV-142, UKRAINE	1-3
P,Y	WO 02 04429 A (THOMAS ANDREW PETER ;ASTRAZENECA UK LTD (GB); HEATON DAVID WILLIAM) 17. Januar 2002 (2002-01-17) Ansprüche	1-16
X	WO 98 33798 A (DOHERTY ANNETTE MARIAN ;DOBRUSIN ELLEN MYRA (US); WARNER LAMBERT C) 6. August 1998 (1998-08-06) Seite 47 4-Hydroxymethylverbindungen Seite 141; Tabelle 2 Anspruch 20	1-16
X	WO 00 53595 A (BREAU LT GLORIA ANNE ;JAMES STEWART RUSSELL (GB); PEASE JANE ELIZAB) 14. September 2000 (2000-09-14) Ansprüche Seite 51; Beispiele 7-9	1-16
Y	WO 01 14375 A (BEATTIE JOHN FRANKLIN ;BREAU LT GLORIA ANNE (GB); JEW SBURY PHILLIP) 1. März 2001 (2001-03-01) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-16
Y	WO 00 39101 A (BREAU LT GLORIA ANNE ;PEASE JANET ELIZABETH (GB); ASTRAZENECA UK LT) 6. Juli 2000 (2000-07-06) Ansprüche	1-16
Y	WO 99 50251 A (CALVERT ALAN HILARY ;NOBLE MARTIN EDWARD MANTYLA (GB); BOYLE FRANC) 7. Oktober 1999 (1999-10-07) Ansprüche	1-16
X	EP 0 310 550 A (CIBA GEIGY AG) 5. April 1989 (1989-04-05) Anspruch 1	1-3
X	Tabelle 1 Verbindungen mit R3=H Tabelle 3 Verbindungen mit R3=H	4,5
	—/—	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
X	DE 40 29 650 A (HOECHST AG) 26. März 1992 (1992-03-26) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 Seite 17 -Seite 57; Tabelle 1	1-3
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 249340, 265505 XP002210163 & NAITO, I. ET AL.: CHEM. PHARM. BULL., Bd. 6, 1958, Seiten 338-341,	1-3
X	JP 03 127790 A (MORISHITA PHARMACEUT CO LTD) 30. Mai 1991 (1991-05-30) Anspruch 2 Seite 847, Spalte 26; Tabelle 5	1-3
X	EP 0 224 339 A (IHARA CHEMICAL IND CO ;KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO (JP)) 3. Juni 1987 (1987-06-03) Ansprüche 1-4 Seite 4; Beispiele 3,13	1-3
X	BOSCHELLI D H ET AL: "SYNTHESIS AND TYROSINE KINASE INHIBITORY ACTIVITY OF A SERIES OF 2-AMINO-8-H-PYRIDO[2,3-D]PYRIMIDINES: IDENTIFICATION OF POTENT, SELECTIVE PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 41, Nr. 22, 1998, Seiten 4365-4377, XP002191993 ISSN: 0022-2623 Seite 4367; Beispiele 42,43	1-3

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-16 (teilweise)

Die vorliegenden Ansprüche beziehen sich u. a. auf "Isomere" strukturell definierter Verbindungen. Da unter "Isomeren" normalerweise Verbindungen mit gleicher Summenformel, aber unterschiedlicher Struktur (z. B. Konstitution) verstanden werden, ist nicht klar, auf welche Verbindungen die Ansprüche in dieser Beziehung gerichtet sein sollen (Art. 6 PCT). Die Recherche wurde daher auf strukturell in den Ansprüchen definierte Verbindungen beschränkt.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internationale Aktenzeichen
 PCT/EP 02/05669

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
 Obwohl die Ansprüche 12-16 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-16 (teilweise)
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine einwellige internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
 siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Inventor: [Name des Erfinders]
PCT/EP 02/05669

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0204429	A	17-01-2002	AU	6931701 A	21-01-2002
			WO	0204429 A1	17-01-2002
WO 9833798	A	06-08-1998	AU	6648098 A	25-08-1998
			BR	9807305 A	02-05-2000
			EP	0964864 A2	22-12-1999
			HR	980060 A1	30-06-1999
			JP	2001509805 T	24-07-2001
			WO	9833798 A2	06-08-1998
			ZA	9800914 A	09-11-1998
WO 0053595	A	14-09-2000	AU	2818700 A	28-09-2000
			BR	0008770 A	08-01-2002
			CN	1349528 T	15-05-2002
			EP	1161428 A1	12-12-2001
			WO	0053595 A1	14-09-2000
			NO	20014317 A	01-11-2001
			NZ	513893 A	28-09-2001
WO 0114375	A	01-03-2001	AU	6583300 A	19-03-2001
			BR	0013476 A	30-04-2002
			CZ	20020617 A3	12-06-2002
			EP	1214318 A1	19-06-2002
			WO	0114375 A1	01-03-2001
			NO	20020832 A	12-04-2002
WO 0039101	A	06-07-2000	AU	1874300 A	31-07-2000
			BR	9916590 A	23-10-2001
			CN	1335838 T	13-02-2002
			EP	1140860 A1	10-10-2001
			WO	0039101 A1	06-07-2000
			NO	20013038 A	22-08-2001
WO 9950251	A	07-10-1999	AU	3155199 A	18-10-1999
			CA	2326357 A1	07-10-1999
			EP	1066266 A1	10-01-2001
			WO	9950251 A2	07-10-1999
			JP	2002509921 T	02-04-2002
EP 0310550	A	05-04-1989	AT	89821 T	15-06-1993
			AU	2287088 A	06-04-1989
			BG	60541 B1	28-08-1995
			BR	8804955 A	02-05-1989
			CA	1317952 A1	18-05-1993
			CA	1331759 A1	30-08-1994
			CA	1329934 A1	31-05-1994
			CN	1032441 A ,B	19-04-1989
			CN	1064270 A ,B	09-09-1992
			CN	1064191 A ,B	09-09-1992
			CZ	8905753 A3	16-11-1994
			CZ	8806385 A3	16-11-1994
			CY	1770 A	20-10-1995
			DE	3881320 D1	01-07-1993
			DK	85993 A	20-07-1993
			DK	536288 A	29-03-1989
			EP	0310550 A1	05-04-1989
			ES	2054867 T3	16-08-1994
			FI	884409 A ,B,	29-03-1989

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Ina
PCT/EP 02/05669

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0310550 A		HK 21394 A	18-03-1994
		HR 940473 A1	30-04-1996
		HU 47787 A2	28-04-1989
		HU 213938 B	28-11-1997
		IE 62424 B	08-02-1995
		IL 87866 A	13-05-1993
		IL 102422 A	10-06-1993
		IL 102423 A	15-03-1993
		JP 1113374 A	02-05-1989
		JP 1924134 C	25-04-1995
		JP 6049689 B	29-06-1994
		KR 9206738 B1	17-08-1992
		LV 10613 A	20-04-1995
		LV 10613 B	20-04-1996
		LV 10614 A	20-04-1995
		LV 10614 B	20-04-1996
		LV 10556 A	20-04-1995
		LV 10556 B	20-04-1996
		LV 10676 A	20-06-1995
		LV 10676 B	20-04-1996
		MD 38 B1	31-08-1994
		MD 501 B1	29-03-1996
		MD 206 B1	31-05-1995
		MX 13166 A	01-09-1993
		NO 884284 A ,B,	29-03-1989
		NO 932441 A	29-03-1989
		NZ 226323 A	26-04-1990
		PH 26459 A	27-07-1992
		PL 274899 A1	11-12-1989
		PL 281026 A1	05-03-1990
DE 4029650 A	26-03-1992	DE 4029650 A1	26-03-1992
JP 03127790 A	30-05-1991	KEINE	
EP 0224339 A	03-06-1987	DE 3676460 D1	07-02-1991
		DE 224339 T1	05-11-1987
		EP 0224339 A2	03-06-1987
		JP 1901608 C	27-01-1995
		JP 6029263 B	20-04-1994
		JP 63208581 A	30-08-1988
		KR 9300149 B1	09-01-1993
		KR 9300150 B1	09-01-1993
		US 4988704 A	29-01-1991
		US 4814338 A	21-03-1989

Pirimidinas inhibidoras de CDK, su preparación y uso como medicamento

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se relaciona con derivados de pirimidina, su preparación y su uso como medicamento para el tratamiento de diferentes enfermedades.

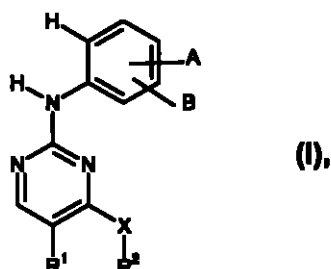
Las CDKs (quinasas dependientes de ciclina) son una familia de enzimas que desempeñan un papel importante en la regulación del ciclo celular y por ello son un objetivo particularmente interesante para el desarrollo de pequeñas moléculas inhibitorias. Los inhibidores selectivos de las CDKs pueden usarse para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades que se originan en trastornos de la proliferación celular.

La pirimidina y sus análogos ya han sido descritos como sustancias activas, como p.ej. la 2-anilino-pirimidina como fungicida (DE 4029650) o derivados sustituidos de pirimidina para el tratamiento de enfermedades neurológicas o neurodegenerativas (WO 99/19305). Se describen derivados de pirimidina muy diferentes como inhibidores de CDK, p.ej. derivados de bis(anilino)-pirimidinas(WO 00/12486), pirimidinas 2-amino-4-sustituidas (WO 01/ 14375), purinas (WO 99/02162), 5-ciano-pirimidinas(WO 02/04429), anilinopirimidinas(WO 00/12486) y 2-hidroxi-3-N,N-dimetilaminopropoxi-pirimidinas (WO 00/39101).

El objeto de la presente invención es ofrecer compuestos que tengan mejores propiedades que los inhibidores conocidos. Las sustancias que aquí se describen son

más efectivas, pues ya tienen efecto inhibitorio en cantidades nanomolares y por lo tanto deben diferenciarse de otros inhibidores conocidos de CDK como p.ej. olomoucín y roscovitín.

Ahora se ha comprobado que los compuestos de la fórmula general I

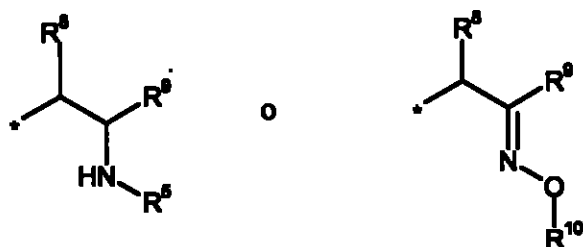


donde

- R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , nitro o es el grupo $-COR^5$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_nR^5$, $-S-CF_3$ o $-SO_2CF_3$,
- R^2 es alquilo- C_1-C_{10} , alquenilo- C_2-C_{10} , alquinilo- C_2-C_{10} o cicloalquilo- C_3-C_{10} o es alquilo- C_1-C_{10} , alquenilo- C_2-C_{10} , alquinilo- C_2-C_{10} o cicloalquilo- C_3-C_{10} mono o polisustituido de manera igual o diferente por hidroxilo, halógeno, C_1-C_6 -alcoxi, alquiltio- C_1-C_6 , amino, ciano, alquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- $NH-(CH_2)_n-C_3-C_{10}$, cicloalquilo- C_3-C_{10} , hidroxialquilo- C_1-C_6 , alquenilo- C_2-C_6 , alquinilo- C_2-C_6 , 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- C_1-C_6 , $-NHC_1-C_6$ -alquilo, $-N(C_1-C_6$ -alquilo) $_2$, $-SO(C_1-C_6$ -alquilo), $-SO_2(C_1-C_6$ -alquilo), alcanóilo- C_1-C_6 , $-CONR^3R^4$, $-COR^5$, alquilo C_1-C_6OAc , carboxi, arilo, heteroarilo, $(CH_2)_n$ -arilo, $(CH_2)_n$ -heteroarilo, fenil- $(CH_2)_n-R^5$, $-(CH_2)_nPO_3(R^5)_2$ o por el grupo R^6 o $-NR^3R^4$ y el propio fenilo, cicloalquilo- C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_n$ -arilo y $-(CH_2)_n$ -heteroarilo puede

estar opcionalmente mono o polisustituido de manera igual o diferente por halógeno, hidroxilo, alquilo- C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 , heteroarilo, benzoxi o por el grupo CF_3 o OCF_3 , y el anillo del cicloalquilo- C_3-C_{10} y el alquilo- C_1-C_{10} puede estar interrumpido opcionalmente por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o de azufre y/o por uno o varios grupos $=C=O$ y/o opcionalmente el anillo puede contener una o varias uniones dobles, o

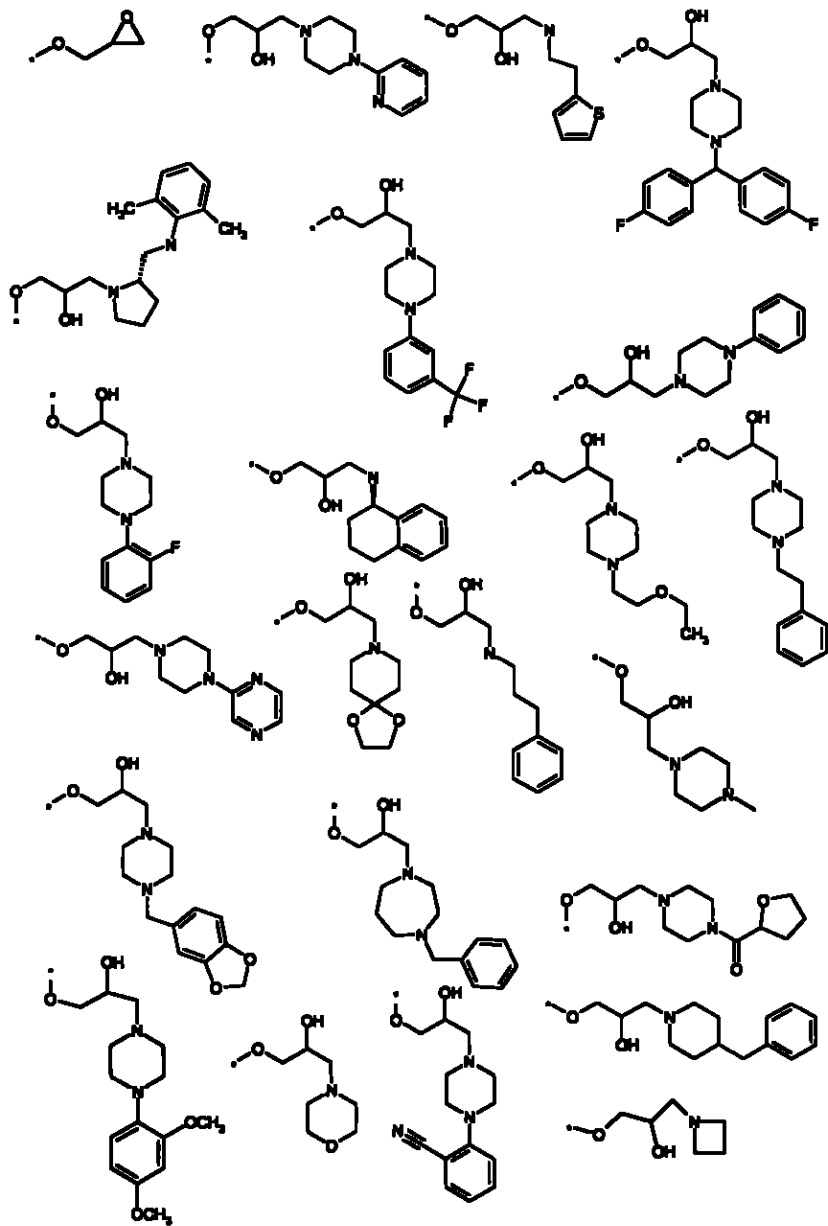
R^2 es el grupo



X es oxígeno o es el grupo NH, $N(C_1-C_3\text{-alquilo})$ o es OC_3-C_{10} -cicloalquilo, el que puede estar mono o polisustituido, de manera igual o diferente por un heteroaromático o

X y R^2 forman juntos un anillo cicloalquilo- C_3-C_{10} , que opcionalmente puede contener uno o varios heteroátomos y opcionalmente puede estar mono o polisustituido por hidroxilo, alquilo- C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 o halógeno,

A y B son, en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, hidroxilo, alquilo- C_1-C_3 , C_1-C_6 -alcoxi o son el grupo $-SR^7$, $-S(O)R^7$, $-SO_2R^7$, $-NHSO_2R^7$, $-CH(OH)R^7$, $-CR^7(OH)-R^7$, C_1-C_6 -alquil $P(O)OR^3OR^4$, $-COR^7$ o son



O

A y B forman juntos un anillo cicloalquilo- C_3 - C_{10} que puede estar interrumpido en el anillo opcionalmente por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o de azufre y/o por uno o varios grupos $=C=O$ o $=SO_2$ y/o puede contener una o varias uniones dobles en el anillo y el anillo cicloalquilo- C_3 - C_{10} puede estar opcionalmente mono o polisustituido, de manera igual o diferente por hidroxilo, halógeno, alcoxi- C_1 - C_6 , alquiltio- C_1 - C_6 , amino, ciano, alquilo- C_1 - C_6 , alqueni-
lo- C_2 - C_6 , cicloalquilo- C_3 - C_{10} , C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -

5

alquilo, $\text{NHC}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo})_2$, $-\text{SO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo})$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, alcanofilo- $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{COR}^5$, $\text{alquilo-C}_1\text{-C}_6\text{OAc}$, fenilo, o por el grupo R^6 , donde el propio fenilo puede estar mono o polisustituido de manera igual o diferente por halógeno, hidroxilo, $\text{alquilo-C}_1\text{-C}_6$, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_6$, o por el grupo $-\text{CF}_3$ o $-\text{OCF}_3$

R^3 y R^4 son, en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, fenilo, benciloxi, $\text{alquilo-C}_1\text{-C}_{12}$, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueniloxi- $\text{C}_2\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, hidroxilo, hidroxilo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$, dihidroxilo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$, heteroarilo, heterociclo- $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-alquilo}$, heteroaril- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alquilo}$, opcionalmente por $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-cicloalquil-C}_1\text{-C}_3\text{-alquilo}$ sustituido por ciano, o son $\text{alquilo-C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente mono o polisustituido de manera igual o diferente por fenilo, piridilo, feniloxi, cicloalquilo- $\text{C}_3\text{-C}_6$, $\text{alquilo-C}_1\text{-C}_6$ o $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alcoxi}$, donde el propio fenilo puede estar mono o polisustituido de manera igual o diferente por halógeno, $\text{alquilo-C}_1\text{-C}_6$, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_6$ o por el grupo $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, o son el grupo $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{CNHNH}_2$ o $-\text{NR}^3\text{R}^4$

o

R^3 y R^4 forman juntos un anillo cicloalquilo- $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ que puede estar interrumpido en el anillo opcionalmente por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o por uno o varios grupos $=\text{C}=\text{O}$ y/o puede contener en el anillo opcionalmente una o varias uniones dobles,

- R^5 es hidroxilo, fenilo, alquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_6 , benzoxi, alquiltio- C_1-C_6 o alcoxi- C_1-C_6 ,
- R^6 es un anillo heteroarilo o cicloalquilo- C_3-C_{10} , donde el anillo tiene el significado indicado anteriormente,
- R^7 es halógeno, hidroxilo, fenilo, alquilo- C_1-C_6 , alqueno- C_2-C_6 , alquino- C_2-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_{10} con el significado indicado más arriba, o es el grupo $-NR^3R^4$, o es alquilo- C_1-C_{10} , alqueno- C_2-C_{10} , alquino- C_2-C_{10} o cicloalquilo- C_3-C_{10} mono o polisustituido de manera igual o diferente porhidroxilo, alcoxi- C_1-C_6 , halógeno, fenilo, $-NR^3R^4$ o fenilo, que a su vez puede estar mono o polisustituido de manera igual o diferente porhalógeno, hidroxilo, alquilo- C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 , halo-alquilo- C_1-C_6 , halo-alcoxi- C_1-C_6 , o es fenilo, el que a su vez puede estar mono o polisustituido de manera igual o diferente porhalógeno, hidroxilo, alquilo- C_1-C_6 o alcoxi- C_1-C_6 , halo-alquilo- C_1-C_6 , halo-alcoxi- C_1-C_6 ,
- R^8 , R^9 y R^{10} son, en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, hidroxilo, alquilo- C_1-C_{10} , alqueno- C_2-C_{10} , C_2-C_{10} -alquino, cicloalquilo- C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo o son alquilo- C_1-C_{10} , alqueno- C_2-C_{10} , alquino- C_2-C_{10} o cicloalquilo- C_3-C_{10} mono o polisustituido de manera igual o diferente porhidroxilo, halógeno, alcoxi- C_1-C_6 , alquiltio- C_1-C_6 , amino, ciano, alquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo, $-NH-(CH_2)_n-C_3-C_{10}$, cicloalquilo- C_3-C_{10} , hidroxialquilo- C_1-C_6 , alqueno- C_2-C_6 , alquino- C_2-C_6 , C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_6 -alquilo,

C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-al-quilo, -NHC₁-C₆-alquilo, -N(C₁-C₆-alquil)₂, -SO(C₁-C₆-alquilo), -SO₂(C₁-C₆-alquilo), alcanofilo-C₁-C₆, -CONR³R⁴, -COR⁵, alquilo-C₁-C₆OAc, carboxi, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, fenil-(CH₂)_n-R⁵, -(CH₂)_nPO₃(R⁵)₂ o por el grupo -R⁶ o -NR³R⁴ y el propio fenilo, cicloalquilo-C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_n-arilo y -(CH₂)_n-heteroarilo puede estar opcionalmente mono o polisustituido de manera igual o diferente por-halógeno, hidroxilo, alquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, o por el grupo -CF₃ o -OCF₃, y el anillo del cicloalquilo-C₃-C₁₀ y el alquilo-C₁-C₁₀ puede estar interrumpido opcionalmente en el anillo por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o por uno o varios grupos =C=O y/o el anillo puede contener una o varias uniones dobles, y

n es 0 - 6,

y sus isómeros, diasterómeros, enantiómeros y sales que superan las desventajas conocidas.

Se entiende por alquilo, en cada caso, un radical alquilo de cadena lineal o ramificada, como p.ej. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

Se entiende por alcoxi, en cada caso, un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada, como por ejemplo metiloxi, etiloxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, ter-butiloxi, pentiloxi, isopentiloxi o hexiloxi.

8

Se entiende por alquiltio, en cada caso, un radical alquiltio de cadena lineal o ramificada, como p.ej. metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, ter-butiltio, pentiltio, isopentiltio o hexiltio.

Se entienden por cicloalquilo, en general, anillos alquilo monocíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo o ciclodecilo, pero también anillos bicíclicos o anillos tricíclicos como p.ej. norbornilo, adamantanilo, etc.

Los sistemas de anillo, en los cuales opcionalmente pueden estar contenidas una o varias uniones dobles en el anillo deben considerarse como por ejemplo cicloalqueni- los tales como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, donde la unión puede tener lugar tanto en la unión doble como en la unión simple.

En el caso que A y B, R^3 y R^4 , X y R^1 , en cada caso independientemente entre sí, formen juntos un anillo cicloalquilo- C_3-C_{10} , que puede estar interrumpido en el anillo opcionalmente por uno o varios heteroátomos, tales como átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre y/o por uno o varios grupos $=C=O$, y/o que puede contener opcionalmente una o varias uniones dobles, deben tenerse en cuenta las definiciones mencionadas para el radical heteroarilo o heterocicloalquilo y heterocicloalqueni-
lo.

Se entiende por halógeno, en cada caso, flúor, clo-

ro, bromo o yodo.

Los sustituyentes alquenilo son, en cada caso, de cadena lineal o ramificada, y p.ej. son los siguientes radicales: vinilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, 2-metil-prop-2-en-1-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-1-en-3-ilo, etinilo, prop-1-in-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo, but-3-en-1-ilo, alilo.

Se entiende por alquinilo, en cada caso, un radical alquinilo de cadena lineal o ramificada que contiene 2 - 6, preferentemente 2 - 4 átomos de carbono. Mencionaremos, por ejemplo, los siguientes radicales: acetileno, propin-1-ilo, propin-3-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-4-ilo, but-2-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, etc.

El radical arilo comprende, en cada caso, 3 - 12 átomos de carbono y puede ser, en cada caso, benzocondensado. Mencionaremos, por ejemplo: ciclopropenilo, ciclo-pentadienilo, fenilo, tropilo, ciclooctadienilo, indenilo, naftilo, azuleno, bifenilo, fluorenilo, antraceno etc.

El radical heteroarilo comprende, en cada caso, anillos de 3-16 átomos y puede contener en el anillo, en lugar del carbono, uno o varios heteroátomos, iguales o diferentes, como oxígeno, nitrógeno o azufre y puede ser mono, bi- o tricíclico y puede ser, en cada caso, adicionalmente benzocondensado.

Mencionaremos p.ej.: tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo,

etc. y sus benzoderivados, como p.ej. benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc. y benzoderivados de los mismos, como p. ej. quinolilo, isoquinolilo, etc.; o azocinilo, indolizininilo, purinilo, etc. y benzoderivados de los mismos; o quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazininilo, fenotiazininilo, fenoxazinilo, xantenilo, oxepinilo, etc.

Heterocicloalquilo representa un anillo alquilo que comprende 3 - 12 átomos de carbono, que en lugar del carbono contiene uno o varios heteroátomos iguales o diferentes, como p. ej. oxígeno, azufre o nitrógeno.

Como heterocicloalquilos mencionaremos p. ej.: oxiranilo, oxetanilo, aziridinilo, azetidininilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, imidazolidininilo, pirazolidininilo, dioxanilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritianilo, quinuclidininilo etc.

Heterocicloalquenilo representa un anillo alquilo que comprende 3-12 átomos de carbono, que en lugar del carbono contiene uno o varios heteroátomos, iguales o diferentes, como p. ej. oxígeno, azufre o nitrógeno y que es parcialmente saturado.

Como heterocicloalquenos mencionaremos p. ej.: pirano, tiino, dihidroazeto etc.

Si contienen una función ácida, las sales apropiadas

son las sales fisiológicamente aceptables de bases orgánicas e inorgánicas, como p.ej. las sales alcalinas y alcalinotérreas bien solubles y n-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-amino-metano, aminopropanodiol, base Sovak, 1-amino-2,3,4-butanotriol.

Si contienen una función básica, son apropiadas las sales fisiológicamente aceptables de ácidos orgánicos e inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, entre otros.

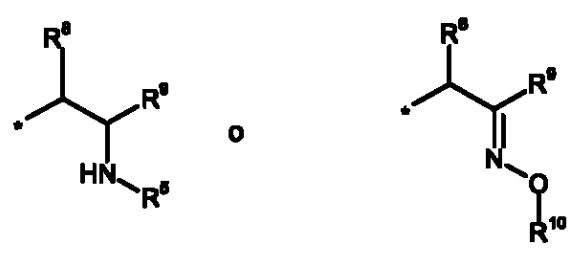
Particularmente efectivos son aquellos compuestos de la fórmula general (I)

donde

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_6 , nitro o es el grupo $-COR^5$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_nR^5$, $-S-CF_3$ o $-SO_2CF_3$,
 R^2 es alquilo- C_1-C_{10} , alquenilo- C_2-C_{10} , alquinilo- C_2-C_{10} o cicloalquilo- C_3-C_{10} o es alquilo- C_1-C_{10} , alquenilo- C_2-C_{10} , alquinilo- C_2-C_{10} o cicloalquilo- C_3-C_{10} mono o polisustituido de manera igual o diferente por hidroxilo, halógeno, alcoxi- C_1-C_6 , alquiltio- C_1-C_6 , amino, ciano, alquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo-NH- $(CH_2)_n-C_3-C_{10}$, cicloalquilo- C_3-C_{10} , hidroxialquilo- C_1-C_6 , alquenilo- C_2-C_6 , alquinilo- C_2-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 -alquilo- C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_6 -alquilo- C_1-C_6 , $-NHC_1-C_6$ -alquilo, $-N(C_1-C_6$ -alquil) $_2$, $-SO(C_1-C_6$ -alquilo), $-SO_2(C_1-C_6$ -alquilo), alcanóilo- C_1-C_6 , $-CONR^3R^4$, $-COR^5$, alquilo- C_1-C_6OAc , carboxi, arilo,

heteroarilo, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, fenil- $(CH_2)_n-R^5$, $-(CH_2)_nPO_3(R^5)_2$ o por el grupo $-R^6$ o $-NR^3R^4$ y el propio fenilo, cicloalquilo- C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_n$ -arilo y $-(CH_2)_n$ -heteroarilo opcionalmente puede estar mono o polisustituido de manera igual o diferente por halógeno, hidroxilo, alquilo- C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 , heteroarilo, benzoxi o por el grupo $-CF_3$ o $-OCF_3$ y el anillo del cicloalquilo- C_3-C_{10} y el alquilo- C_1-C_{10} puede estar interrumpido en el anillo opcionalmente por uno o varios átomos de nitrógeno-, oxígeno- y/o azufre y/o por uno o varios grupos $=C=O$ y/o pueden estar contenidas opcionalmente una o varias uniones dobles en el anillo, o

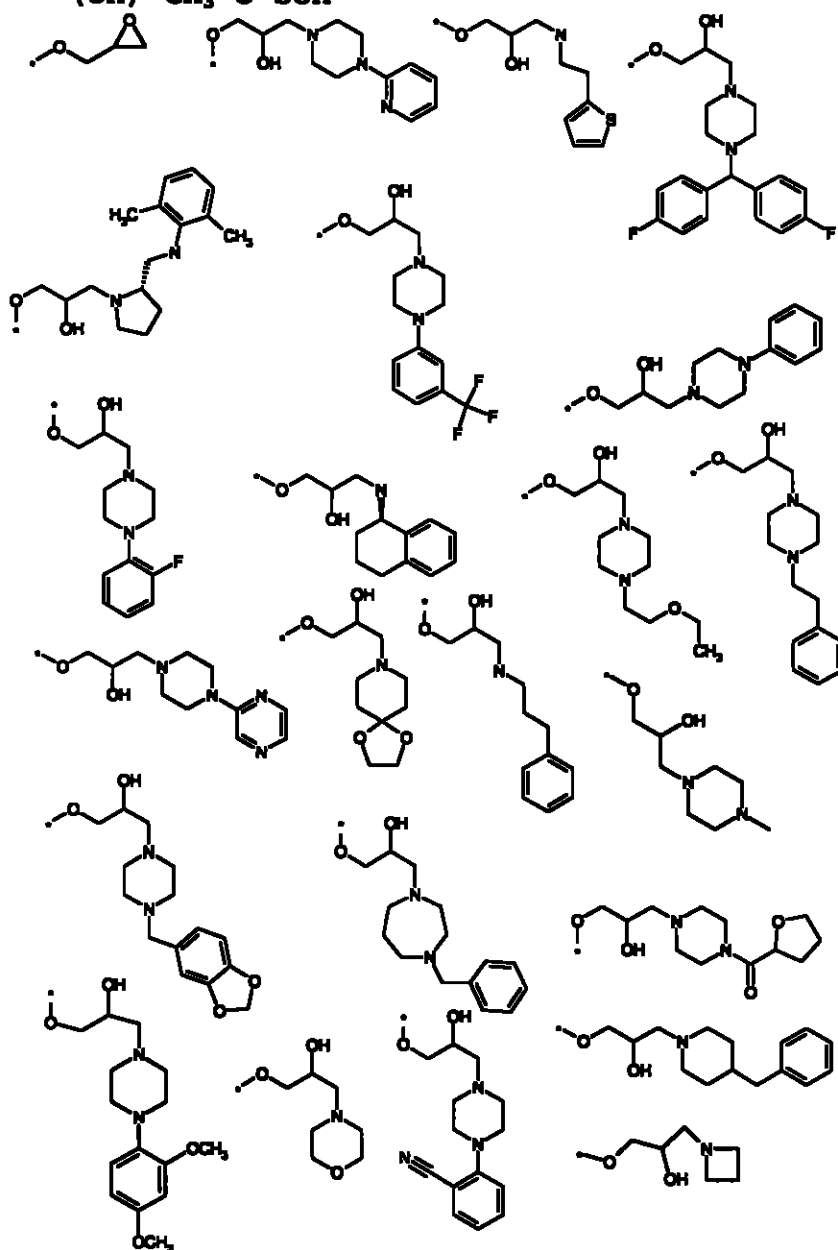
R^2 es el grupo



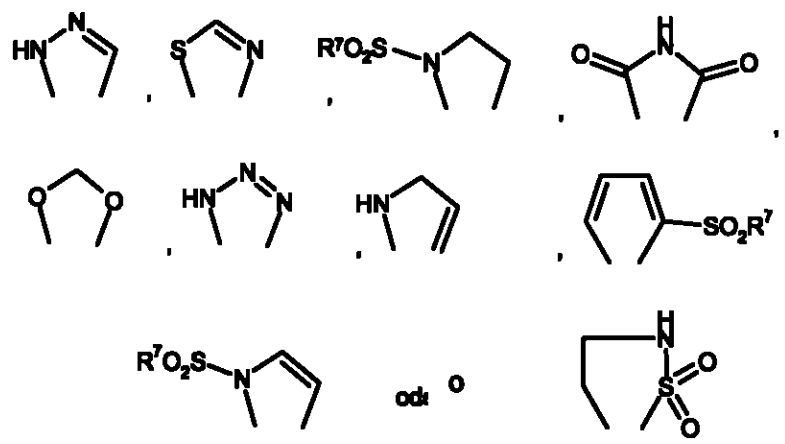
X es oxígeno o el grupo NH-, N(C_1-C_3 -alquilo) o es OC_3-C_{10} -cicloalquilo, el que puede estar mono o polisustituido de manera igual o diferente por un heteroaromático, o

X y R^2 forman juntos un anillo cicloalquilo- C_3-C_{10} , que opcionalmente puede contener uno o varios heteroátomos y puede estar mono o polisustituido opcionalmente por hidroxilo, alquilo- C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 o halógeno,

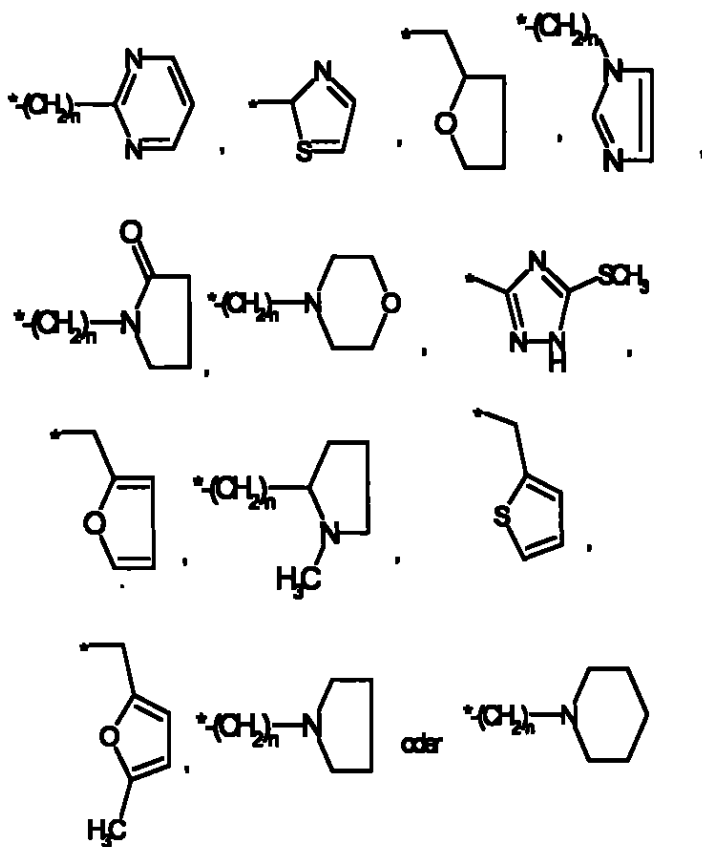
A y B son, en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, hidroxilo, alquilo- C_1-C_3 , alcoxi- C_1-C_6 o son

$$(\text{OH})-\text{CH}_3 \quad \text{O} \quad \text{вон}$$


A y B pueden formar juntos un grupo



R^3 y R^4 son, en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, fenilo, benciloxi, alquilo- C_1-C_{12} , alcoxi- C_1-C_6 , alqueniloxi- C_2-C_4 , cicloalquilo- C_3-C_6 , hidroxilo, hidroxilo- C_1-C_6 -alquilo, dihidroxilo- C_1-C_6 -alquilo, heteroarilo, heterociclo- C_3-C_{10} -alquilo, heteroaril- C_1-C_3 -alquilo, C_3-C_6 -cicloalquil- C_1-C_3 -alquilo opcionalmente sustituido por ciano, o son alquilo C_1-C_6 opcionalmente mono o polisustituido de manera igual o diferente por fenilo, piridilo, feniloxi, cicloalquilo- C_3-C_6 , alquilo- C_1-C_6 o alcoxi- C_1-C_6 , donde el propio fenilo puede estar mono o polisustituido de manera igual o diferente por halógeno, trifluorometilo, alquilo- C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 o por el grupo $-SO_2NR^3R^4$, o son el grupo $-(CH_2)_nNR^3R^4$, $-CNHNH_2$ o $-NR^3R^4$ o son



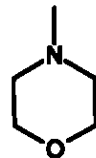
que opcionalmente pueden estar sustituidos por alquilo- C_1-C_6 ,

R^5 es hidroxilo, fenilo, alquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_6 , benzoxi, alquiltio- C_1-C_6 o alcoxi- C_1-C_6 ,

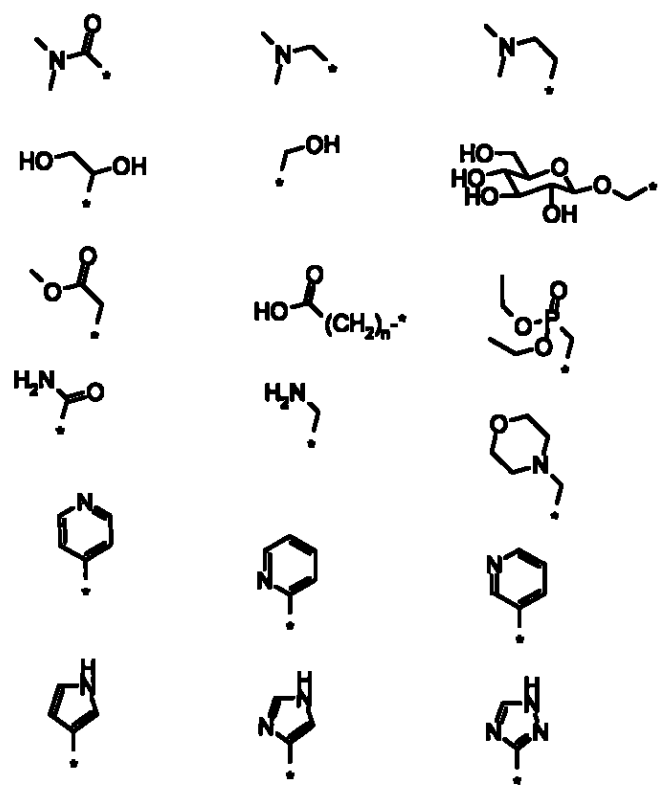
R^6 es el grupo



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



R^8 , R^9 y R^{10} son, en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, hidroxilo, alquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_6 o son el grupo



y

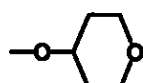
n es 0 - 6 y sus isómeros, enantiómeros, diasterómeros y sales.

Han demostrado ser particularmente efectivos aquellos compuestos de la fórmula general I donde

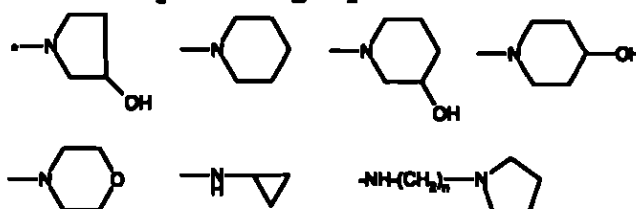
R¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₃-alquilo o es el grupo - (CH₂)_nR⁵,

R² es -CH(CH₃)-(CH₂)_n-R⁵, -CH-(CH₂OH)₂, -(CH₂)_nR⁷, -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-R⁵, -CH(C₂H₅)-(CH₂)_n-R⁵, -CH₂-CN, -CH(CH₃)COCH₃, -CH(CH₃)-C(OH)(CH₃)₂, -CH(CH(OH)CH₃)OCH₃, -CH(C₂H₅)CO-R⁵, alquinilo-C₂-C₄, -(CH₂)_n-COR⁵, -(CH₂)_n-CO-C₁-C₆-alquilo, -(CH₂)_n-C(OH)(CH₃)-fenilo, -CH(CH₃)-C(CH₃)-R⁵, -CH(CH₃)-C(CH₃)(C₂H₅)-R⁵, -CH(OCH₃)-CH₂-R⁵, -CH₂-CH(OH)-R⁵, -CH(OCH₃)-CHR⁵-CH₃, -CH(CH₃)-CH(OH)-CH₂-CH=CH₂, -CH(C₂H₅)-CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃, -CH(CH₃)-CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃, -CH(CH₃)-CH(OH)-CH(CH₃)₂, (CH₂OAC)₂, -(CH₂)_n-R⁶,

$(CH_2)_n - (CF_2)_n - CF_3$, $-CH(CH_2)_n - R^5$, $-CH(CH_3) - CO - NH_2$, $-CH(CH_2OH) - fenilo$, $-CH(CH_2OH) - CH(OH) - (CH_2)_n R^5$, $-CH(CH_2OH) - CH(OH) - fenilo$, $-CH(CH_2OH) - C_2H_4 - R^5$, $-(CH_2)_n - C=C - C(CH_3)=CH - COR^5$, $-CH(Ph) - (CH_2)_n - R^5$, $-(CH_2)_n - COR^5$, $-(CH_2)_n PO_3(R^5)_2$, $-(CH_2)_n - COR^5$, $-CH((CH_2)_n OR^5) CO - R^5$, $-(CH_2)_n CONHCH((CH_2)_n R^5)_2$, $-(CH_2)_n NH - COR^5$, $-CH(CH_2)_n R^5 - (CH_2)_n C_3 - C_{10} - cicloalquilo$, $-(CH_2)_n - C_3 - C_{10} - ciclo - alquilo$, $cicloalquilo - C_3 - C_{10}$, o $alquilo - C_1 - C_6$, $cicloalquilo - C_3 - C_{10}$, $-(CH_2)_n - O - (CH_2)_n - R^5$, $-(CH_2)_n - NR^3 R^4$, $-CH(C_3H_7) - (CH_2)_n - OC(O) - (CH_2)_n - CH_3$, $-(CH_2)_n - R^5$, $-C(CH_3)_2 - (CH_2)_n - R^5$, $-C(CH_2)_n(CH_3) - (CH_2)_n R^5$, $-C(CH_2)_n - (CH_2)_n R^5$, $-CH(t-butyl) - (CH_2)_n - R^5$, $-CCH_3(C_3H_7) - (CH_2)_n R^5$, $-CH(C_3H_7) - (CH_2)_n - R^5$, $-CH(C_3H_7) - COR^5$, $-CH(C_3H_7) - (CH_2)_n - OC(O) - NH - Ph$, $-CH((CH_2)_n(C_3H_7)) - (CH_2)_n R^5$, $-CH(C_3H_7) - (CH_2)_n - OC(O) - NH - Ph(OR^5)_3$, $-NR^3 R^4$, $-NH - (CH_2)_n - NR^3 R^4$, $R^5 - (CH_2)_n - C^*H - CH(R^5) - (CH_2)_n - R^5$, $-(CH_2)_n - CO - NH - (CH_2)_n - CO - R^5$, $-OC(O)NH - C_1 - C_6 - alquilo$ o $-(CH_2)_n - CO - NH - (CH_2)_n - CH - ((CH_2)_n R^5)_2$,
 opcionalmente mono o polisustituidos de manera igual



o diferente por hidroxilo, $alquilo - C_1 - C_6$ o el grupo $-COONH(CH_2)_n CH_3$ o $-NR^3 R^4$ o es $cicloalquilo - C_3 - C_{10}$, que está sustituido por el grupo



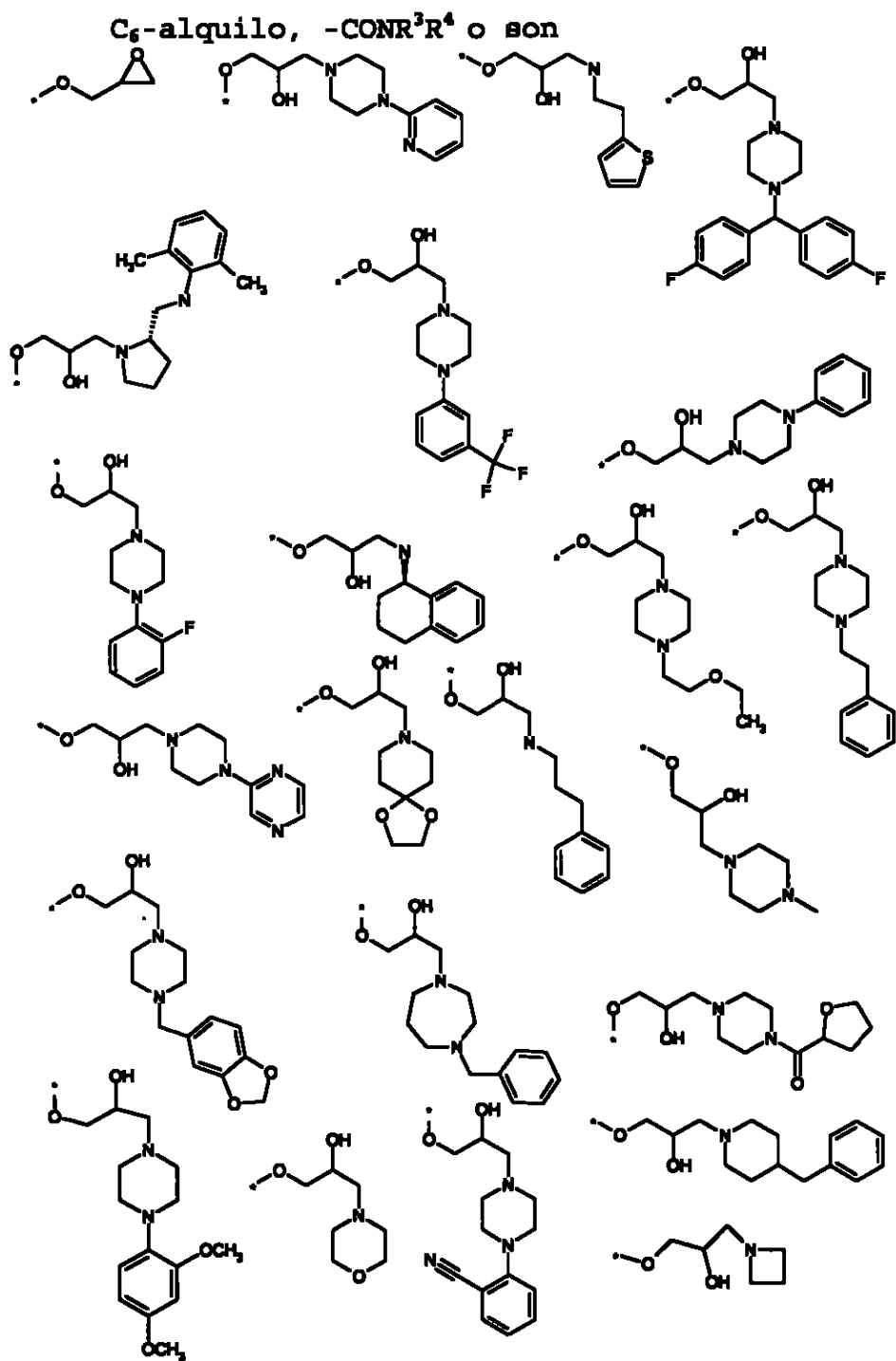
o es el grupo


$$\begin{array}{c} R^8 \\ | \\ \cdot - C - C - R^9 \\ | \quad | \\ H \quad N - R^8 \end{array} \quad O \quad \begin{array}{c} R^8 \\ | \\ \cdot - C - C - R^9 \\ | \quad | \\ H \quad N = O - R^{10} \end{array}$$

○

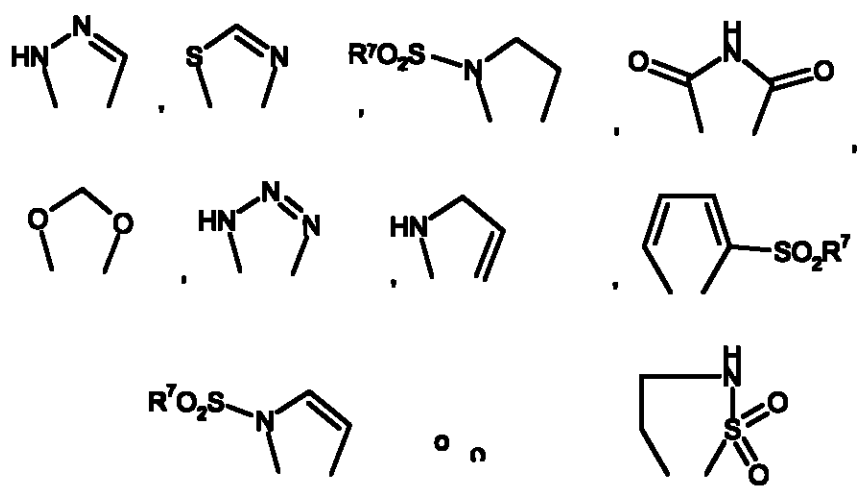
CN1CCOCC1 . CC1CCC(O)C1

A y B son, en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, hidroxilo, alquilo- C_1-C_3 , alcoxi- C_1-C_6 o son el grupo $-S-CH_3$, $-SO_2-C_2H_4-OH$, $-CO-CH_3$, $-S-CHF_2$, $-S-(CH_2)_nCH(OH)CH_2N-R^3R^4$, $-CH_2PO(OC_2H_5)_2$, $-S-CF_3$, $-SO-CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2-(CH_2)_n-n-R^3R^4$, $-SO_2-NR^3R^4$, $-SO_2R^7$, $-CH(OH)-CH_3$, $-COOH$, $-CH((CH_2)_nR^5)_2$, $-(CH_2)_nR^5$, $-COO-C_1-$



o

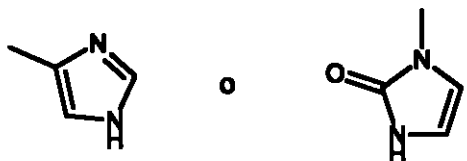
A y B pueden formar juntos un grupo



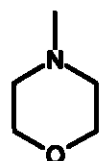
R^3 y R^4 son, en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, fenilo, benciloxi, alquilo- C_1-C_{12} , alcoxi- C_1-C_6 , alqueniloxi- C_2-C_4 , cicloalquilo- C_3-C_6 , hidroxilo, hidroxilo- C_1-C_6 -alquilo, dihidroxilo- C_1-C_6 -alquilo, heteroarilo, heterociclo- C_3-C_{10} -alquilo, heteroaril- C_1-C_3 -alquilo, C_3-C_6 -cicloalquil- C_1-C_3 -alquilo opcionalmente sustituido por ciano, o son Alquilo- C_1-C_6 opcionalmente mono o polisustituido de manera igual o diferente por fenilo, piridilo, feniloxi, cicloalquilo- C_3-C_6 , alquilo- C_1-C_6 o alcoxi- C_1-C_6 , donde el propio fenilo puede estar mono o polisustituido de manera igual o diferente por halógeno, trifluorometilo, alquilo- C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 o por el grupo $-SO_2NR^3R^4$, o es el grupo $-(CH_2)_nNR^3R^4$, $-CNH_2$ o $-NR^3R^4$ o es los que opcionalmente pueden estar sustituidos por alquilo- C_1-C_6

R^5 es hidroxilo, fenilo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , benzoxi, alquiltio C_1-C_6 o alcoxi- C_1-C_6 ,

R^6 es el grupo



R^7 es halógeno, hidroxilo, fenilo, alquilo- C_1-C_6 , $-(CH_2)_nOH$, $-NR^3R^4$ o el grupo



R^8 , R^9 y R^{10} son hidrógeno, hidroxilo, alquilo- C_1-C_6 o son el grupo $-(CH_2)_n-COOH$, y n es 0 - 6 y sus isómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales.

Los compuestos de la invención inhiben sustancialmente las quinasas dependientes de ciclina, en lo cual se basa su efecto, p.ej., contra cánceres, como tumores sólidos y leucemia, enfermedades autoinmunes, como psoriasis, alopecia y esclerosis múltiple, alopecia inducida por quimioterapéuticos y mucositis; enfermedades cardiovasculares, como estenosis, aterosclerosis y restenosis, enfermedades infecciosas, como las provocadas por parásitos unicelulares como tripanosoma, toxoplasma o plasmodio o por hongos, enfermedades nefrológicas, como glomerulonefritis, enfermedades neurodegenerativas crónicas como enfermedad de Huntington, esclerosis amiotrófica lateral, enfermedad de Parkinson, demencia por SIDA y mal de Alzheimer, enfermedades neurodegenerativas agudas como isquemias cerebrales y traumas neurológicos, infecciones virales como p.ej. infecciones por citomegalovirus, herpes, hepatitis B o C, y enfermedades provocadas por HIV

El ciclo de división celular eucariótico atraviesa una sucesión coordinada y regulada de eventos y asegura así la duplicación del genoma y su distribución en las células-hijas. El ciclo celular se divide en cuatro fases sucesivas: la fase G1 representa el tiempo anterior a la replicación de ADN, en la cual la célula crece y es receptiva de estímulos externos. En la fase S la célula replica su ADN, y en la fase G2 se prepara para su entrada en la mitosis. En la mitosis (fase M) se separa el ADN replicado y se cumple la división de la célula.

Las quinasas dependientes de ciclina (CDKs), una familia de quinasas de serin/treonina, cuyos miembros requieren la unión de una ciclina (Cyc) como subunidad regulatoria para su activación, obligan a la célula a cumplir el ciclo celular. En las diferentes fases del ciclo celular están activos diferentes pares de CDK/Cyc. Son pares de CDK/Cys importantes para las funciones fundamentales del ciclo celular, p.ej. CDK4(6)CycD, CDK2/CycE, CDK2/CycA, CDK1/CycA y CDK1/CyCB. Algunos de los miembros de la familia de enzimas CDK tienen una función regulatoria pues influyen la actividad de las mencionadas CDK en el ciclo celular, mientras que a otros miembros de la familia de enzimas CDK aún no se ha podido asignar una función determinada. Una de estas, la CDK5, se caracteriza porque posee una subunidad regulatoria (p35) atípica, diferente de la de las ciclinas y porque su actividad es mayor en el cerebro.

La entrada en el ciclo celular y el paso por los "puntos de restricción", que marcan la independencia de

una célula de otras señales de crecimiento, para la conclusión de la división celular iniciada, son controlados por la actividad de los complejos CDK4(6)/CycD y CDK2/CycE. El sustrato sustancial de estos complejos CDK es la proteína de retinoblastoma (Rb), el producto del gen supresor de tumor de retinoblastoma. Rb es una proteína co-represora de la transcripción. Entre otros mecanismos aún no comprendidos en gran parte, el Rb une y desactiva factores de transcripción del tipo E2F, y forma complejos represores de transcripción con histona-desacetilasas (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). Gracias a la fosforilación del Rb por medio de las CDKs se liberan factores de transcripción E2F unidos y se produce la actividad transcripcional de genes, cuyo producto es necesario para la síntesis de ADN y la progresión a través de la fase S. Además, la fosforilación del Rb provoca la disolución de los complejos Rb-HDAC, con lo cual se activan otros genes. La fosforilación de Rb por las CDK's debe equipararse con el paso por los "puntos de restricción". Para el progreso a través de la fase S y su conclusión es necesaria la actividad de los complejos CDK2/CycE y CDK2/CycA; p.ej. la actividad de los factores de transcripción del tipo E2F es desactivada por medio de la fosforilación por CDK2/CycA, tan pronto como las células han ingresado en la fase S. Después de completar la replicación de los ADN, la CDK1 del complejo que se forma con CycA o CycB dirige la

entrada y el paso a través de las fases G2 y M (Fig. 1).

En consonancia con la extraordinaria significación del ciclo de la división celular, el progreso a través del ciclo está estrictamente regulado y controlado. Las enzimas necesarias para el progreso a través del ciclo deben ser activadas y desactivadas en el momento adecuado, tan pronto como han atravesado la fase correspondiente. Los correspondientes punto de controle ("Check-points") detienen la progresión del ciclo celular si se detectan daños en el ADN o en la replicación de ADN o si la formación de la estructura en espiral aún no está terminada.

La actividad de las CDKs es regulada directamente por medio de diferentes mecanismos, tales como síntesis y degradación de las ciclinas, complejización de las CDK con las respectivas ciclinas, fosforilación y defosforilación de residuos de treonina y tirosina, y la fijación de proteínas inhibitorias naturales. Mientras que la cantidad de proteína de las CDK de una célula proliferante es relativamente constante, la cantidad de las diferentes ciclinas oscila a medida que se cumple el ciclo. Así, p.ej., la expresión de CycD es estimulada por factores de crecimiento durante la fase temprana G1 y la expresión de CycE es inducida por activación de los factores de transcripción del tipo E2F después de transponer el "punto de restricción". Las propias ciclinas son descompuestas por proteólisis intermediada por ubiquitina. La actividad de las CDK es regulada por fosforilaciones activadoras y desactivadoras, p.ej., las quinasas activa-

doras de CDK (CAK) fosforilan Thr160/161 de la CDK1 y en cambio, la familia de las quinasas Wee1/Myt1 desactivan CDK1 por fosforilación de Thr14 y Tyr15. Estas fosforilaciones desactivadoras pueden dejarse sin efecto nuevamente por medio de fosfatasas cdc25. La regulación de la actividad de los complejos CDK/Cyc por medio de dos familias de proteínas inhibitorias naturales de CDK (CKIs), los productos de proteína de la familia de genes p21 (p21, p27, p57) y de la familia de genes p16 (p15, p16, p18, p19), es muy importante. Los miembros de la familia p21 se fijan en complejos de ciclina de CDKs 1,2,4,6, pero sólo inhiben los complejos que contienen CDK1 o CDK2. Los miembros de la familia p16 son inhibidores específicos de los complejos CDK4- y CDK6-.

Por encima de esta compleja regulación directa de la actividad de las CDK se encuentra el plano de la regulación del punto de control. Los puntos de control permiten que las células cumplan una sucesión ordenada de las diferentes fases durante el ciclo celular. Los puntos de control más importantes se encuentran en la transición de G1 a S y de G2 a M. El punto de control G1 asegura que la célula no inicie una síntesis de ADN si no está debidamente alimentada, que este correctamente integrada con otras células o con el sustrato y que su ADN está intacto. El punto de control G2/M asegura la replicación completa del ADN y la estructuración de la espiral mitótica antes que la célula acceda a la mitosis. El punto de control G1 es activado por el producto genético del gen supresor de tumor p53. Después de la detección de modifica-

ciones en el metabolismo o de la integridad genómica de la célula, se activa p53 y puede iniciar una detención del progreso del ciclo celular o la apoptosis. En esto, la activación transcripcional de la expresión de la proteína inhibidora de CDK p21, por medio de p53 desempeña un papel decisivo. Una segunda rama del punto de control G1 comprende la activación de las quinasas ATM y Chk1 como consecuencia de daños de ADN por luz-UV o radiación ionizante y finalmente la fosforilación y la subsiguiente degradación proteolítica de la fosfatasa cdc25A (Mailand et al. (2000). Rapid destruction of human cdc25A in response to DnA damage. *Science* 288, 1425-1429). Esto provoca una detención del ciclo celular, ya que no se retira la fosforilación inhibidora de las CDK. Después de la activación del punto de control G2/M por daño del ADN, ambos mecanismos participan de manera similar en detener la progresión del ciclo celular.

La pérdida de la regulación del ciclo celular y la pérdida de la función de los puntos de control son características de las células tumorales. La trayectoria de señales de CDK-Rb sufre mutaciones en más del 90% de las células tumorales humanas. Estas mutaciones, que finalmente conducen a la fosforilación desactivadora de Rb incluyen la sobreexpresión de las ciclinas D- y E- por amplificación genética o translocación de cromosomas, mutaciones o deleciones de inhibidores de CDK del tipo p16 desactivadoras y aumento (p27) o reducción (CycD) del desdoblamiento de proteína. El segundo grupo de genes que se encuentran en células tumorales afectadas por mutacio-

nes codifica para componentes de los puntos de control. Así p.ej., p53, que es esencial para la regulación del punto de control G1 y G2/M, es el gen mutante que aparece con mayor frecuencia en los tumores humanos (aprox. 50%). En las células tumorales que expresan p53 sin mutación, es desactivado frecuentemente a raíz de una degradación de proteína fuertemente aumentada. Los genes de otras proteínas necesarias para el funcionamiento de los puntos de control son afectadas por mutaciones de, manera similar, p.ej. fosfatasas ATM (mutaciones desactivadoras) o fosfatasas cdc25 (sobreexpresión).

Datos experimentales convincentes indican que los complejos CDK2/Cyc asumen una importancia decisiva durante la progresión del ciclo celular: (1) Tanto las formas negativas dominantes de las CDK2, como la represión transcripcional de la expresión de CDK2 por oligonucleótidos antisentido provoca una detención de la progresión del ciclo celular. (2) La desactivación del gen CycA en ratones es letal. (3) Los trastornos en el funcionamiento del complejo CDK2/CycA en las células por medio de péptidos permeables de las células produce la apoptosis selectiva de células tumorales (Chen Y.N.P. et al. (1999). Selective killing of transformed cells by cyclina/cyclin-dependent kinase 2 antagonists. *Proc. natl. Acad. Sci. USA* 96, 4325-4329).

Las modificaciones de la regulación del ciclo celular no solamente desempeñan un papel en las enfermedades cancerígenas. El ciclo celular es activado por una serie de virus, tanto transformadores como no-transformadores,

a fin de permitir la multiplicación de los virus en la célula huésped. La entrada errónea de células normalmente post-mitóticas en el ciclo celular se relaciona con diferentes enfermedades neurodegenerativas.

Los mecanismos de la regulación del ciclo celular, su modificación en enfermedades y una multiplicidad de enfoques referentes al desarrollo de inhibidores de la progresión del ciclo celular y especialmente de las CDK ya han sido descriptos detalladamente en varias publicaciones. (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-dependen kinases. *Pharmacol. Ther.* 82, 279-284; Senderowicz A.M. & Sausville E.A. (2000). Preclinical and clinical development of cyclin-dependen kinase modulators. *J.natl.Cancer Inst.* 92, 376-387).

Para usar los compuestos de la invención como medicamentos se los convierte en un preparado farmacéutico que, además del principio activo para aplicación enteral o parenteral, también contiene vehículos farmacéuticos inertes apropiados, orgánicos o inorgánicos, como p.ej., agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato

de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, etc. Los preparados farmacéuticos pueden obtenerse en forma sólida, p.ej., en forma de comprimidos, grageas, supositorios, cápsulas, o en forma líquida como, p.ej., soluciones, suspensiones o emulsiones. Más allá de ello, contienen opcionalmente excipientes como conservantes, estabilizadores, humectantes o emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica o buffer.

Estos preparados farmacéuticos también son objeto de la presente invención.

Para la aplicación parenteral son apropiadas, especialmente, las soluciones o suspensiones inyectables, sobre todo las soluciones acuosas de los compuestos activos en aceite de ricino polihidroxietoxilado.

Como vehículos se pueden usar también excipientes tensioactivos como sales de ácidos biliares o fosfolípidos animales o vegetales, pero también mezclas de ellos, así como liposomas o sus componentes.

Para la aplicación oral son apropiados sobre todo los comprimidos, las grageas o las cápsulas con talco y/o vehículos o aglutinantes de hidrocarburos como, p.ej. lactosa, almidón de maíz o de papa. Pueden usarse también en forma líquida, p.ej., como jarabe, al que se agrega opcionalmente un edulcorante.

La aplicación enteral, parenteral u oral son igualmente objeto de la presente invención.

La dosis de los principios activos puede variar según la vía de administración, la edad y el peso de los pacientes, el tipo y la gravedad de la enfermedad a tra-

tar y factores similares. La dosis diaria es de 0,5-1000 mg, preferentemente de 50-200 mg, pudiendo administrarse la dosis una vez como dosis única o dividida en dos o más dosis diarias.

También es objeto de la presente invención el uso de los compuestos de la fórmula general I, para preparar un medicamento para el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, alopecia inducida por quimioterapéuticos y mucositis, enfermedades infecciosas, enfermedades nefrológicas, enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas e infecciones virales, donde se entiende por cáncer, tumores sólidos y leucemia, por enfermedades autoinmunes, psoriasis, alopecia y esclerosis múltiple, por enfermedades cardiovasculares, estenosis, arterioesclerosis y restenosis, por enfermedades infecciosas, las enfermedades producidas por parásitos unicelulares, por enfermedades nefrológicas, glomerulonefritis, por enfermedades neurodegenerativas crónicas, la enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, mal de Parkinson, demencia por SIDA y enfermedad de Alzheimer, por enfermedades neurodegenerativas agudas, isquemias cerebrales y neurotraumatismos, y por infecciones virales, infecciones con citomegalus, herpes, hepatitis B o C, y enfermedades HIV.

También son objeto de la presente invención, medicamentos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas más arriba, que contengan por lo menos un compuesto de la fórmula general I y medicamentos con sustancias de formulación y vehículos apropiados.

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general I son, entre otros, excelentes inhibidores de las quinasas dependientes de ciclina, como CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9, y de la quinasa de síntesis de glicógeno (GSK-3 β).

Si la preparación de los compuestos de partida no se ha descrito, son conocidos o análogos de compuestos conocidos o pueden obtenerse por métodos descritos en la presente. También es posible llevar a cabo todas las conversiones que se describen en la presente en reactores paralelos o por medio de técnicas de trabajo combinatorias.

Las mezclas de isómeros pueden ser separadas según métodos habituales, como p.ej. cristalización, cromatografía o formación de sal para dar los enantiómeros o isómeros E/Z.

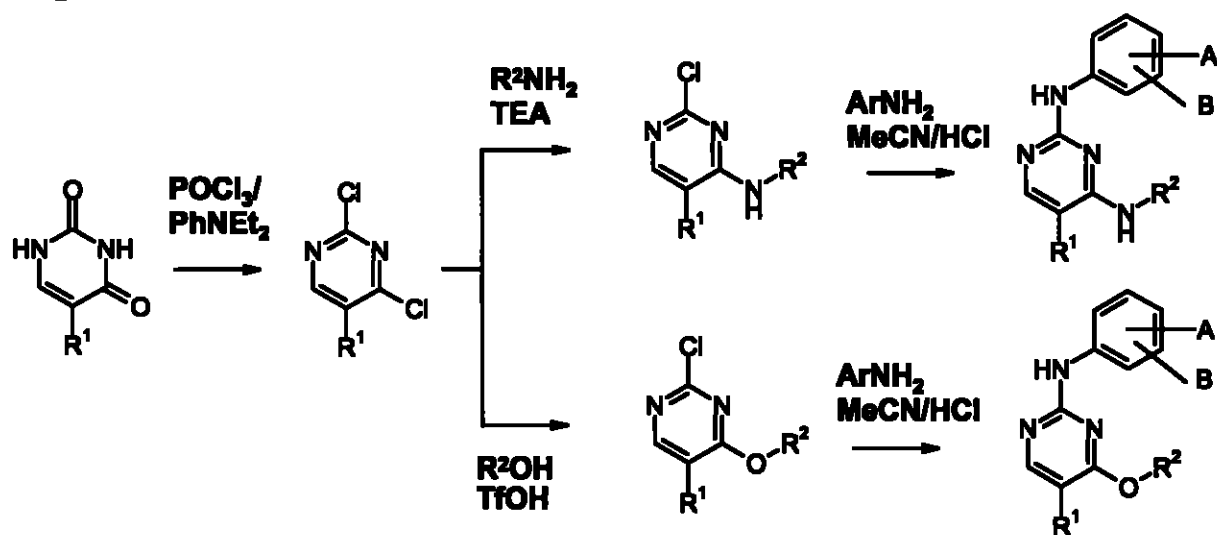
La preparación de las sales se lleva a cabo de manera habitual, mezclando una solución del compuesto de la fórmula I con la cantidad equivalente o un excedente de una base o un ácido, que opcionalmente puede estar en solución, y separando el precipitado o elaborando la solución de manera habitual.

Preparación de los compuestos de la invención

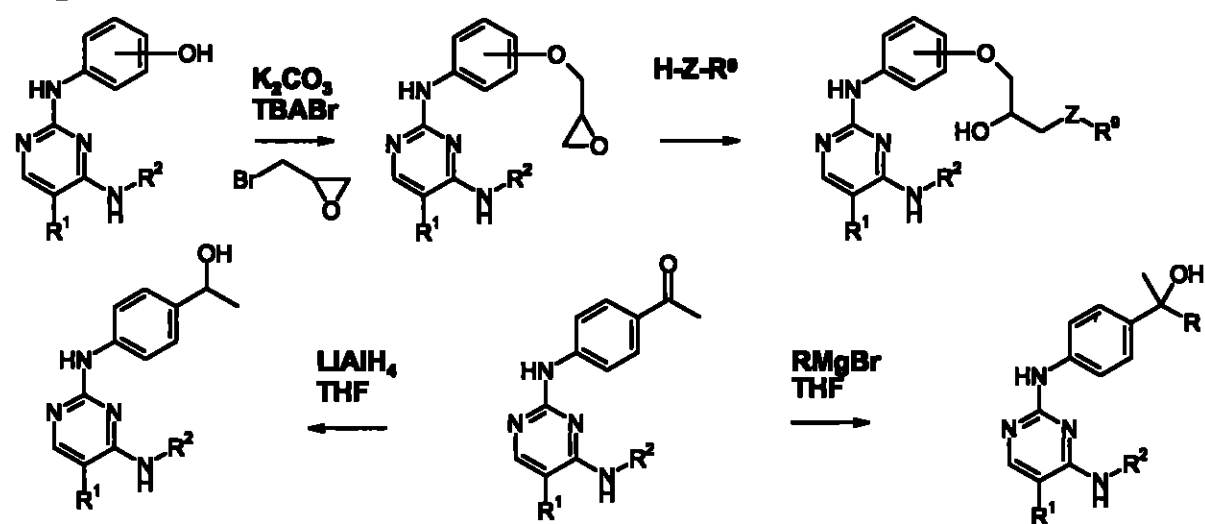
Los siguientes ejemplos describen la preparación de los compuestos de la invención sin limitar el alcance de los compuestos reivindicados a estos ejemplos.

Los compuestos de la invención de la fórmula general I pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas generales de procedimiento:

Esquema 1

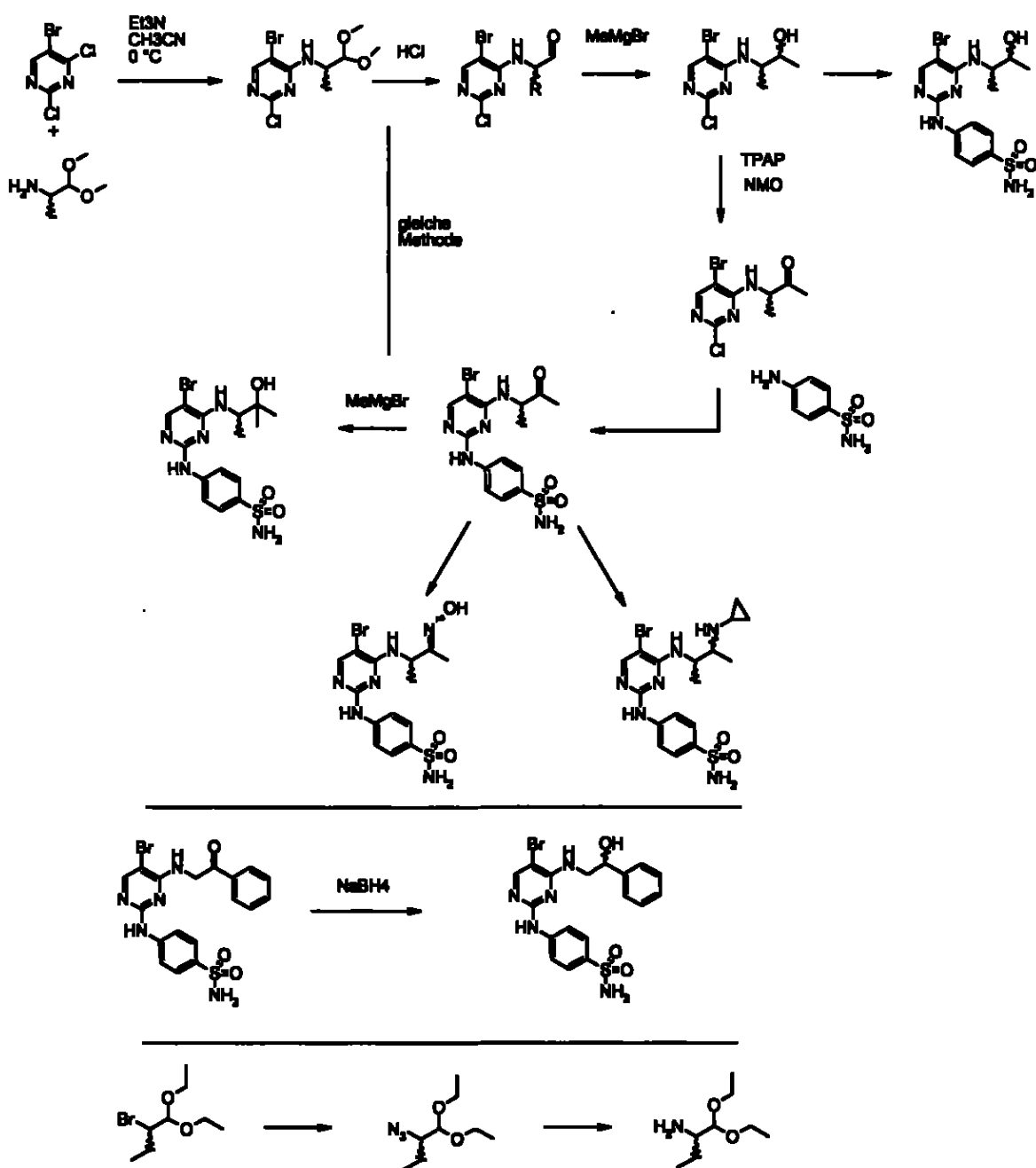


Esquema 2



$\text{Z} = \text{O} \text{ or } \text{NH}$

Esquema 3

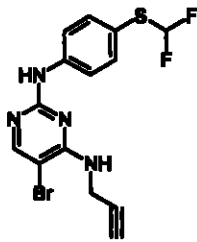


Ejemplo 1

Preparación de 5-bromo-N²-(4-difluorometiltiofenil)-N⁴-2-propinil-2,4-pirimidindiamina (según el esquema de procedimiento 1) (compuesto 23)

Se mezclan 245 mg (1 mmol) de 2-cloro-4,2-propinilaminopirimidina en 2 ml de de acetonitrilo y se agrega una suspensión de clorhidrato de 4-(difluorometiltio)-anilina [preparada a partir de 352 mg (2 mmol) de 4-(difluorometiltio)-anilina, 1 ml de de ace-

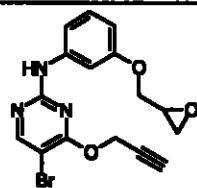
tonitrilo y 0,5 ml de HCl acuoso (4 M en dioxano)] a temperatura ambiente. Luego se calienta la mezcla de reacción durante la noche bajo atmósfera de N₂ a reflujo. Tras enfriar, la mezcla se filtra, la fase sólida restante se lava con H₂O y se seca. Se espera un rendimiento de 328 mg (85 %) del producto.

	6H	8,25 (s, 1H)	Rendimiento: 85 % Punto de fusión: >235° C
	2CH	7,86 (d, 2H)	
		7,51 (d, 2H)	
		7,38	
		(t, 56,8Hz, 1H)	
	4CH	4,18 (m, 2H)	
	NH	3,16 (sb, 1H)	
		10,24 (sb, 1H)	
		8,17 (sb, 1H)	

Ejemplo 2

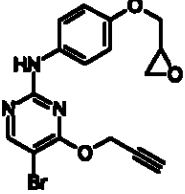
Preparación de 5-bromo-N-(3-(oxiranilmetoxi)fenil)-2-(2-propiniloxi)-2-pirimidinamina (compuesto 51) y según el esquema de procedimiento 2.

Se disuelven 1,55 g (4,9 mmol) del compuesto 20 en 5,5 ml de epibromhidrina, y se agregan 1,38 g de K₂CO₃ y 65 mg de bromuro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se agita bajo atmósfera de nitrógeno a 100° C durante 1 hora. Tras agregar acetato de etilo, se recoge el precipitado resultante y se recristaliza a partir de etanol. El rendimiento del producto es de 1,15 g (62 %) como polvo blanco.

	6H	8,45 (s, 1H)	Rendimiento: 62 %
	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) 5,13 (d,2H) 3,67 (t,1H) 9,84 (sb,1H)	Punto de fusión: 173° C
		4CH		
		NH		

La sustancia 40 se prepara de manera análoga al ejemplo 2.

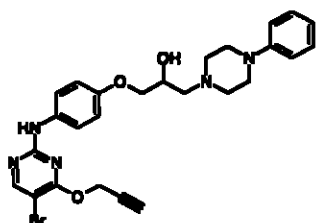
	6-H	8,36 (s,1H)	Cromatografía: H/EA 1:3 0,5 % TEA Rendimiento: 38 % Punto de fusión: 140-141° C
	2CH	7,60 (d,1H)	
		6,91 (d,1H)	
		4,28 (dd,1H)	
		3,79 (dd,1H)	
		3,31 (m,1H)	
		2,84 (dd,1H)	
		2,70 (dd,1H)	
	4CH	5,07 (d,12H)	
	NH	3,65 (t,1H)	
	OH	9,65 (sb,1H)	

Ejemplo 3

Preparación de 1-(4-((5-bromo-4-(2-propiniloxy)-pirimidin-2-il)-amino)fenoxi)-3-(4-fenilpiperazin-1-il)-2-propanol (compuesto 41).

A una solución de 19 mg (0,05 mM) de la sustancia 51 en N,N'-dimetilpropilurea (DMPU) se agregan 0,2 ml de una solución 0,5 M de 4-fenilpiperazina en DMPU. La mezcla de reacción se mantiene durante 18 horas a una temperatura de 80° C. Después de enfriar se agregan 3,5 ml de éter butilmetílico terciario y la fase orgánica se extrae 5 veces con 1,5 ml de H₂O y a continuación se evapora al

vacío. El residuo restante se cromatografía en 1,7 g (15 μ M) de Lichrosphere Si60 (gradiente: diclorometano/hexano 1:1 hasta DCM y luego diclorometano/metanol 99:1 a 93:7). Se logra un rendimiento de producto de 17 mg (64 %).



En una forma de procedimiento análoga también se preparan los siguientes compuestos:

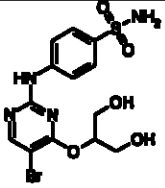
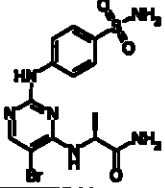
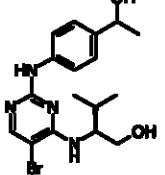
N°	Estructura	N°	Estructura	N°	Estructura
96		97		98	
99		100		101	
102		103		104	
105		106		107	
108		109		110	

N°	Estructura	N°	Estructura	N°	Estructura
111		112		113	
114		115		116	
117		118		119	

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga a los ejemplos descriptos.

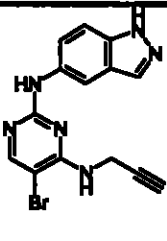
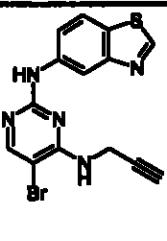
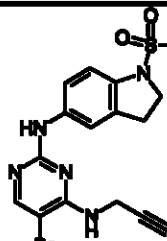
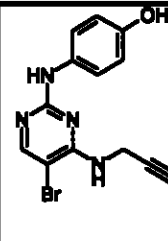
N°	Estructura	Denominación
28		5-bromo-N2-(4-(2-dietilaminoetilsulfonil)fenil)-N4-2-propinil-2,4-pirimidindiamina
30		1-(4-[5-bromo-4-(2-propinilamino)-2-pirimidinil]amino-feniltio)-3-(dietilamino)-2-propanol
32		5-bromo-N2-(3-fenilsulfonilfenil)-N4-2-propinil-2,4-pirimidindiamina
33		N-[4-[[5-bromo-4-(2-propinilamino)-2-pirimidinil]amino]-bencensulfonil]morfolina
41		1-(4-((5-bromo-4-(2-propiniloxy)-pirimidin-2-il)-amino)fenoxi)-3-(4-fenilpiperazin-1-il)-2-propanol

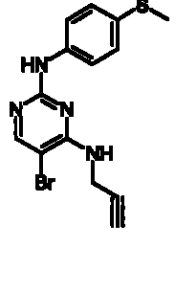
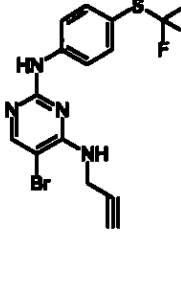
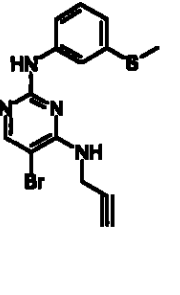
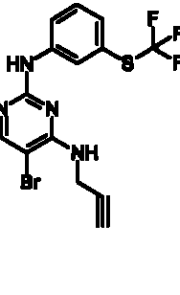
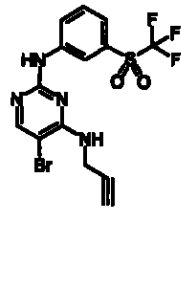
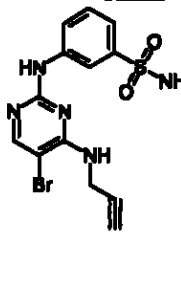
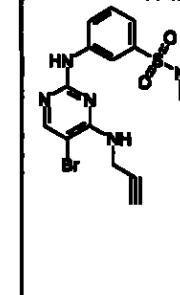
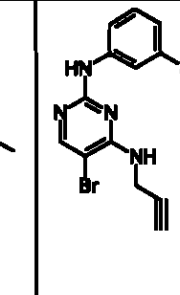
N°	Estructura	Denominación
57		N-[5-bromo-4-((2R)-1-hidroxi-4-metil-2-butilamino)-2-pirimidinil]-indazol-5-amina
58		4-[[5-fluoro-4-((2R)-1-hidroxi-3-metil-2-butilamino)-2-pirimidinil]amino]-bencensulfonamida
59		4-[[5-yodo-4-((2R)-1-hidroxi-3-metil-2-butilamino)-2-pirimidinil]amino]-bencensulfonamida
62		4-[[5-fluoro-4-(2-propinilamino)-2-pirimidinil]amino]-bencensulfonamida
65		4-[[5-etil-4-(2-propinilamino)-2-pirimidinil]amino]-bencensulfonamida
66		1-[4-[(5-yodo-4-((2R)-1-hidroxi-3-metil-2-butilamino)-2-pirimidinil)amino]fenil]-etanona
68		1-[4-[(5-etil-4-((2R)-1-hidroxi-3-metil-2-butilamino)-2-pirimidinil)amino]fenil]-etanona
73		4-[[5-bromo-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropiloxi)-2-pirimidinil]amino]-bencensulfonamida
75		4-[[5-bromo-4-(1,3-bisacetoxi-2-propiloxi)-2-pirimidinil]amino]-bencensulfonamida

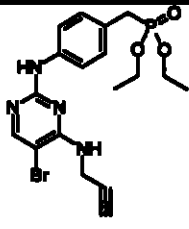
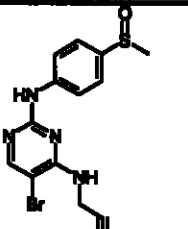
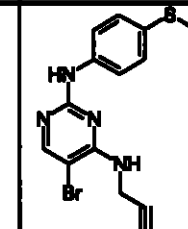
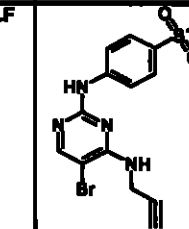
N°	Estructura	Denominación
76		4-[[5-bromo-4-(1,3-dihidroxi-2-propiloxi)-2-pirimidinil]amino]-bencensulfonamida
79		N-[(5-bromo-2-(4-sulfamoilfenil)amino-pirimidin-4-il)-L-alaninamida
83		1-[4-[(5-bromo-4-(2-propinilamino)-2-pirimidinil)amino]fenil]-etanol

Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga al método de síntesis descrito en el esquema 1 ó 2:

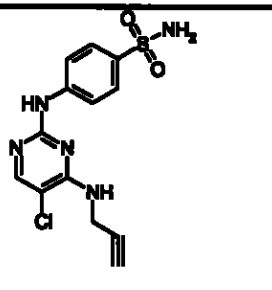
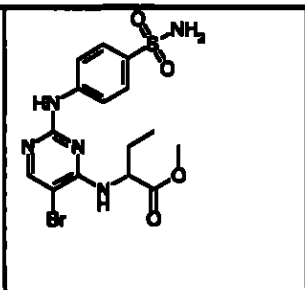
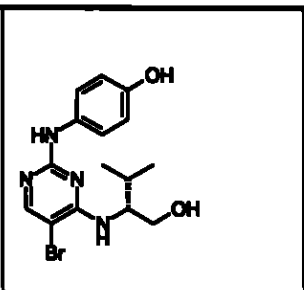
Todos los espectros NMR se miden en los solventes indicados o en DMSO.

				
N° de ej.	37	38	39	5
6-H 2CH 4CH NH	8,34 (s,1H) 12,88 (sb,1H) 8,07 (s,1H) 7,93 (s,1H) 7,41 (d,1H) 7,56 (dd,1H) 4,15 (dd,2H) 3,18 (t,1H) 9,30 (sb,1H) 7,39 (tb,1H)	8,39 (s,1H) 9,28 (s,1H) 8,79 (s,1H) 7,70 (d,1H) 8,04 (d,1H) 4,19 (d,2H) 3,22 (sb,1H) 10,43 (sb,1H)) 8,45 (sb,1H)	8,30 (s,1H) 7,74 (s,1H) 7,44 (d,1H) 7,22 (d,1H) 3,98 (t,2H) 3,13 (t,2H) 2,99 (s,3H) 4,16 (d,2H) 3,28 (sb,1H) 10,6 (1H) 8,75 (1H)	8,00 (s,1H) 7,52 (d,2H) 6,65 (d,2H) 4,09 (d,2H) 3,09 (s,1H) 9,00 (s,1H) 8,96 (s,1H) 7,31 (t,1H)
Cromato- grafía Rendi- miento	EA + 0,5 % TEA 10 %	- 36 %	MeOH cris- ta-lizado 73 %	- 20 %
P. f.	231° C	>235° C	237° C	157° C

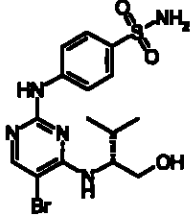
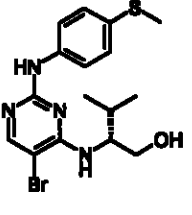
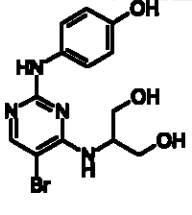
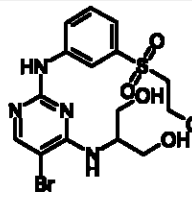
				
N° de ej.	16	24	26	35
6-H 2CH	8,80 (s, 1H)	8,30 (s, 1H)	8,18 (s, 1H)	8,14 (s, 1H) 8,28 (s, 1H)
	7,67 (d, 2H)	7,94 (d, 2H)	7,67 (s, 1H)	7,98 (d, 1H) 7,41 (t, 1H)
4CH	7,27 (d, 2H)	7,63 (d, 2H)	7,54 (d, 1H)	7,25 (d, 1H) 4,14 (dd, 2H)
NH	2,47 (s, 3H)		7,24 (t, 1H)	3,04 (sb, 1H) 9,58 (sb, 1H) 7,46 (sb, 1H)
	4,17 (dd, 2H)	4,17 (dd, 2H)	6,92 (d, 1H)	
	3,75 (t, 1H)	3,18 (t, 1H)	4,20 (dd, 2H)	
	10,55 (sb, 1H)	10,45 (sb, 1H)	3,12 (sb, 1H)	
	8,68 (sb, 1H)	8,22 (sb, 1H)	9,78 (sb, 1H)	
			7,95 (sb, 1H)	
Crom. rendi- miento	- 94 %	- 86 %	- 73 %	- 69 %
P. f.	232-234°C	160° C	194° C	143° C
				
N° de ej.	27	36	34	21

6-H	8,18	8,26 (s,1H)	8,25 (s,1H)	8,17 (s,1H)
2CH	(s,1H)	8,12 (s,1H)	8,16 (s,1H)	8,74 (s,1H)
	8,73	7,35-	7,43 (d,1H)	7,43 (d,1H)
	(s,1H)	7,55 (m,3H)	7,52 (t,1H)	7,52 (t,1H)
	7,62	8,06 (d,1H)	8,01 (d,1H)	8,08 (d,1H)
	(d,1H)		2,78 (m,2H)	3,43 (t,2H)
	7,72		1,35	3,70 (t,2H)
	(t,1H)		(mc,2H)	
4CH	8,31		1,24	4,20
	(d,1H)		(mc,2H)	(dd,2H)
NH		4,21 (d,2H)	0,80 (t,3H)	3,08
		3,09 (sb,1H)	4,21 (d,2H)	(t,1H)
OH		9,68 (sb,1H)	3,09	9,79
		7,30 (sb,2H)	(sb,1H)	(s,1H)
	4,18		10,3	7,55
	(dd,2H)		(sb,1H)	(tb,1H)
	3,06		8,13	4,90 (sb,1H)
	(t,1H)		(sb,1H)	
	10,02			
	(s,1H)			
	7,49			
	(sb,1H)			
Crom. Rendimiento	- 69 %	EtOH crist. 64 %	- 87 %	- 59 %
P. f.	144° C	219° C	220° C	192,5- 193,5° C
				
N° de ej.	31	25	23	11

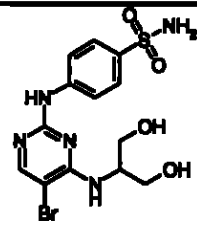
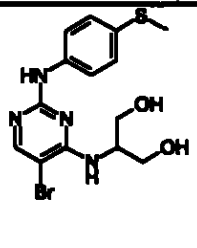
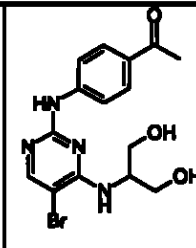
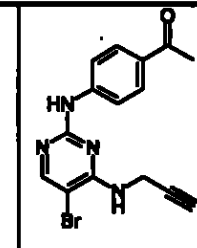
6-H 2CH	8,25 (s,1H) 7,65 (d,2H) 7,24 (d,2H) 3,19 (d,21.3Hz, 2H)	8,14 (s,1H) 8,01 (d,2H) 7,56 (d,2H) 2,70 (s,3H)	8,25 (s,1H) 7,86 (d,2H) 7,51 (d,2H) 7,38 (t,56,8Hz,1 H)	8,29 (s,1H) 7,95 (d,2H) 7,78 (d,2H)
4CH NH	3,95 (mc,4H) 1,20 (t,6H) 4,17 (sb,2H) 3,15 (sb,1H) 10,19 (sb,1H) 8,34 (sb,1H)	4,15 (dd,2H) 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)
Crom. Rendi- miento	EA H/DIPE crist. 23 %	DCM/MeOH 95:5 25 %	- 85 %	DIPE/EtOH crist. 17 %
P. f.	198° C	217-218° C	>235° C	>235° C

			
N° de ej.	44	45	4

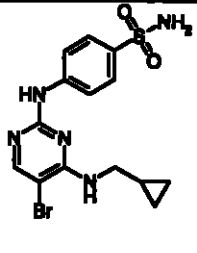
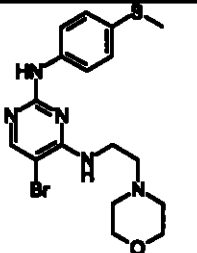
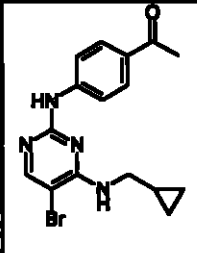
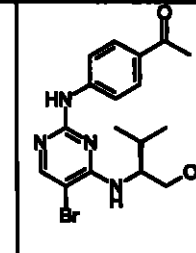
6-H	8,34 (s,1H)	8,34 (s,1H)	8,23 n(sb,1H)
2CH	7,93 (d,2H)	7,74 (mc,4H)	7,39 (d,2H)
	7,79 (d,2H)		6,79 (d,2H)
4CH	4,20 (sb,2H)	4,55 (q,1H)	3,52-3,71 (2H)
	3,31 (sb,1H)	1,98 (dq,2H)	3,97 (mc,1H)
		0,94 (t,3H)	1,96 (mc,1H)
NH		3,61 (s,3H)	0,91 (d,3H)
	11,03 (sb,1H)	10,60 (s,1H)	0,85 (d,3H)
	9,04 (sb,1H)	7,97 (d,1H)	10,35 (sb,1H)
	7,34 (sb,2H)	7,31 (db,2H)	7,76 (sb,1H)
Crom.	EtOH crist.	EtOH crist.	-
Rendi-	27 %	48 %	52 %
miento			
P. f.	252° C	235° C	242-243° C

				
N° de ej.	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)
4H		3,5-3,7 (2H)	3,50-3,65 (4H)	3,46 (t,2H) 3,70 (t,2H)
	3,66 (mc,2H)	40,1 (mc,1H)	4,12 (mc,1H)	3-56-3,66 (4H)
NH	n. obs.	1,98		4,28
OH	2,04 (mc,1H)	(mc,1H)		(mc,1H)
	0,97 (d,3H)	0,94 (d,3H)	8,98 (sb,1H)	
	0,94 (d,3H)	9,95 (sb,1H)	5,97 (db,1H)	NH y OH son muy amplios
	10,40 (sb,1H)	6,96 (sb,1H)	8,90 (sb,1H)	
	7,18 (sb,2H)	ca.4, muy amplios	4,80 (tb,2H)	
	n. obs.			
Crom. Rendi- miento	43 %	27 %	76 %	agua crist. 52 %
P. f.	252-253° C	192-193° C	257-258° C	209-210° C

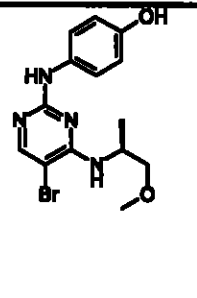
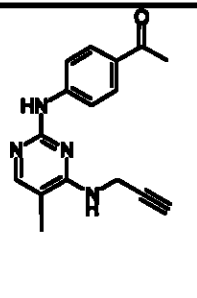
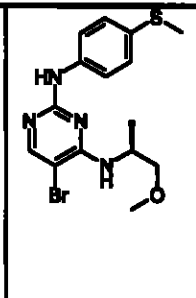
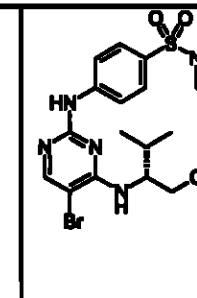
				
N° de ej.	9	14	55	50

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		3,54-3,68 (4H)	4,19 (mc,1H)	4,17 (dd,2H)
NH	3,63	4,24	3,61	3,13 (t,1H)
OH	(mc,4H) 4,24 (mc,1H) 10,59 (b,1H) 7,2 (sb) 6,1 (sb)	(mc,1H) 10,63 (sb,1H) 7,60 (sb,1H) 4,4 (b)	(mc,4H) 9,73 (s,1H) 6,20 (s,1H) 4,88 (t,2H)	9,81 (s,1H) 7,58 (t,1H)
Crom. Rendi- miento	MeOH crist. 24 %	91 %	MeOH/DIPE crist.27 %	-56 %
P. f.	247-248° C	233-234° C	228-229° C	241° C

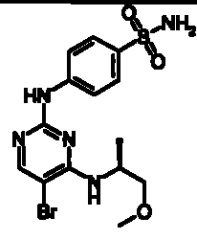
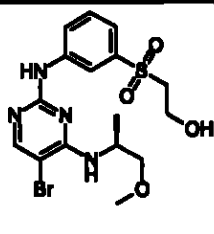
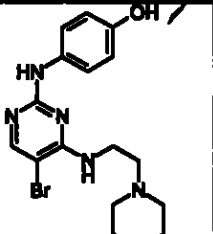
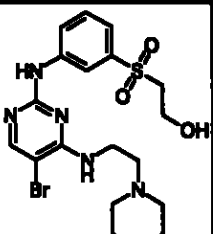
				
N° de ej.	46	13	52	53

47

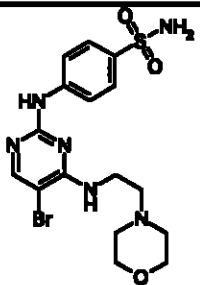
6-H	8,07s, 1H)	8,00 (s, 1H)	8,09 (s, 1H)	8,11 (s, 1H)
2H	7,91 (d, 2H)	7,68 (d, 2H)	7,88 (s, 4H)	7,86 (s, 4H)
	7,69 (d, 2H)	7,18 (d, 2H)		no obs.
4H	3,30 (t, 2H)	2,44 (s, 3H)	3,32 (t, 2H)	3,62 (mc, 2H)
	n. obs.	3,54 (q, 2H)	1,20 (mc, 1H)	4,06 (mc, 1H)
NH	(mc, 1H)	2,53 (t, 2H)	0,44 (mc, 2H)	2,02 (mc, 1H)
OH	0,45 (mc, 2H)	3,58 (t, 4H)	0,30 (mc, 2H)	0,97 (d, 3H)
	0,30 (mc, 2H)	9,20 (sb, 1H)	9,70 (s, 1H)	0,92 (d, 3H)
	9,94 (s, 1H)	6,81 (tb, 1H)	7,21 (t, 1H)	9,70 (s, 1H)
	7,21 (t, 1H)			6,24 (d, 1H)
	7,18 (s, 2H)			4,80 (sb, 1H)
Crom. rendi- miento	H/EA 1:2 20 %	- 28 %	- 53 %	H/EA 1:2 9 %
P. f.	256° C	185-186° C	183° C	170° C

				
N° de ej.	1	54	12	60

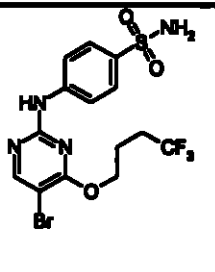
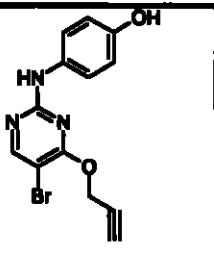
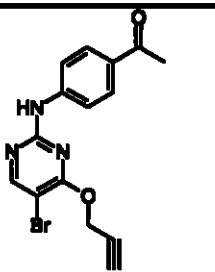
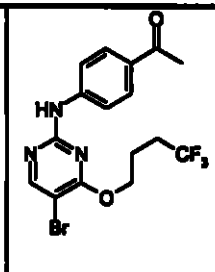
6-H 2H	7,96 (s,1H) 7,43 (d,2H) 6,67(d,2H)	8,22 (s,1H) 7,93 (d,2H) 7,85 (d,2H)	8,03 (s,1H) 7,68 (d,2H) 7,19 (d,2H) 2,43 (s,3H)	8,10 (s,1H) 7,92 (d,2H) 7,66 (d,2H) no obs. 2,74 (t,2H)
4H	1,20 (d,3H) 4,38 (mc,1H) 3,37	4,26 (d,2H) 3,12 (sb,1H)	1,20 (d,3H) 4,42 (mc,1H) 3,37	3,61 (mc,2H) 4,04 (mc,1H) 2,01 (mc,1H)
NH	(dd,1H) 3,48 (dd,1H)		(dd,1H) 3,50	0,94 (d,3H) 0,91 (d,3H)
OH	3,28 (s,3H) 8,92 (sb,1H) 8,81 (sb,1H) 6,20 (tb,1H)	9,78 (s,1H) 7,21 (t,1H)	(dd,1H) 3,34 (s,3H) 9,26 (s,1H) 6,42 (d,1H)	9,72 (s,1H) 7,65 (s,1H) 6,27 (d,1H) 4.80 (sb,1H) 4.70 (sb,1H)
Crom. Rendi- miento	EA crist. 64 %	DIPE/MeOH crist. 52 %	EA crist.. 36 %	
P. f.	165,5-166° C	210° C	91° C	150-151° C

				
N° ej.	7	17	2	18

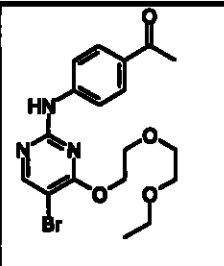
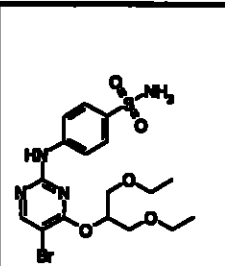
6-H	8,32	8,08 (s,1H)	7,95 (s,1H)	8,32 (s,1H)
4CH	(s,1H)	1,21 (d,3H)	3,50 (q,2H)	3,10 (m,2H)
	1,22 (d,3H)	4,53	2,50 (t,2H)	3,52 (m,4H)
	4,46 (mc,1H)	(mc,1H)	2,40 (t,4H)	3,77-3,97
	3,40	3,41 (dd,1H)	3,59 (t,4H)	(6H)
2CH	(dd,1H)	3,51 (dd,1H)		
	3,57	3,27 (s,3H)	7,45 (d,2H)	
	(dd,1H)	8,53 (s,1H)	6,66 (d,2H)	8,40 (s,1H)
	3,28 (s,3H)	7,40 (d,1H)		7,55-7,70
	7,80 (s,4H)	7,50 (t,1H)		(2H)
NH		7,86 (d,1H)		7,85 (d,1H)
		3,40 (t,2H)		3,48 (m,2H)
		3,68 (t,2H)	8,94 (sb,1H)	3,70 (m,2H)
OH		9,65	8,79 (sb,1H)	
	10,79 (sb,1 H)	(sb,1H)	6,70 (tb,1H)	11,16
	7,84 (db,1H)	6.47		(sb,1H)
		(db,1H)		10,60
	7,31 (sb,2H)	4.84		(sb,1H)
		(tb,1H)		8.20
				(sb,1H)
Crom. Rendimiento	25 %	- 10 %	- 62 %	MeOH crist. 50 %
P. f.	247° C de-sc.	201-202° C	227,5-228,5° C	245° C de-sc.

	
N° de ej.	8 (D ₂ O)

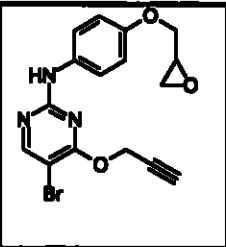
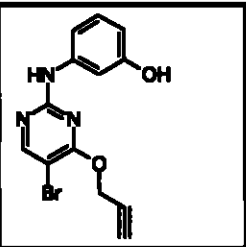
6-H	8,14 (s,1H)
4CH	3,06 (sb,2H)
	3,39 (t,4H)
	3,71 (sb,2H)
2CH	3,85 (sb,2H)
	3,94 (t,2H)
	8,00 (d,2H)
	7,72 (d,2H
NH	
OH	
Crom.R endi- miento	Crist. agua 25 %
P. f.	>275° C

				
N° de ej.	47	6	22	84

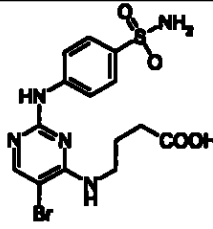
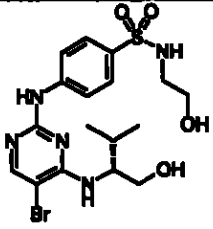
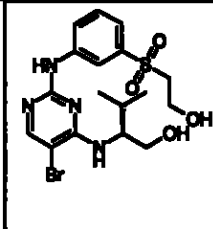
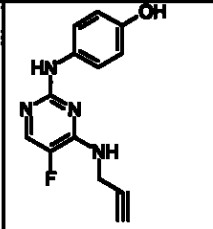
5-H	8,74 (s,1H)	8,31 (s,1H)	8,31 (s,1H)	8,47 (s,1H)
2CH	7,87 (d,2H)	7,47 (d,2H)	7,76 (d,2H)	4,48 (t,2H)
	7,74 (d,2H)	6,71 (d,2H)	7,72 (d,2H)	2,01
			2,58 (s,3H)	(mc,2H)
				2,44
4CH	4,50 (t,2H)	5,04 (d,2H)	5,05 (d,2H)	(mc,2H)
	2,03	3,59 (t,1H)	2,57 (t,1H)	
	(mc,2H)			
2NH	2,44			7,91 (d,2H)
	(mc,2H)	9,02 (sb,1H)	7,47 (sb,1H)	
		9,40 (sb,1H)		
	10,14			7,85 (d,2H)
	(s,1H)			2,50 (s)
	7,21 (s,2H)			10,19
				(s,1H)
Crom.	MeOH/DCM		-	-11 %
Rendi-	1:9	66 %	8 %	
miento	4 %			
P. f.	186-187° C	146° C	165-166° C	152° C

		
N° de ej.	86	77

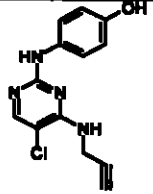
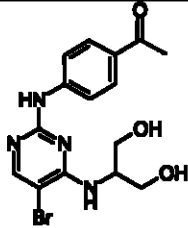
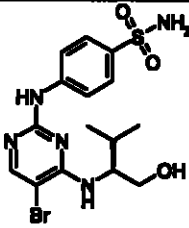
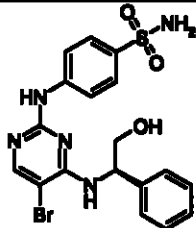
5-H	8,47 (s, 1H)	8,48 (s, 1H)
2CH	4,07 (mc, 2H)	5,52 (m, 1H) 3,68 (d, 4H)
	3,81 (mc, 2H)	3,48 (mc, 4H)
4CH	3,60 (mc, 2H)	1,09 (t, 6H) 7,84 (d, 2H)
2NH	3,48 (mc, 2H) 3,41 (t, 2H) 1,07 (t, 3H) 7,84 (d, 2H) 7,91 (d, 2H) 10,18 (s, 1H)	7,74 (d, 2H) 8,05 (vb) 3,40 (vb)
Crom.	- 2 %	- 74 %
Rendi- miento		
P. f.	85° C	132° C

		
N° de ej.	40	20

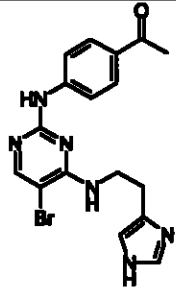
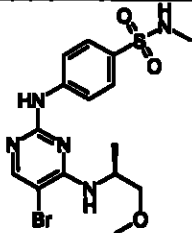
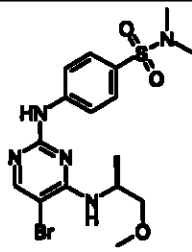
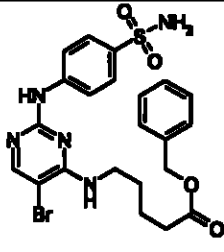
6-H	8,36 (s, 1H)	8,40 (s, 1H)
2CH	7,60 (d, 1H)	7,23 (s, 1H)
	6,91 (d, 1H)	6,42 (d, 1H)
	4,28	7,06 (t, 1H)
	(dd, 1H)	7,18 (d, 1H)
	3,79	
	(dd, 1H)	
	3,31 (m, 1H)	
	2,84	
	(dd, 1H)	
4CH	2,70	5,12 (d, 2H)
NH	(dd, 1H)	3,60 (sb, 1H)
OH		9,60 (sb, 1H)
		9,21 (sb, 1H)
	5,07	
	(d, 12H)	
	3,65 (t, 1H)	
	9,65	
	(sb, 1H)	
Crom.	H/EA 1:3	DIPE crist.
Rendi-	0,5 %TEA	35 %
miento	38 %	
P. f.	140-141° C	174° C

				
N° de ej.	49	48	29	42

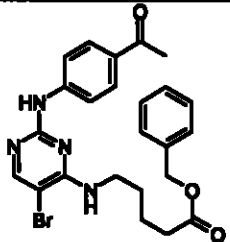
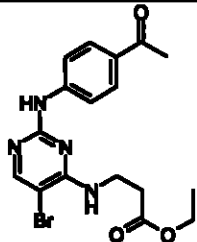
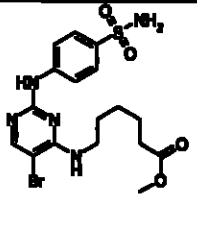
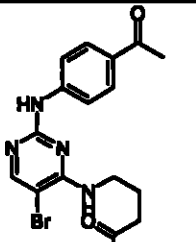
6-H	8,14 (s,1H)	8,10 (s,1H)	8,09 (s,1H)	7,87
2H	7,88 (d,2H)	7,92 (d,2H)	8,50 (s,1H)	(d,3,4,1H)
	7,69 (d,2H)	7,66 (d,2H)	7,86 (d,1H)	7,51 (d,2H)
		no obs.	7,50 (t,1H)	6,66 (d,2H)
		2,74 (t,2H)	7,40 (d,1H)	
4H	3,41 (q,2H)	3,61 (mc,2H)	3,40 (t,2H)	
	2,20 (t,2H)	4,04 (mc,1H)	3,52-3,73	4,13 (dd,2H)
	1,81 (q,2H)	2,01 (mc,1H)	(4H)	3,08 (t,1H)
		0,94 (d,3H)	4,09	
NH		0,91 (d,3H)	(mc,1H)	
	9,64 (s,1H)	9,72 (s,1H)	1,98	
OH	7,64 (t,1H)	7,65 (s,1H)	(mc,1H)	
	3,5 (vb	6,27 (d,1H)	0,97 (d,3H)	8,76 (s,1H)
		4,80 (sb,1H)	0,89 (d,3H)	7,74 (tb,1H)
		4,70 (sb,1H)	9,68 (s,1H)	8,88 (s,1H)
			6,17 (d,1H)	
			4.74 (t,1H)	
			4.93 (t,1H)	
Crom.	-			
Rendi-	9 %	MeOH/DIPE	DCM/EA 2:1	H/EA 1:2
miento		crist.	26 %	29 %
		16 %		
P. f.	262° C	150-151° C		163° C

				
N° de ej.	43	55	89	88

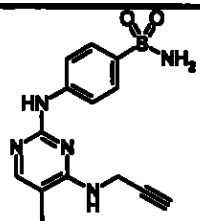
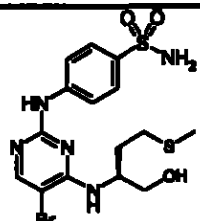
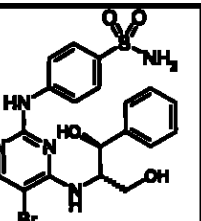
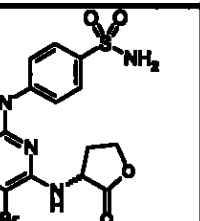
6-H 2H	7,93 (s,1H) 7,52 (d,2H) 6,68 (d,2H)	8,11 (s,1H) 7,87 (s,4H) 2,50 (s)	8,36 (s,1H) 7,7-7,8 (5H)	8,29 (s,1H) 7,73 (d,2H) 7,57 (d,2H)
4H	3,09 (s,1H) 4,14 (d,2H)	4,19 (mc,1H) 3,61 (mc,4H)	3,66 (mc,2H) 4,04 (m,1H) 1,99 (mc,1H) 0,94 (d,3H) 0,89 (d,3H)	3,7-3,9 (2H) 5,19 (m,1H) 7,2-7,4 (5H)
NH				
OH	8,98 (sb,2H) 7,50 (s,1H)	9,73 (s,1H) 6,20 (s,1H) 4,88 (t,2H)	11,11 (sb,1H) 7,34 (sb,2H) n. obs.	10,50 (s,1H) 5,029 (vb)
Crom.	H/EA 1:2	MeOH/DIPE	-	-
Rendi- miento	35 %	crist. 27 %	74 %	27 %
P. f.	168° C	228° C	248° C de- sc.	159° C desc.

				
N° de ej.	87	92	91	96

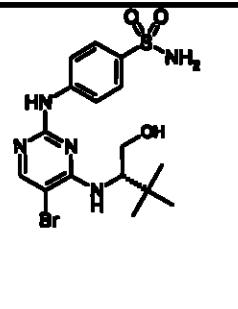
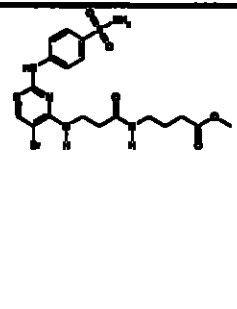
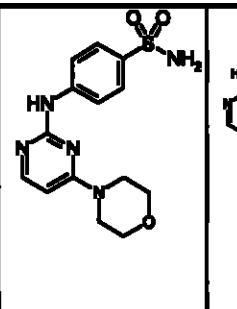
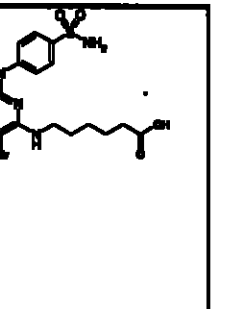
6-H	8,09 (s,1H)	8,10 (s,1H)	8,09 (s,1H)	8,06 (s,1H)
2H	7,90 (d,2H)	7,91 (d,2H)	7,98 (d,2H)	7,88 (d,2H)
	7,82 (d,2H)	7,63 (d,2H)	7,61 (d,2H)	7,69 (d,2H)
	not. obs	2,39 (d,3H)	2,54 (s,6H)	
4H	3,69 (td,2H)	1,21 (d,3H)	1,20 (d,3H)	3,41 (m,2H)
	2,84 (t,2H)	4,45 (mc,1H)	4,46	1,62 (m,4H)
	7,60 (s,1H)	3,38 (dd,1H)	(mc,1H)	2,41 (m,2H)
	6,86 (s,1H)	3,51 (dd,1H)	3,47 (dd,1H)	5,07 (s,2H)
			3,51 (dd,1H)	
			3,38 (s,3H)	
NH	7,34 (tb,1H)	9,73 (sb,1H)		7,32 (s,5H)
	9,72 (s,1H)	7,20 (q,1H)	9,81 (sb,1H)	9,64 (s,1H)
			6,58 (db,1H)	7,16 (sb,2H)
OH	11,91 (sb,1H)	6,57 (d,1H)		
Crom.	- 16 %	H a H/EA 1:1	H a H/EA	- 33 %
Rendi- miento		21 %	1:1 7 %	
P. f.	210 ° C	167-168° C	105° C	202° C

				
N° de ej.	97	98	90	85

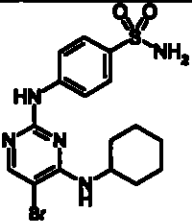
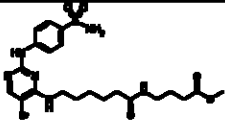
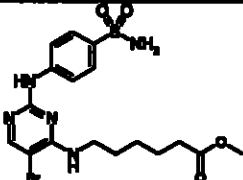
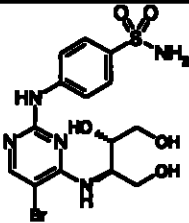
6-H	8,07 (s, 1H)	8,10 (s, 1H)		8,30 (s, 1H)
2H	7,87 (s, 4H)	7,86		7,95 (d, 2H)
	2,50 (s, 3H)	(mc, 4H)		7,69 (d, 2H)
		n. obs.		2,48 (s, 3H)
4H	3,41 (m, 2H)			3,50 (q, 2H)
	1,61 (m, 4H)	3,68 (t, 2H)		1,87 (m, 2H)
	2,41 (m, 2H)	2,68 (t, 2H)		2,38 (t, 2H)
	5,07 (s, 2H)	4,08 (q, 2H)		4,03 (q, 2H)
NH		1,17 (t, 5H)		1,13 (t, 3H)
	7,32 (s, 5H)			10,86 (s, 1H)
	9,70 (s, 1H)	9,74 (s, 1H)		8,28 (sb, 2H)
	7,19 (t, 1H)	7,18 (t, 1H)		
Crom.	- 23 %	- 32 %		- 53 %
Rendi- miento				
P. f.	152° C	172		184° C

				
N° de ej.	63	94	93	80

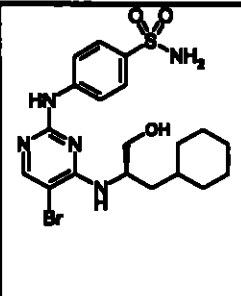
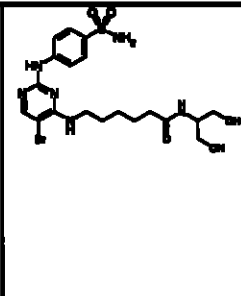
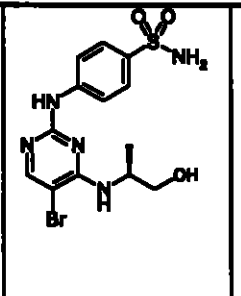
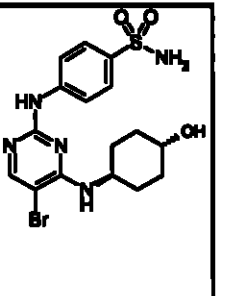
	9,73 (s,1H) 8,25 (s,1H) 7,95 (d,2H) 7,67 (d,2H) 7,21 (s,3H) 4,12 (s,2H) 3,12 (s,1H)	10,91 (s,1H) 8,34 (s,1H) 7,80 (s,4H) 7,30 (s,2H) 4,35 (m,1H) 3,58 (m,2H) 2,47 (m,2H) 2,03 (s,3H) 1,91 (m,2H)	10,80 (s,1H) 8,30 (s,1H) 7,81 (d,2H) 7,65 (d,2H) 7,30 (m,8H) 4,95 (d,1H) 4,38 (m,1H) 3,59 (d,1H)	10,88 (s,1H) 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)
Rendi- miento	61 %	24 %	70 %	51 %
P. f.	220	168	243	
Masa	428 (EI)	462 (ES)	494 (ES)	427 (EI)

				
N° de ej.	120	121	122	123

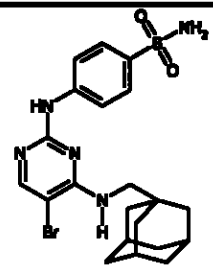
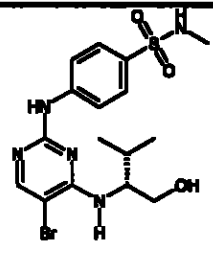
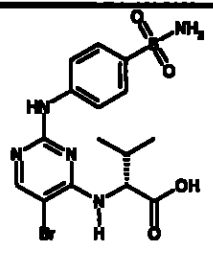
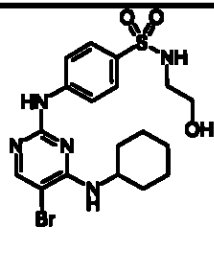
	9,65 (s,1H) 8,12 (s,1H) 7,89 (d,2H) 7,65 (d,2H) 7,15 (s,2H) 6,06 (d,1H) 4,71 (t,1H) 4,18 (m,1H) 3,67 (t,1H) 0,95 (s,9H)	9,68 (s,1H) 8,11 (s,1H) 7,93 (t,1H) 7,90 (d,2H) 7,65 (d,2H) 7,15 (s,2H) 7,07 (t,1H) 3,65 (m,2H) 3,56 (s,3H) 3,07 (q,2H) 2,45 (t,2H) 2,30 (t,2H) 1,65 (p,2H)	11,30 (s,1H) 8,11 (d,1H) 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)
Rendi- miento	49 %	24 %	80 %	73 %
P. f.				252
Masa	445 (EI)	516 (EI)	334 (EI)	459 (EI)

				
N° de ej.	95	124	125	126

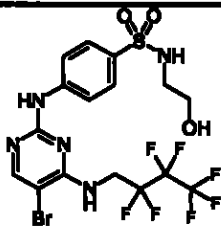
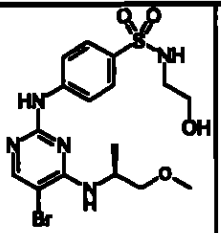
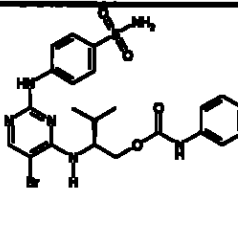
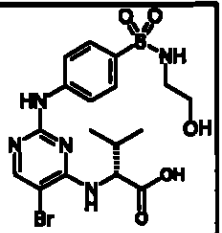
	11,19 (s,1H) 8,37 (s,1H) 8,11 (d,1H) 7,80 (s,4H) 7,31 (s,2H) 3,91 (m,1H) 1,89 (m,4H) 1,67 (m,1H) 1,55 (m,2H) 1,34 (m,2H) 1,15 (m,1H)	9,62 (s,1H) 8,04 (s,1H) 7,88 (m,3H) 7,66 (d,2H) 7,13 (s,3H) 3,58 (s,3H) 3,40 (m,2H) 3,05 (m,2H) 2,25 (m,2H) 2,05 (m,2H) 1,60 (m,5H) 1,32 (m,3H)	9,62 (s,1H) 8,04 (s,1H) 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)
Rendi- miento	29 %	25 %	27 %	46 %
P. f.	255		218	
Masa	425 (EI)	557 (ES)	471 (EI)	449 (EI)

				
N° de ej.	127	128	129	130

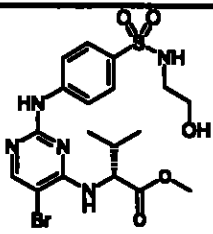
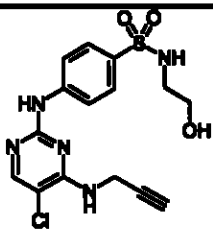
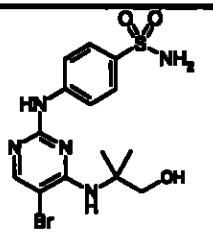
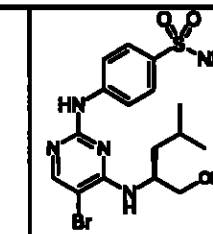
	9,96 (s,1H) 8,12 (s,1H) 7,85 (d,2H) 7,69 (d,2H) 7,20 (s,2H) 6,78 (d,1H) 4,35 (m,1H) 3,48 (m,2H) 1,65 (m,7H) 1,10 (m,6H)	9,60 (s,1H) 8,05 (s,1H) 7,90 (d,2H) 7,69 (d,2H) 7,42 (d,1H) 7,16 (m,3H) 4,57 (t,2H) 3,70 (m,1H) (m,5H) 2,10 (t,2H) 1,55 (m,4H) 1,30 (m,2H)	9,67 (s,1H) 8,07 (s,1H) 7,87 (d,2H) 7,75 (d,2H) 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)
Rendi- miento	18 %	94 %	61 %	58 %
P. f.	220		259	262
Masa	485 (EI)	531 (ES)	403 (EI)	443 (EI)

				
N° de ej.	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)
Rendi- miento	9 %	42 %	25 %	64 %
P. f.	229	141		
Masa	491 (EI)	443 (EI)	444 (FAB)	

				
N° de ej.	135	136	137	138

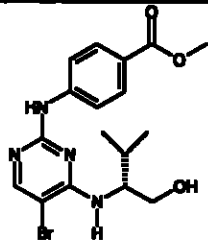
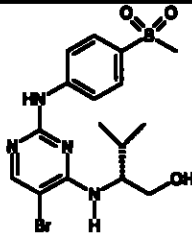
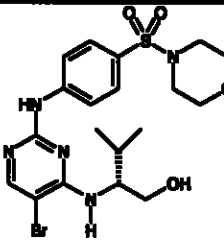
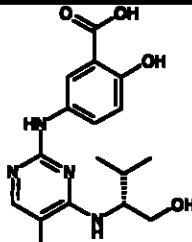
	10,01 (s,1H) 8,28 (s,1H) 7,81 (d,2H) 7,71 (t,1H) 7,63 (d,2H) 7,45 (br,1H) 4,34 (dt,2H) 3,32 (t,2H) 2,71 (br,2H)	9,70 (s,1H) 8,11 (s,1H) 7,90 (d,2H) 7,64 (d,2H) 7,35 (t,1H) 6,55 (d,1H) 4,65 (t,1H) 4,45 (m,1H) 3,53 (m,1H) 3,44 (m,6H) 2,75 (q,2H) 1,20 (d,3H)	9,65 (s,1H) 9,58 (s,1H) 8,10 (s,1H) 7,85 (d,2H) 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)
Rendi- miento	34 %	53 %	59 %	57 %
P. f.				
Masa	570 (ES)	460 (ES)	549 (ES)	488 (ES)

				
N° de ej.	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)
Rendi- miento	20 %	63 %	23 %	8 %
P. f.				
Masa	502 (ES)	382 (ES)	415 (EI)	443 (EI)

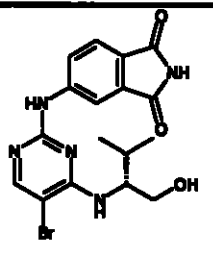
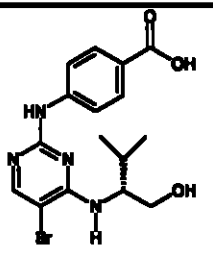
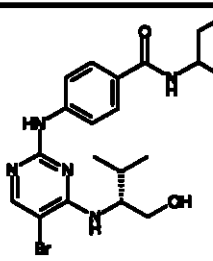
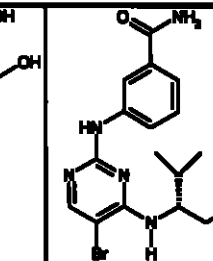
N° de ej.	143	144	145	78

	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)
Rendi- miento	13 %	47 %	42 %	20 %
P. f.				
Masa	392 (EI)	428 (EI)	441 (EI)	541 (ES)

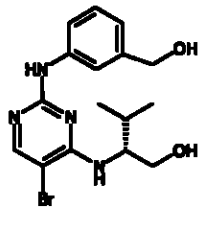
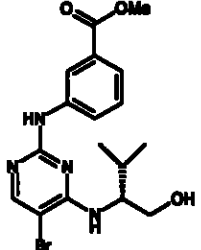
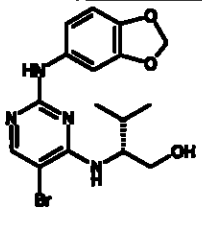
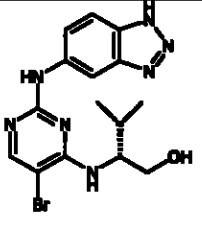
				
N° de ej.	146	147	148	149

4

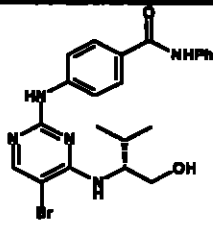
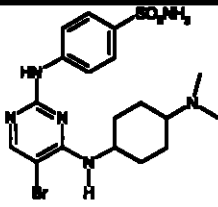
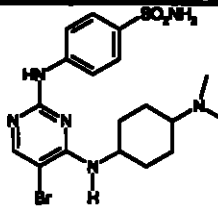
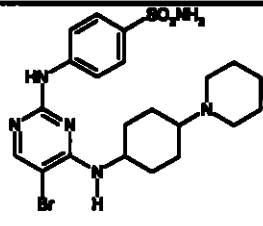
	11,13 (s,1H) 8,38 (s,1H) 7,92 (d,2H) 7,75 (m,3H) 4,04 (m,1H) 3,80 (s,3H) 3,65 (m,2H) 2,00 (m,1H) 0,96 (d,3H) 0,89 (d,3H)	11,18 (s,1H) 8,35 (s,1H) 7,90 (s,4H) 7,62 (d,1H) 4,02 (m,1H) 3,62 (m,2H) 3,02 (s,3H) 2,00 (m,1H) 0,95 (d,3H) 0,89 (d,3H)	11,15 (s,1H) 8,35 (s,1H) 7,90 (d,2H) 7,65 (m,3H) 4,01 (m,1H) 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)
Rendi- miento	86 %	33 %	79 %	42 %
P. f.	225	211	232	241
Masa	408 (EI)	428 (EI)	501 (EI)	411 (ES)

				
N° de ej.	150	151	152	153

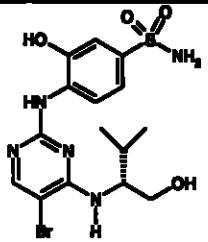
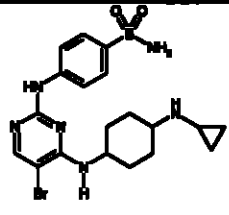
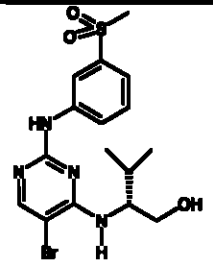
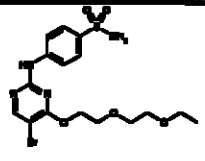
	11,19 (s,1H) 10,80 (s,1H) 8,30 (m,2H) 7,85 (d,1H) 7,72 (d,1H) 7,20 (d,1H) 4,02 (m,1H) 3,60 (m,2H) 2,00 (m,1H) 1 (d,3H) 0,90 (d,3H)	10,96 (s,1H) 8,35 (s,1H) 7,95 (m,2H) 7,65 (m,3H) 4,04 (m,1H) 3,62 (m,2H) 2,00 (m,1H) 0,90 (M,6H)	9,50 (s,1H) 8,08 (s,1H) 7,75 (m,5H) 6,17 (d,1H) 4,80 (br,1H) 4,64 (br,2H) 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)
Rendi- miento	27 %	65 %	85 %	9 %
P. f.				231
Masa	420 (ES)	395 (ES)	468 (ES)	395 (ES)

				
N° de ej.	154	155	156	157

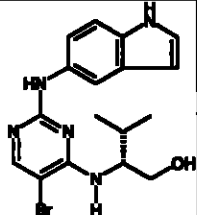
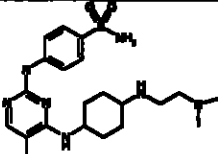
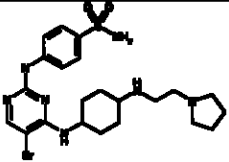
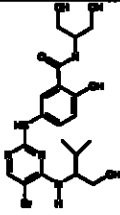
	10,91 (s, 1H) 8,38 (s, 1H) 7,90 (d, 1H) 7,80 (m, 4H) 7,05 (d, 1H) 4,50 (s, 2H) 4,04 (m, 1H) 3,62 (m, 2H) 1,96 (m, 1H) 0,93 (d, 3H) 0,85 (d, 3H)	11,05 (s, 1H) 8,34 (m, 2H) 7,75 (m, 3H) 7,52 (t, 1H) 4,04 (m, 1H) 3,85 (s, 3H) 3,65 (m, 2H) 2,00 (m, 1H) 0,94 (d, 3H) 0,85 (d, 3H)	10,51 (s, 1H) 8,22 (s, 1H) 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)
Rendi- miento	90 %	48 %	77 %	21 %
P. f.	170	181	177	196
Masa	381 (ES)	409 (ES)	394 (EI)	391 (EI)

		 diasteróme- ros 1/2 (aprox. 1:3)	 diasteróme- ros 1/2 (aprox. 6:1)	
N° de ej.	158	159 *	160 *	161 *

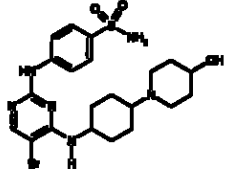
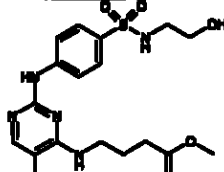
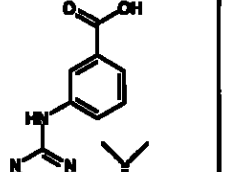
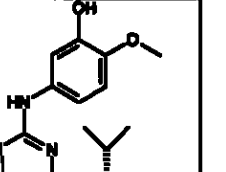
	10,80 (s, 1H) 8,31 (s, 1H) 7,97 (d, 2H) 7,88 (m, 3H) 7,52 (m, 5H) 4,01 (m, 1H) 3,62 (m, 2H) 2,00 (m, 1H) 0,91 (m, 6H)	9,65 (s, 1H, 1+2) 8,08 (s, 1H, 1+2) 7,88 (d, 2H, 1+2) 7,65 (d, 2H, 1+2) 7,15 (s, 1H, 1+2) 6,62 (d, 1H, 2) 6,40 (d, 1H, 1) 4,05 (m, 1H, 1) 3,89 (m, 1H, 2) 2,30-1,20 (m, 15H, 1+2)	9,65 (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)
Rendi- miento	37 %	21 %	14 %	8 %
P. f.			199	> 300
Masa	469 (EI)	468 (EI)	468 (EI)	508 (EI)

		 diasteróme- ros 1/2 (aprox. 1:1)		
N° de ej.	162	163 *	164	165

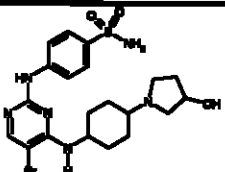
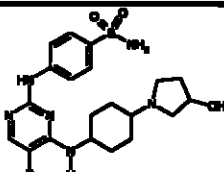
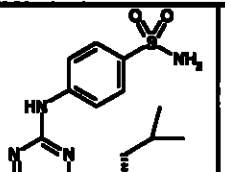
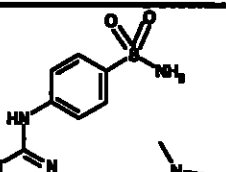
	11,25 (s, 1H) 9,40 (s, 1H) 8,47 (s, 1H) 8,29 (s, 1H) 7,63 (s, 1H) 7,43 (d, 1H) 7,07 (m, 3H) 4,06 (m, 1H) 3,63 (m, 2H) 1,98 (m, 1H) 0,95 (d, 3H) 0,85 (d, 3H)	10,95 (s, 1H) 10,72 (s, 1H) 9,47 (br, 2H) 9,30 (br, 2H) 8,32 (2xs, 2H) 8,08 (d, 1H) 7,88 (d, 2H) 7,75 (m, 6H) 7,30 (br, 4H) 6,95 (d, 1H) 4,12 (m, 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)	
Rendi- miento	16 %	33 %	14 %	51 %
P. f.	195			162-164
Masa	446 (ES)	480 (EI)	429 (ES)	462 (EI)

			 diasteróme- ros 1/2 (aprox.1:1)	
N° de ej.	166	167 *	168 *	169

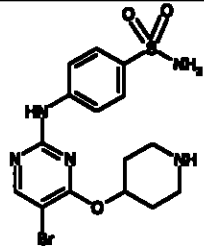
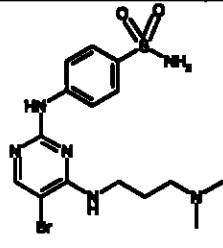
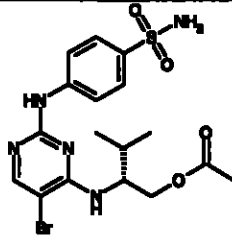
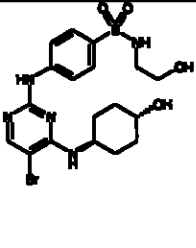
	10,90 (s, 1H)) 8,95 (s, 1H) 7,93 (m, 2H) 7,25 (m, 3H) 6,30 (s, 1H) 6,00 (d, 1H) 4,75 (tr, 1H)) 4,05 (m, 1H) 3,60 (m, 2H) 2,00 (m, 1H) 1,00 (m, 6H)	11,15 (br, 1H) 10,90 (s, 1H) 9,75 (br, 2H) 8,35 (s, 1H) 7,78 (m, 4H) 7,30 (br, 2H) 4,15 (m, 1H) 3,50 (m, 5H) 2,85 (s, 6H) 1,90 (m, 8H)	11,30 (br, 2H) 11,08 (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)
Rendi- miento	6 %	16 %	58 %	60 %
P. f.		256	261	
Masa	390 (ES)	512 (ES)	538 (ES)	484 (ES)

	 diasteró- meros 1/2 (aprox. 1:1)			
N° de ej.	170 *	171	172	173

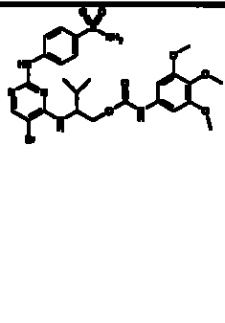
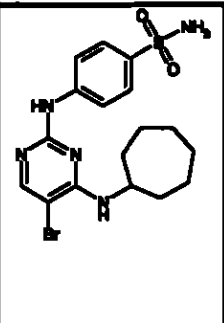
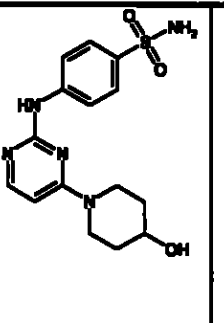
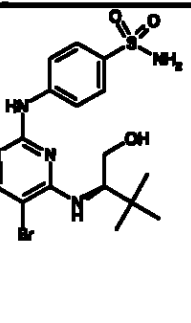
	11,05 (s,1H) 10,90 (s,1H) 10,6 (br,2H) 8,35 (2xs,2H) 8,15 (d,1H) 7,80 (m,8H) 7,30 (br,4H) 7,05 (m,1H) 4,25 (m,1H) 3,95 (m,2H) 3,65 (m,1H) 3,20 (m,10H) 1,90 (m,24H)	10,45 (s,1H) 8,25 (s,1H) 8,00 (br,1H) 7,85 (d,2H) 7,75 (d,2H) 7,45 (br,1H) 3,60 (m,5H) 3,35 (m,2H) 2,80 (m,2H) 2,41 (t,2H) 1,90 (m,2H)	11,05 (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)
Rendi- miento	64 %	7 %	65 %	40 %
P. f.	226	164	206	144
Masa	525 (ES)	488 (ES)	395 (ES)	397 (ES)

	 diasteróme- ros ½ (aprox. 1:1)	 diasteróme- ros 3/4 (aprox. 1:1)		
N° de ej.	174 *	175 *	176	177

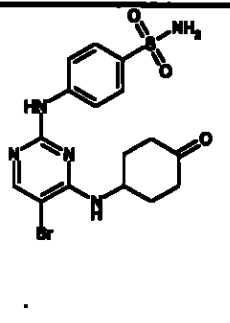
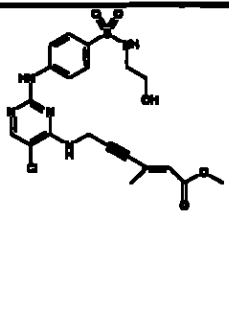
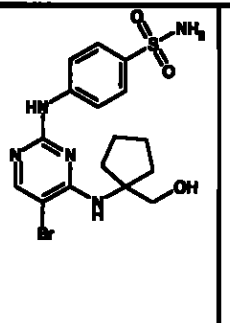
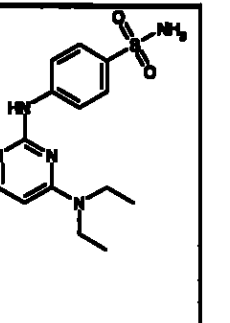
	11,05 (m,3H) 10,48 (s,1H) 8,38 (s,2H) 7,80 (m,8H) 7,80 (br,4H) 7,10 (s,1H) 6,95 (s,1H) 4,42 (m,2H) 4,18 (m,2H) 3,70-2,90 (m,10H) 2,40-1,60 (m,20H)	11,15 (br,1H) 11,05 (s,2H) 10,65 (br,1H) 8,30 (s,2H) 8,13 (m,2H) 7,88 (m,8H) 7,30 (br,4H) 4,40 (m,2H) 4,00 (br,2H) 3,70-2,90 (m,10H) 2,40-1,40 (m,20H)	8,00 (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)
Rendi- miento	95 %	51 %	3 %	8 %
P. f.				
Masa	511 (ES)	511 (ES)	443 (EI)	456 (EI)

				
N° de ej.	178	179	180	181

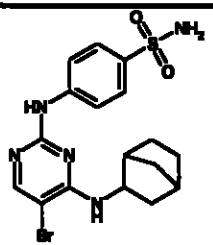
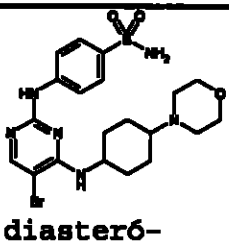
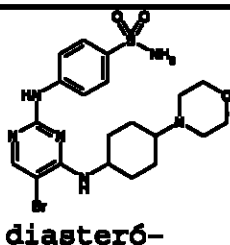
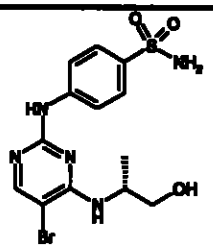
	9,49 (s,1H) 8,25 (s,1H) 7,80 (m,4H) 7,32 (br,2H) 4,03 (m,2H) 3,75 (m,1H) 3,35 (m,2H) 1,80 (m,2H) 1,40 (m,2H)	9,61 (s,1H) 8,08 (s,1H) 7,88 (d,2H) 7,65 (d,2H) 7,60 (t,1H) 7,15 (s,2H) 3,45 (m,2H) 2,40 (t,2H) 2,20 (s,6H) 1,75 (t,2H)	9,65 (s,1H) 8,11 (s,1H) 7,81 (s,2H) 7,63 (d,2H) 7,15 (s,2H) 6,64 (d,1H) 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)
Rendi- miento	17 %	9 %	27 %	24 %
P. f.				
Masa	427 (EI)	428 (EI)	472 (ES)	486 (ES)

				
N° de ej.	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)
Rendi- miento	57 %	78 %	26 %	76 %
P. f.				
Masa	639 (ES)	439 (EI)	348 (EI)	445 (EI)

				
N° de ej.	186	187	188	189

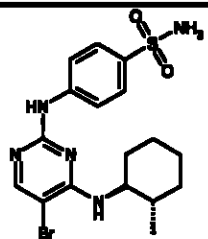
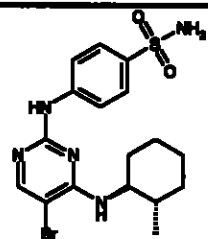
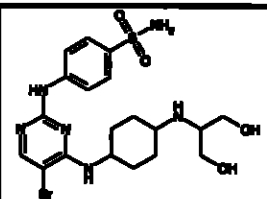
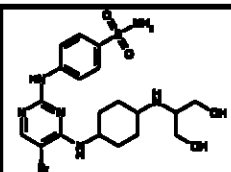
	9,71 (s,1H) 8,11 (s,1H) 7,90 (d,2H) 7,70 (d,2H) 7,12 (s,2H) 6,75 (d,1H) 4,45 (m,1H) 2,25 (m,6H) 1,90 (m,2H)	7,75 (s,1H) 7,65 (d,2H) 7,58 (d,2H) 5,82 (s,1H) 4,25 (s,2H) 3,40 (t,2H) 2,82 (t,2H) 2,06 (s,3H)	10,60 (s,1H) 8,29 (s,1H) 7,79 (d,2H) 7,71 (d,2H) 7,28 (s,2H) 6,60 (s,1H) 3,58 (s,2H) 2,10 (m,2H) 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)
Rendi- miento	16 %	7 %	61 %	35 %
P. f.				
Masa	440 (ES)	480 (ES)	443 (EI)	321 (EI)

		 diasteró- mero 1	 diasteró- mero 2	
N° de ej.	190	191 *	192 *	193

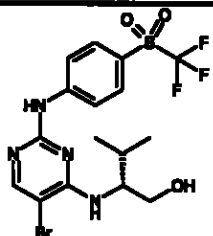
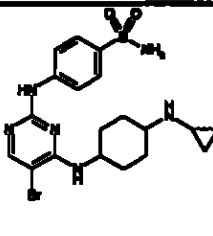
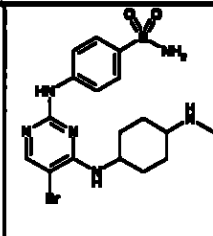
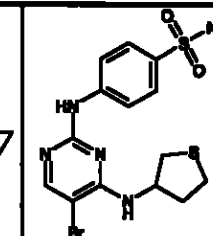
	10,61 (s,1H) 8,28 (s,1H) 7,82 (d,2H) 7,73 (d,2H) 7,53 (br,1H) 7,25 (s,2H) 4,25 (m,1H) 2,59 (br,1H). 2,21 (br,1H) 1,94 (m,1H) 1,40 (m,7H)	9,67 (s,1H) 8,08 (s,1H) 7,88 (d,2H) 7,65 (d,2H) 7,11 (s,2H) 6,35 (d,1H) 4,10 (m,1H) 3,62 (m,4H) 2,45 (m,4H) 2,19 (m,1H) 1,88 (m,4H) 1,65 (m,4H)	9,63 (s,1H) 8,06 (s,1H) 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)
Rendi- miento	63 %	15 %	17 %	57 %
P. f.				
Masa	437 (EI)	511 (ES)	511 (EI)	403 (EI)

N° de ej.	194	195	196	197

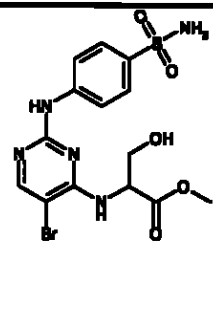
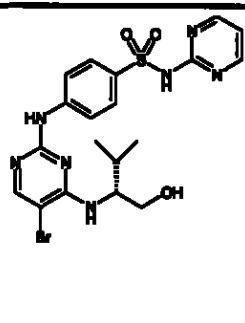
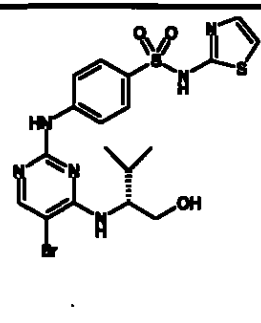
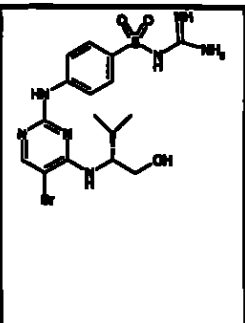
	9,89 (s,1H) 8,21 (s,1H) 7,82 (d,2H) 7,65 (m,3H) 7,17 (br,2H) 4,30 (m,2H)	10,98 (s,1H) 8,51 (br,1H) 8,29 (s,1H) 7,81 (m,4H) 7,29 (br,2H) 3,45 (m,4H) 1,68 (m,2H) 1,45 (m,2H)	10,39 (s,1H) 8,30 (s,1H) 8,04 (d,2H) 7,70 (d,2H) 7,21 (br,2H) 6,55 (s,1H) 3,49 (s,1H) 2,32 (m,2H) 1,85 (m,2H) 1,60 (m,5H) 1,29 (m,1H)	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)
Rendi- miento	26 %	56 %	12 %	61 %
P. f.				
Masa	476 (EI)	417 (EI)	450 (EI)	479 (EI)

	 (+) - Enantió- mero	 (-) - Enantió- mero	 diastereómero 1	 diastereó- mero 2
N° de ej.	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)
Rendi- miento	4 %	4 %	7 %	2 %
P. f.				
Masa	439 (EI)	439 (EI)	515 (ES)	515 (ES)

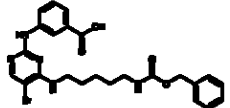
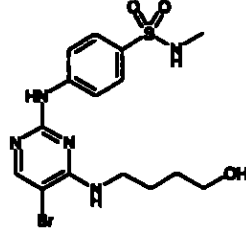
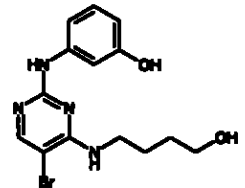
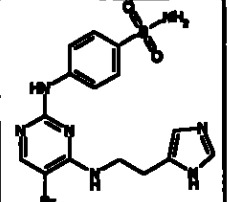
		 diasteró- mero 1	 diasteró- mero 2	
N° de ej.	202	203 *	204 *	205

	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)
Rendi- miento	10 %	2 %	2 %	16 %
P. f.				
Masa	483 (ES)	480 (EI)	480 (EI)	430 (ES)

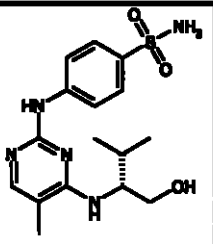
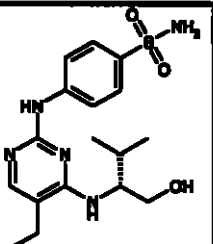
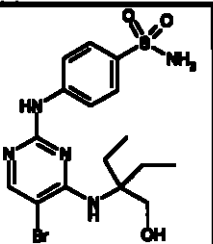
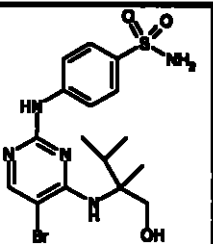
				
N° de ej.	206	207	208	209

81

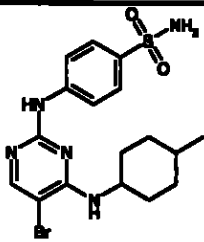
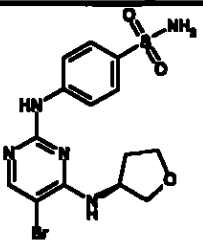
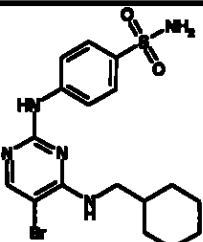
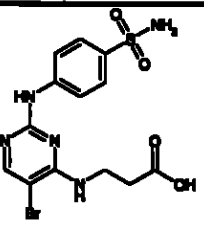
	9,75 (s,1H) 8,19 (s,1H) 7,75 (d,2H) 7,18 (d,2H) 7,17 (s,2H) 6,68 (d,1H) 5,35 (t,1H) 4,71 (m,1H) 3,91 (m,2H) 3,65 (s,3H)	10,98 (s,1H) 8,50 (d,2H) 8,31 (s,1H) 7,97 (d,2H) 7,78 (d,2H) 7,57 (d,1H) 7,00 (t,1H) 4,01 (m,1H) 3,62 (m,2H) 1,97 (m,1H) 0,98 (d,3H) 0,92 (d,3H)	11,00 (s,1H) 8,31 (s,1H) 7,74 (m,5H) 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)
Rendi- miento	5 %	55 %	44 %	77 %
P. f.	223	248	228	231
Masa	446 (ES)	507 (EI)	514 (EI)	

				
N° de ej.	210	211	212	71

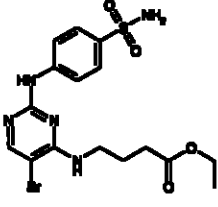
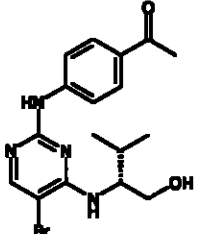
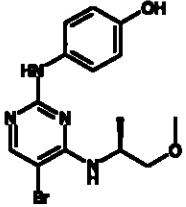
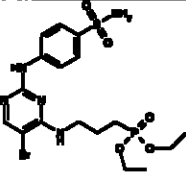
	10,03 (s,1H) 8,38 (s,1H) 8,14 (s,1H) 7,81 (d,2H) 7,60 (d,1H) 7,30 (m,7H) 4,99 (s,2H) 3,42 (m,2H) 2,97 (m,2H) 1,58 (m,2H) 1,30 (m,4H)	10,90 (s,1H) 8,40 (m,1H) 8,30 (s,1H) 7,88 (d,2H) 7,73 (d,2H) 7,38 (br,1H) 3,45 (m,4H) 2,38 (s,3H) 1,62 (m,2H) 1,45 (m,2H)	9,18 (s,1H) 9,05 (s,1H) 7,98 (s,1H) 7,18 (m,2H) 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)
Rendi- miento	86 %	22 %	41 %	77 %
P. f.				
Masa	528 (CI)	429 (EI)	352 (EI)	437 (EI)

				
N° de ej.	213	61	214	215

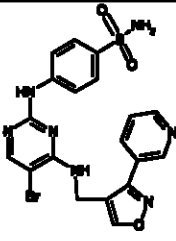
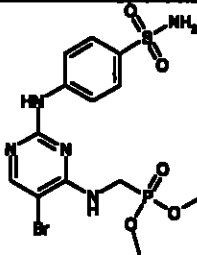
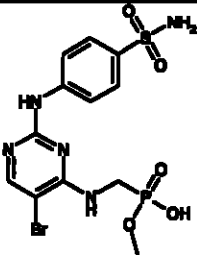
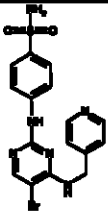
	12,40 (br,1H) 11,10 (s,1H) 8,08 (d,2H) 7,79 (m,4H) 7,30 (s,2H) 4,04 (m,1H) 3,60 (m,2H) 2,07 (s,3H) 2,00 (m,1H) 0,97 (d,3H) 0,90 (d,3H)	12,41 (br,1H) 11,11 (s,1H) 8,10 (d,1H) 7,80 (m,5H) 7,30 (s,2H) 4,08 (m,1H) 3,63 (m,2H) 2,50 (m,2H) 2,01 (m,1H) 1,15 (t,3H) 0,99 (d,3H) 0,92 (d,3H)	8,03 (s,1H) 7,76 (m,4h) 3,70 (s,2H) 1,92 (m,4H) 0,92 (m,6H) (en 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)
Rendi- miento	49 %	25 %	2 %	9 %
P. f.				
Masa	365 (EI)	379 (EI)	443 (ES)	444 (ES)

				
N° de ej.	216	217	218	219

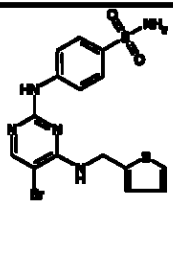
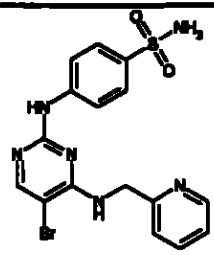
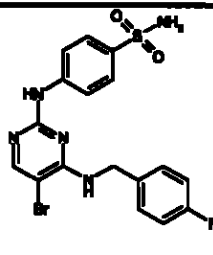
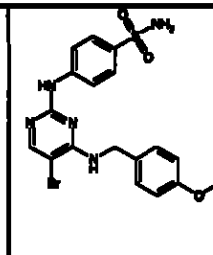
	10,88 (s,1H) 8,36 (s,1H) 8,03 (d,1H) 7,79 (m,4H) 7,28 (br,2H) 4,65 (m,1H) 3,89 (m,2H)	10,88 (s,1H) 8,36 (s,1H) 8,03 (d,1H) 7,79 (m,4H) 7,28 (br,2H) 4,65 (m,1H) 3,89 (m,2H) 3,71 (m,2H) 2,19 (m,2H)	11,01 (s,1H) 8,52 (br,1H) 8,29 (s,1H) 7,78 (m,4H) 7,32 (s,2H) 3,39 (m,2H) 1,70 (m,6H) 1,15 (m,3H) 0,96 (m,2H)	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)
Rendi- miento	65 %	34 %	58 %	88 %
P. f.	239	239	238	280
Masa	439 (EI)	413 (EI)	439 (EI)	416 (EI)

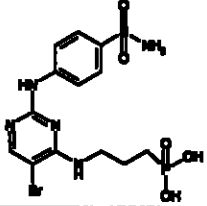
				
N° de ej.	74	56	220	221

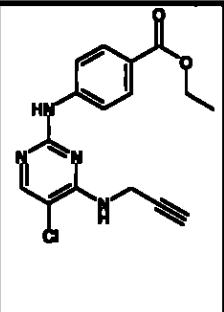
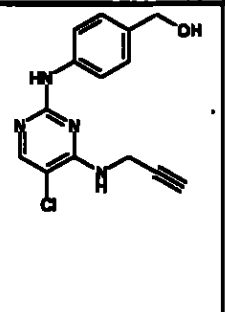
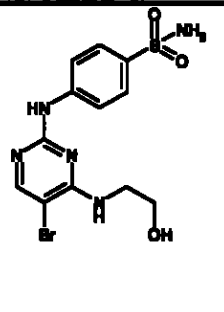
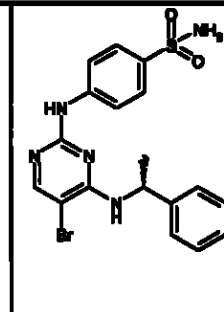
	9,67 (s, 1H)	9,70 (s, 1H) 8,11 (s, 1H) 7,88 (m, 4H) 6,25 (d, 1H) 4,81 (m, 1H) 4,05 (m, 1H) 3,61 (m, 2H) 2,01 (m, 1H) 0,97 (d, 3H) 0,92 (d, 3H)	8,92 (m, 1H) 8,81 (m, 1H) 7,96 (s, 1H) 7,43 (d, 2H) 6,67 (d, 2H) 6,20 (m, 1H) 4,38 (m, 1H) 3,48 (m, 1H) 3,37 (m, 1H) 1,20 (d, 3H)	9,66 (s, 1H) 8,08 (s, 1H) 7,83 (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)
Rendi- miento	7 %	17 %	65 %	19 %
P. f.	285	158	166	
Masa	457 (EI)	392 (EI)	354 (EI)	522 (ES)

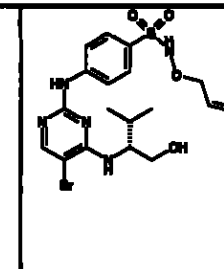
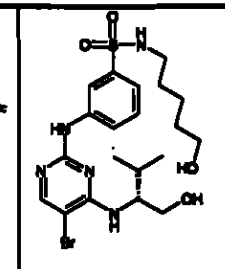
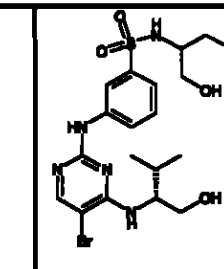
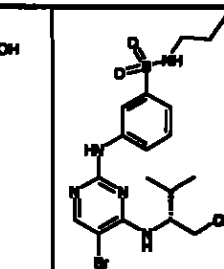
				
N° de ej.	222	223	224	225
	9,81 (s, 1H) 9,08 (s, 1H) 8,68 (s, 1H) 8,35 (m, 1H) 8,20 (s, 1H) 8,02 (t, 1H) 7,63 (m, 5H) 7,17 (s, 2H) 7,03 (s, 1H) 4,82 (d, 2H)	9,71 (s, 1H) 8,13 (s, 1H) 7,89 (d, 2H) 7,66 (d, 2H) 7,31 (t, 1H) 7,14 (s, 2H) 3,98 (m, 2H) 3,69 (s, 3H) 3,64 (s, 3H)	9,70 (s, 1H) 8,08 (s, 1H) 7,88 (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)

Rendi- miento	54 %	23 %	7 %	43
P. f.	300	300		243
Masa	501 (EI)	465 (EI)		434 (EI)

				
N° de ej.	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)
Rendi- miento	47 %	41 %	88 %	89 %
P. f.	229	287	259	233
Masa	440 (CI)	434 (EI)	451 (EI)	463 (EI)

	
N° de ej.	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)
Rendimiento	58 %
P. f.	>300
Masa	466 (ES)

				
N° de ej.	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) 8.025 (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)
Rendi- miento	85 %	35 %	33 %	25 %
P. f.				
Masa	330 (EI)	288 (EI)	389 (CI)	448 (ESI)

				
N° de ej.	235	236	237	238

P. f. [° C]				
Masa	486 (ES)	516 (ES)	504 (ES)	488 (ES)

N° de ej.	239	240	241	242
P.f. [°C]				
Masa	536 (ES)	502 (ES)	484 (ES)	551 (ES)

N° de ej.	243	244	245
P. f. [° C]			
Masa	516 (ES)	514 (ES)	433 (ES)

N° de ej.	246	247	248	249
P. f. [° C]			205	>300
Masa	446 (ES)	415 (EI)	504 (ES)	431 (ES)

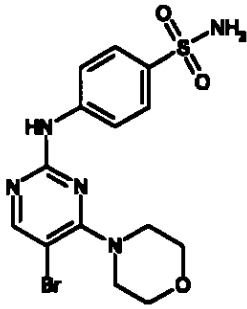
N° de ej.	250	251	252	253
P.f. [°C]	113	231	187	
Masa	488 (ES)	446 (ES)	433 (ES)	

N°	254	255	256	257
P.f. [°C]				
Masa	399 (ES)	444 (ES)	474 (ES)	486 (ES)

Los compuestos marcado con *) N° 159, 160, 161, 163, 167, 168, 170, 174, 175, 191, 192, 203 y 204 pueden prepararse por medio de la variante de procedimiento descrita en el ejemplo N° 295.

Ejemplo 258

Preparación de 4-(5-bromo-4-morfolin-4-il-pirimidin-2-ilamino)-fenilsulfonamida

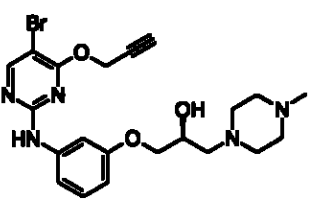
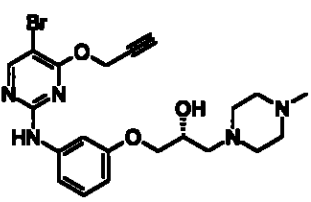
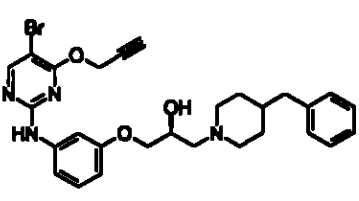
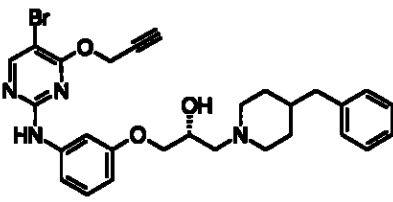


Se mezclan 202 mg (0,60 mmol) del compuesto del ejemplo N° 122 con 1 ml de agua y 0,2 g (1,2 mmol) de bromo y se agitan a temperatura ambiente. Después de 24

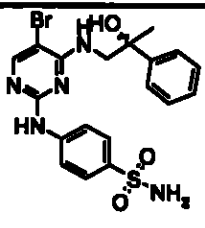
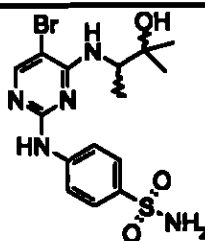
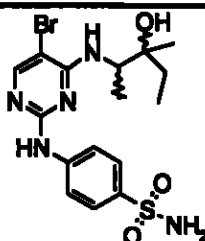
horas se agregan nuevamente 0,2 g (1,2 mmol) de bromo y se agita durante otras 24 horas a temperatura ambiente. El solvente se evapora por medio de presión negativa y el residuo que quedó se purifica por cromatografía (Flash-master II, DCM/MeOH 7:3). Se obtienen 17 mg (0,04 mmol, 7 %) del producto como una sustancia sólida de color blanco.

N° de ej.	259	260	261	262
P. f. [° C]		205-207	202-203	
Masa	MS (ES) 452, 454 (M+ H, 100 %)			428 (ES)

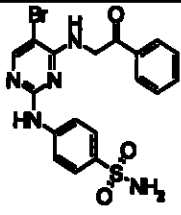
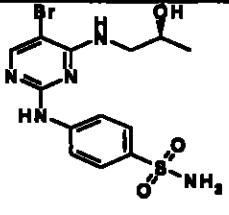
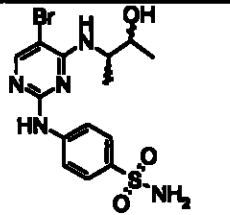
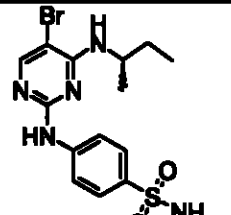
N° de ej.	Compuesto	ESI-MS
263		434
264		434

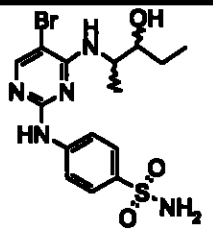
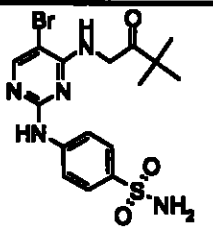
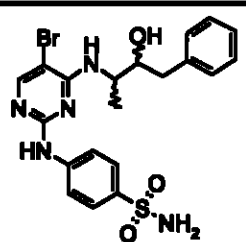
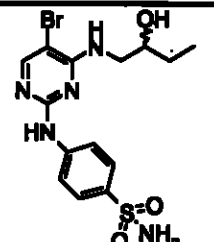
265		477
266		477
267		552
268		552

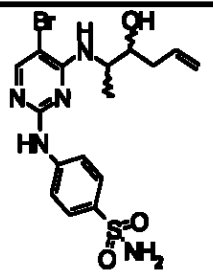
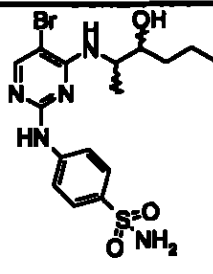
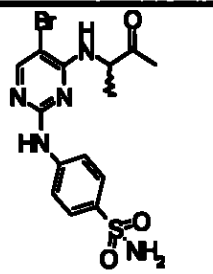
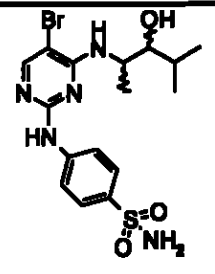
Análogamente a la forma de procedimiento descripta en el ejemplo 6,0 (véase la preparación de los productos intermediarios, página 186) para preparar los productos intermediarios se obtuvieron también los siguientes compuestos:

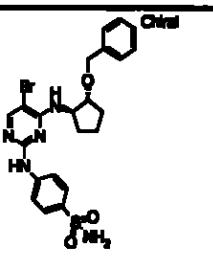
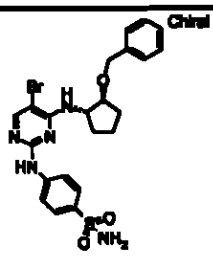
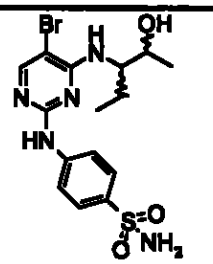
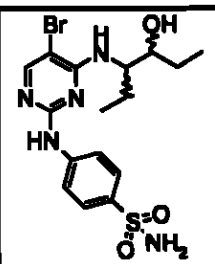
N° de ej.	269	270	271
			
Rendi- miento	47 %	90 %	
Masa	ESI :MH ⁺ 480 (100 %) 478 (97 %) 115 (30 %)	ESI :MH ⁺ 432 (100 %) 430 (94 %) 157 (43 %)	ESI : MH ⁺ 446 (18 %)

Análogamente al ejemplo de preparación 1 también se prepararon los siguientes compuestos:

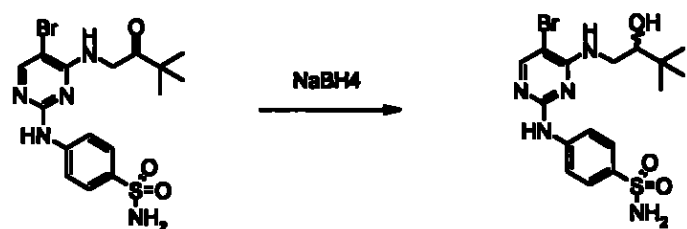
				
N° de ej.	272	273	274	275
Rendimiento	61 %	44 %	42 %	68 %
Masa	EI : M ⁺ 463 (4 %) 277 (8 %) 105 (100 %)	EI : M ⁺ 403 (24 %) 358 (100 %) 277 (52 %)	ESI : MH ⁺ 418 100 % 416 (94 %) 346 (8 %)	EI : M ⁺ 401 (33 %) 372 (100 %) 344 (38 %)

				
N° de ej.	276	277	278	279
Rendimiento	81 %	58 %	~20 %	30 %
Masa	EI : M ⁺ 431 (5 %) 372 (100 %) 291 (46 %)	ESI : MH ⁺ 444 (100 %) 442 (97 %) 115 (20 %)	ESI MH ⁺ 494 (75 %) 346 (18 %) 214 (55 %)	ESI : MH ⁺ 418 (100 %) 416 (97 %) 310 (27 %)

				
N° de ej.	280	281	282	283
Rendimiento	55 %	43 %	~18 %	35 %
Masa	ESI :MH ⁺ 444 (100 %) 442 (97 %) 214 (12 %)	ESI :MH ⁺ 446 (100 %) 444 (95 %) 346 (5 %)	ESI :MH ⁺ 416 (100 %) 414 (96 %) 317 (4 %)	ESI :MH ⁺ 446 (100 %) 444 (90 %)

				
N° de ej.	284	285	286	287
Rendimiento	51 %	46 %	47 %	61 %
Masa	ESI : MH ⁺ 520 (100 %) 518 (97 %) 115 (27 %)	ESI : MH ⁺ 520 (100 %) 518 (97 %) 115 (23 %)	ESI . MH ⁺ 432 (100 %) 430 (95 %) 346 (5 %)	ESI . MH ⁺ 446 (100 %) 444 (93 %) 115 (13 %)

De acuerdo con la siguiente variante de preparación también se sintetizaron los siguientes compuestos:



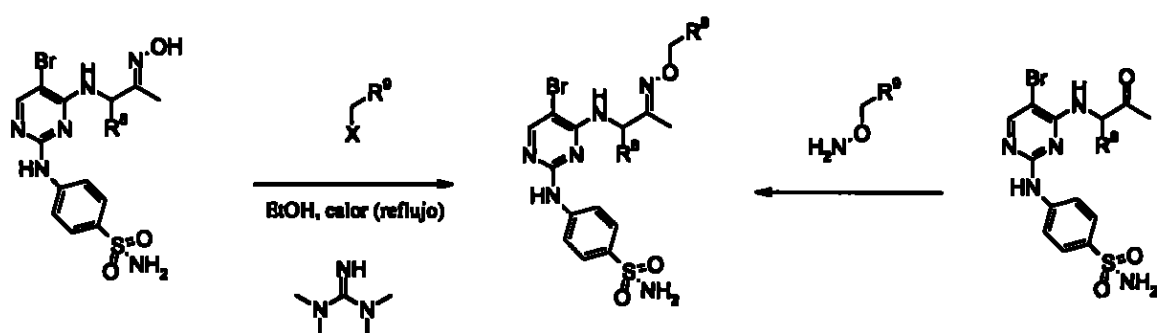
Se disolvieron 30 mg (0,0678 mMol) del compuesto N° 277 en 1 ml de metanol/tetrahidrofurano 1:1. Tras agregar -10 mg de borhidruro de sodio se agita durante 2 horas. Luego se enfría bruscamente con -3-4 gotas de ácido acético glacial y se concentra por evaporación. A continuación se extrae el producto crudo con un poco de agua, se absorbe, se lava con acetonitrilo y se seca a 60° C al vacío. Rendimiento: 21 mg (70 % del teórico) del compuesto deseado.

N° de ej.	288	289
Rendimiento	52 %	70 %
Masa	EI:M ⁺ 465 (5 %) 358 (40 %) 207 (31 %)	ESI :MH ⁺ 446 (100 %) 444 (93 %) 117 (20 %)

Ejemplo 290

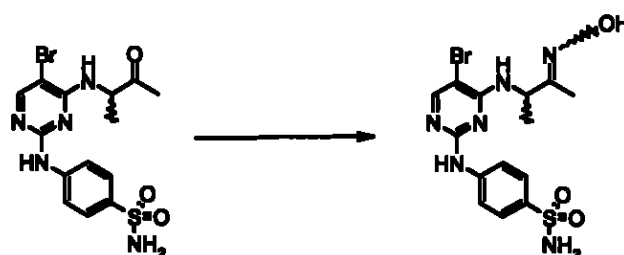
Preparación de los compuestos oximaéter-pirimidina de la fórmula general I

La preparación de los oximaéteres se realiza de acuerdo con el siguiente esquema de reacción general:



R^8 y R^9 tienen los significados indicados en la fórmula general I.

Preparación del ejemplo 290



Se hierven 50 mg (0,12 mMol) del compuesto N° 282, 34 mg cloruro de hidroxilamonio y 150 mg de KOH pulverizado durante 2 horas en 2 ml de etanol a reflujo. Luego se vierte en agua helada y se acidifica con ácido acético glacial, se extrae tres veces con diclorometano/isopropanol 4:1, se seca con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación. El residuo se suspende con acetonitrilo, se extrae y se seca a 60° C. Rendimiento: 28 mg (54% del teórico) del compuesto deseado.

Masa

ESI :

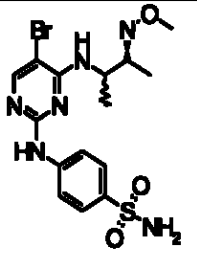
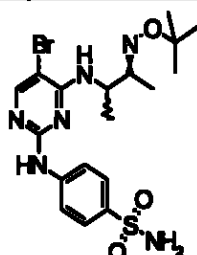
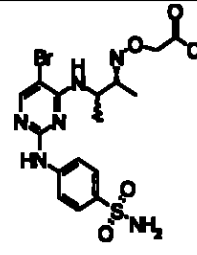
MH^+ 429 (29 %)

371 (61 %)

289 (91 %)

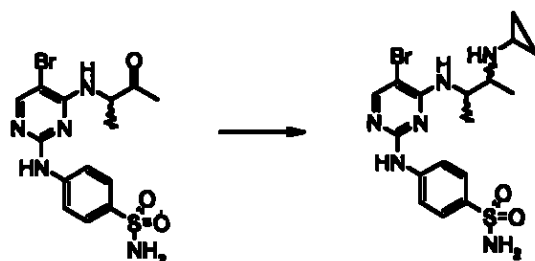
En una forma de procedimiento análoga también se

prepararon los siguientes compuestos:

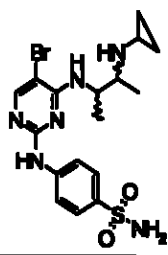
			
N° de ej.	291	292	293
Rendimiento	34 %	36 %	40 %
Masa	ESI : MH+ 443 (95 %) 445 (99 %) 373 (32 %)	ESI : MH+ 485 (92 %) 487 (99 %)	ESI : MH+ 487 (91 %) 489 (89 %) 373 (32 %)

Ejemplo 294

Aminación reductiva



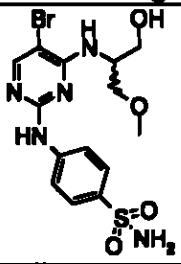
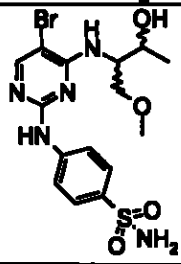
Se disolvieron 50 mg (0,12 mMol) del compuesto N° 282 y 7,5 mg (0,132 mMol) de ciclopropilamina en 2 ml de 1,2-dicloroetano. Tras agregar 9,1 mg (0,144 mMol) de cianoborhidruro de sodio se agita durante 12 horas. Luego se diluye con diclorometano/isopropanol 4:1, se lava dos veces con agua, se seca con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol 95:5. Rendimiento: 18 mg (33 % del teórico) del compuesto deseado.

	
Rendi- miento	33 %
Masa	ESI :MH ⁺ 457 (98 %) 455 (93 %) 249 (55 %)

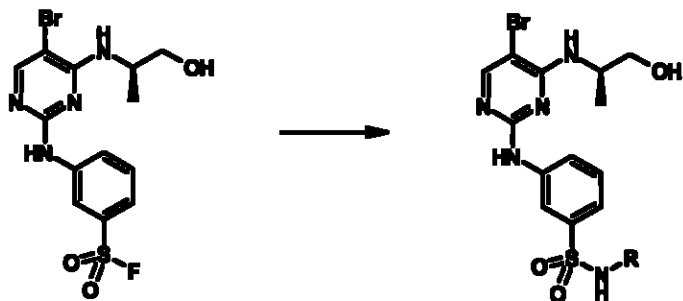
En una forma de procedimiento análoga también se preparan los compuestos N° 159, 160, 161, 163, 167, 168, 170, 174, 175, 191, 192, 203 y 204.

Ejemplo 295 y 296

En una forma de procedimiento análoga al ejemplo 1 también se preparan los siguientes dos compuestos:

		
Ejemplo	295	296
Rendimiento	46 %	47 %
Masa	ESI : MH ⁺ 432 (30 %) 434 (31 %) 123 (100 %)	ESI : MH ⁺ 446 (45 %) (49 %) 123 (90 %)

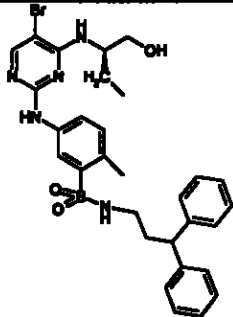
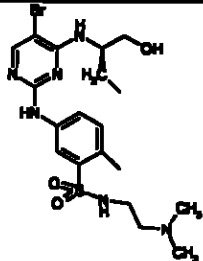
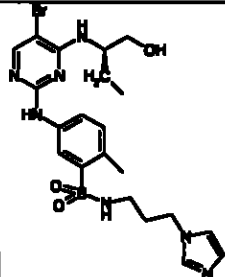
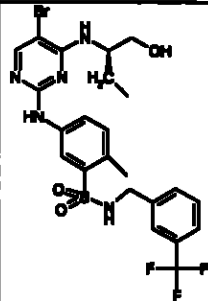
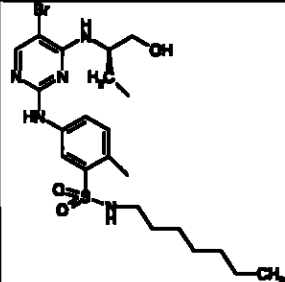
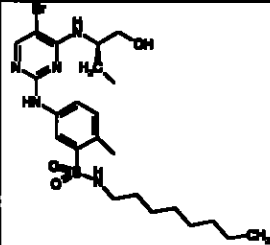
Preparación de las sulfonamidas de la fórmula general I

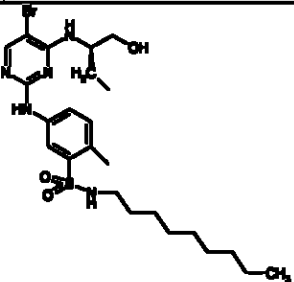
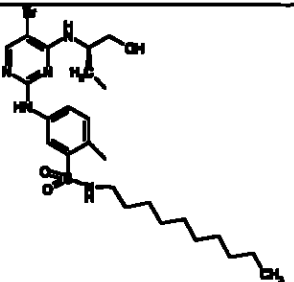
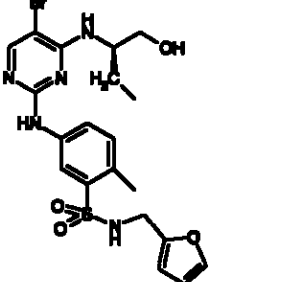
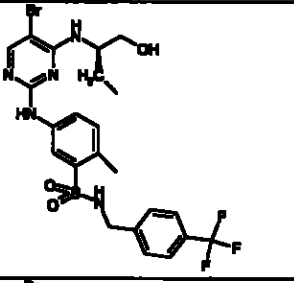
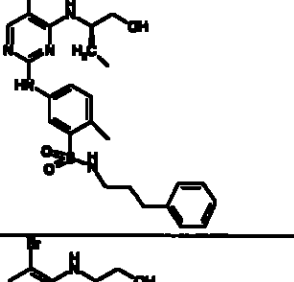
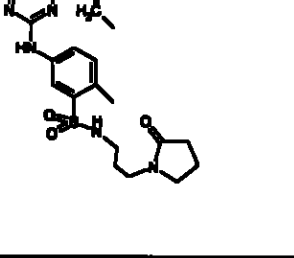


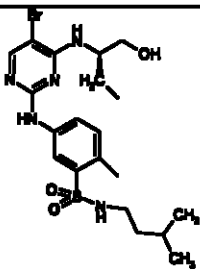
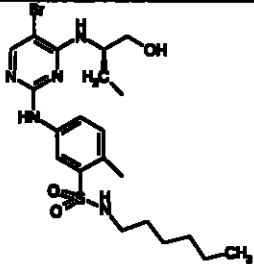
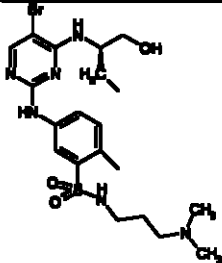
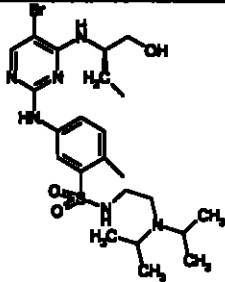
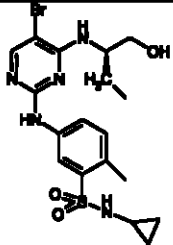
Se colocan 0,2 mmol de ácido fluorosulfónico en el reactor de un sintetizador. Se agrega 1,0 ml de solvente, preferentemente 2-butanol. Por medio de una pipeta se agregan, en forma sucesiva, 0,2 ml de (0,2 mmol) de DMAP, disuelto en un solvente, p.ej., DMSO o 2-butanol, y 0,2 ml (0,2 mmol) de amina, disuelta en 2-butanol. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 20 horas a 80°C. Una vez terminada la reacción, se extrae el producto crudo con una pipeta y el reactor se lava con 1,0 mL de THF. La solución del producto crudo se concentra luego por evaporación y se purifica por medio de HPLC.

Se prepararon los siguientes compuestos:

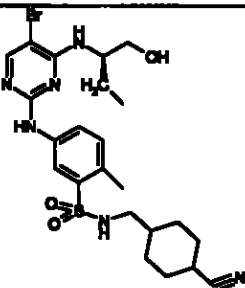
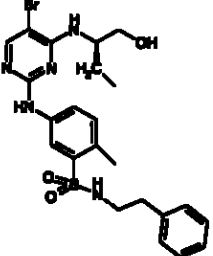
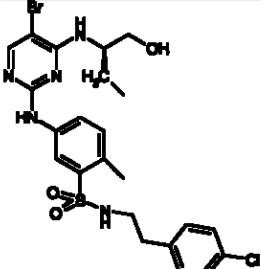
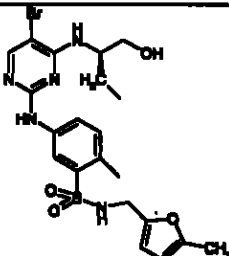
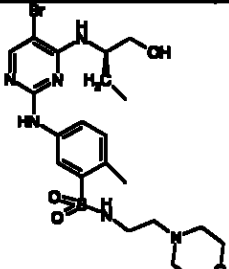
N° de ej.	Compuesto	Peso molar	ESI-MS
297		526,4968	526/528
298		562,5298	562/564

299		624,6006	624/626
300		501,4471	501/503
N° ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS
301		538,4682	538/540
302		588,4465	588/590
303		528,5126	528/530
304		542,5394	542/544

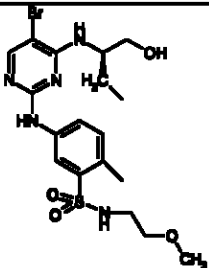
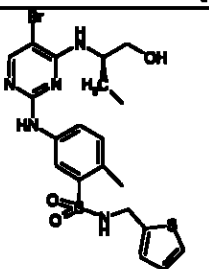
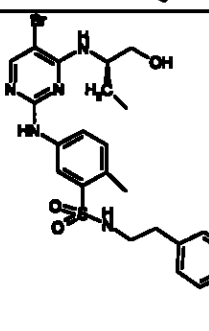
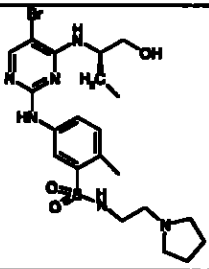
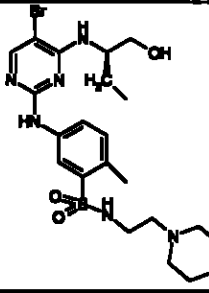
305		556, 5662	556/558
N° ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS
306		570, 593	570/572
307		510, 4106	510/512
308		588, 4465	588/590
309		548, 503	548/550
310		555, 4949	555/557

N°de ej.	Compuesto	Peso molar	ESI-MS
311		500,459	500/502
312		514,4858	514/516
313		515,4739	515/517
314		557,5543	557/559
315		470,3896	470/472

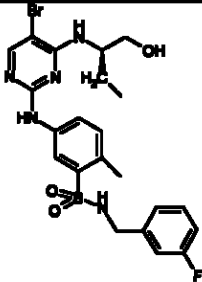
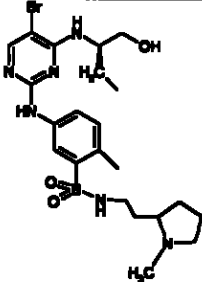
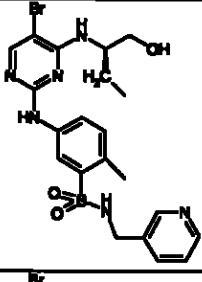
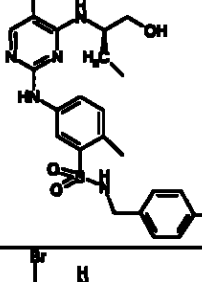
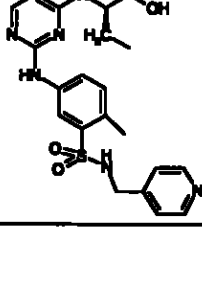
N° ej.	de	Compuesto	Peso molar	ESI-MS
-----------	----	-----------	------------	--------

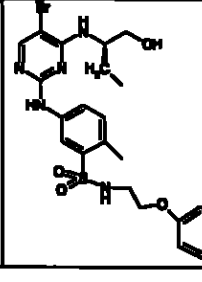
316		551, 5069	551/553
317		534, 4762	534/536
318		568, 9213	568/570
319		524, 4374	524/526
320		543, 4839	543/545

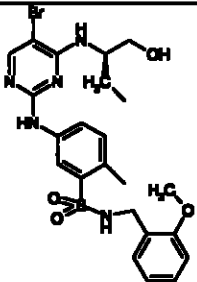
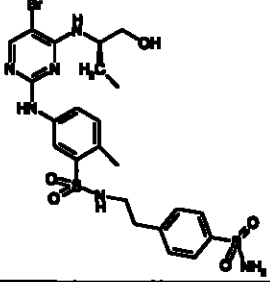
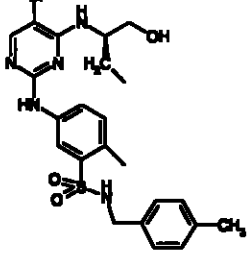
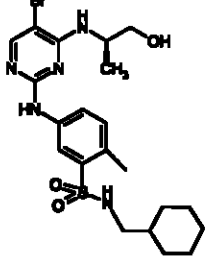
N° ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS
-----------	-----------------	------------	--------

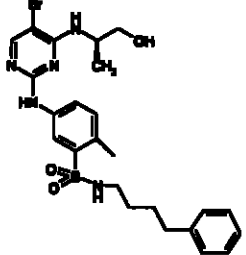
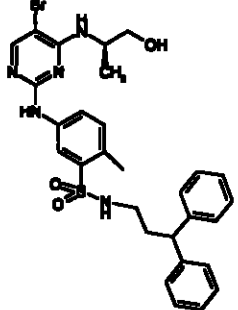
321		488,4044	488/490
322		526,4776	526/528
323		564,502	564/566
324		527,4849	527/529
325		541,5117	541/543

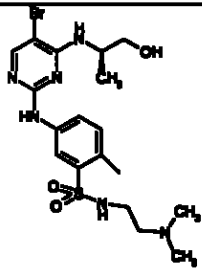
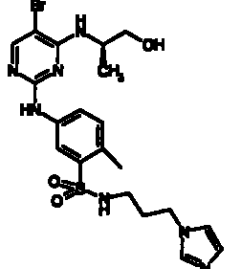
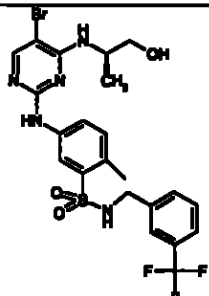
N° ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS
-----------	-----------------	------------	--------

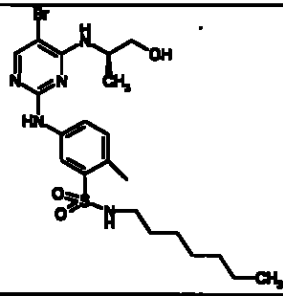
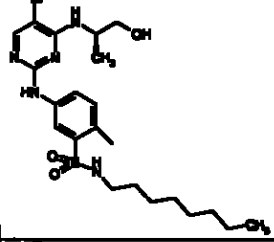
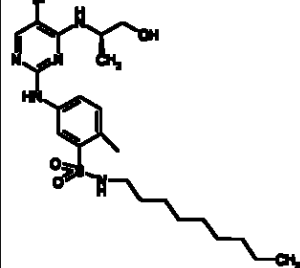
326		538,4395	538/540
327		541,5117	541/543
328		521,4375	521/523
329		538,4395	538/540
330		521,4375	521/523

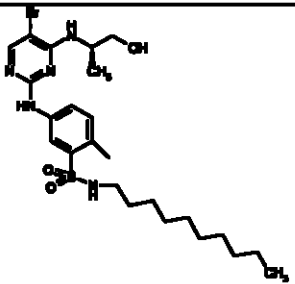
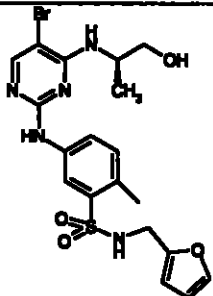
N° ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS
331		550,4752	550/552

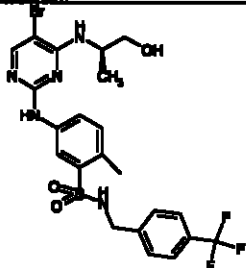
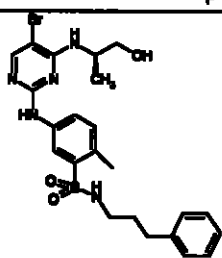
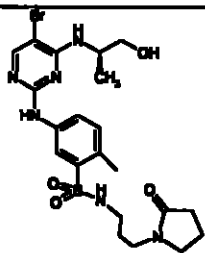
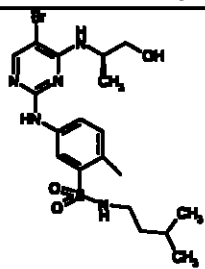
332		550, 4752	550/552
333		613, 5551	613/615
334		534, 4762	534/536
335		512, 47	512/514

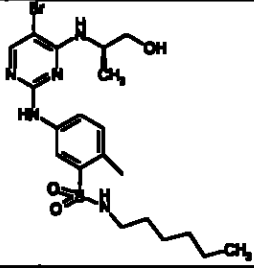
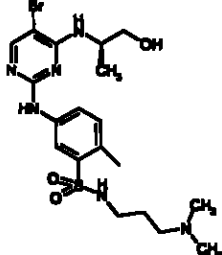
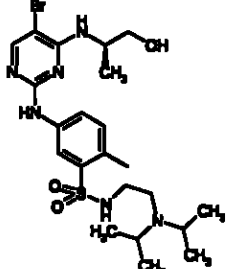
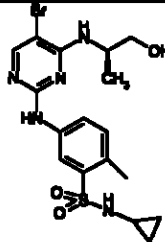
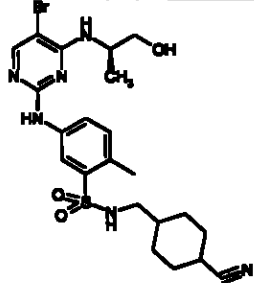
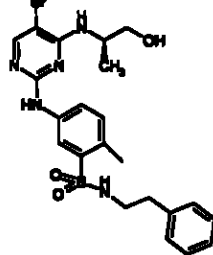
N° ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS
336		548, 503	548/550
337		610, 5738	610/612

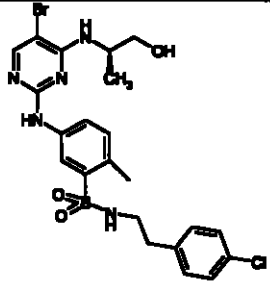
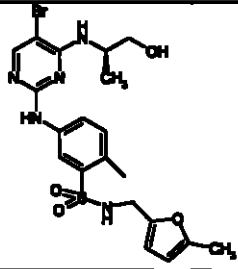
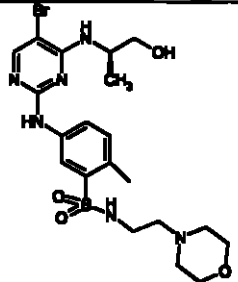
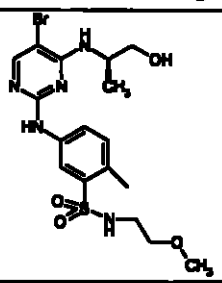
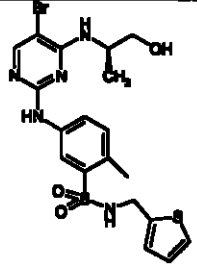
338		487,4203	487/489
339		524,4414	524/526
340		574,4197	574/576

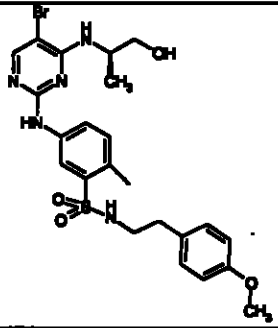
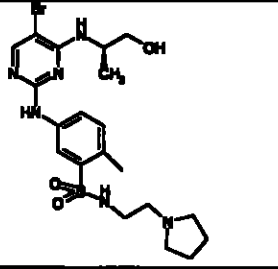
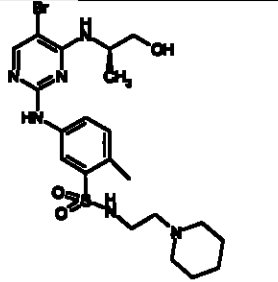
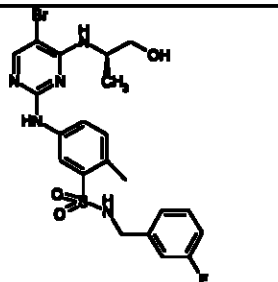
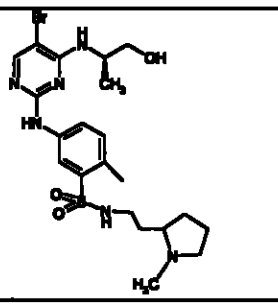
N° ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS
341		514,4858	516/514
342		528,5126	528/530
343		542,5394	542/544

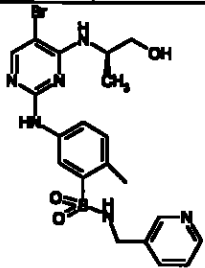
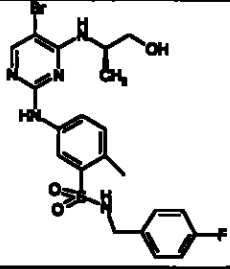
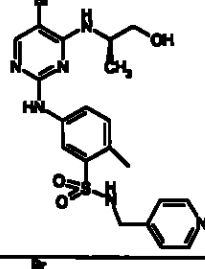
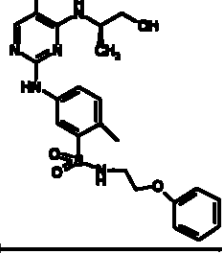
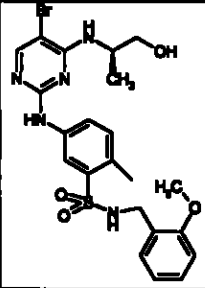
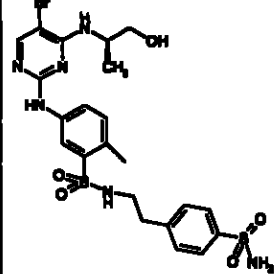
344		556, 5662	556/558
345		496, 3838	496/498

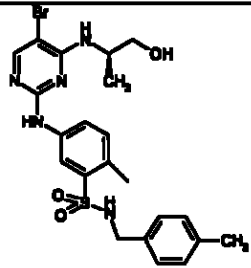
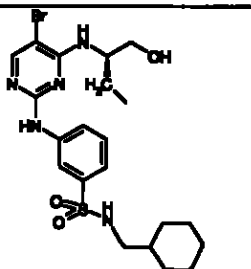
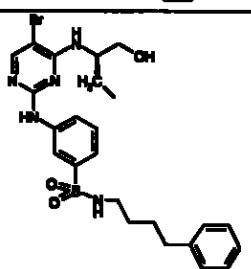
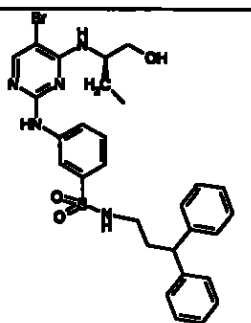
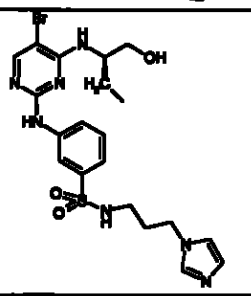
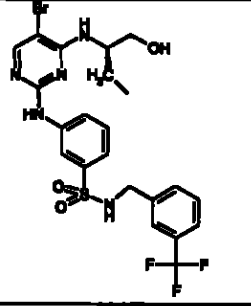
N° ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS
346		574, 4197	574/576
347		534, 4762	534/536
348		541, 4681	541/543
349		486, 4322	486/488

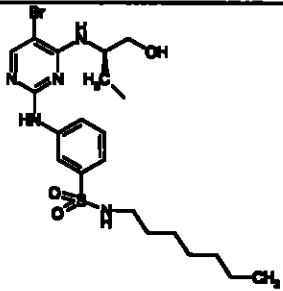
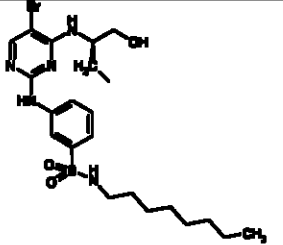
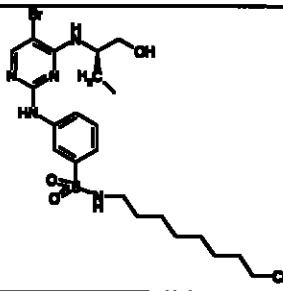
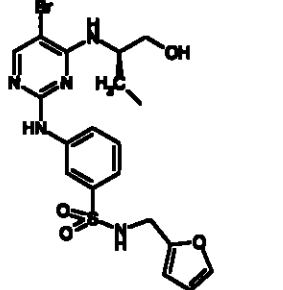
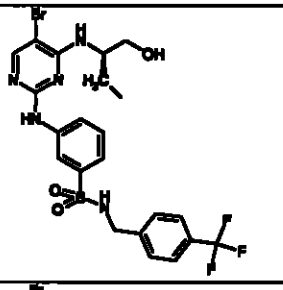
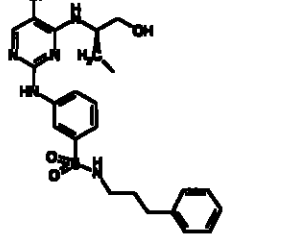
350		500,459	500/502
N° de ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS
351		501,4471	501/503
352		543,5275	543/545
353		456,3628	456/458
354		537,4801	537/539
355		520,4494	520/522

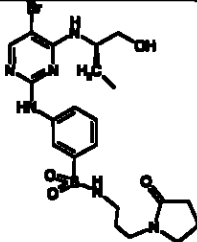
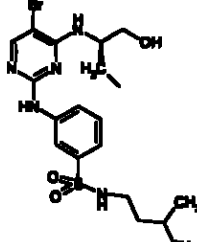
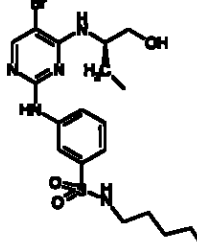
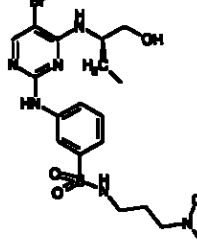
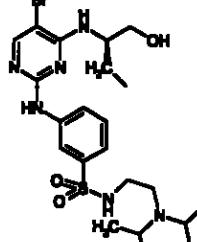
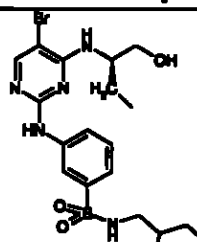
N° ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS
356		554,8945	554/556
357		510,4106	510/512
358		529,4571	529/531
359		474,3776	474/476
360		512,4508	541/514
N° ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS

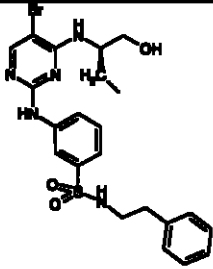
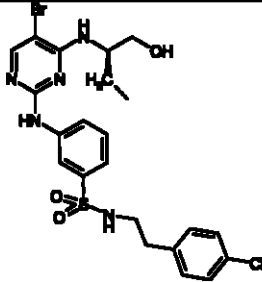
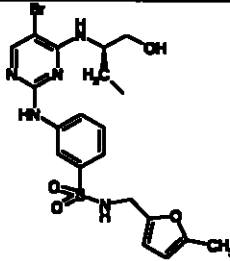
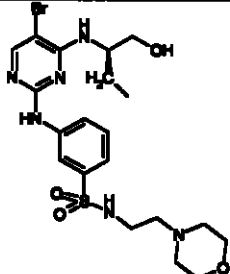
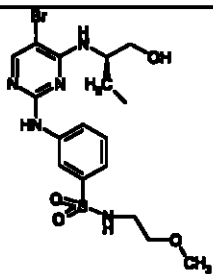
361		550,4752	550/552
362		513,4581	513/515
363		527,4849	527/529
364		524,4127	524/526
N° de ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS
365		527,4849	527/529

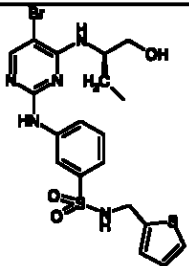
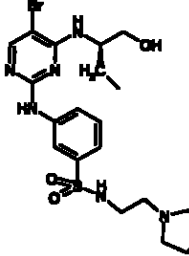
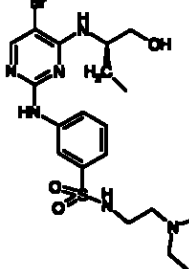
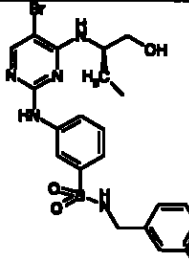
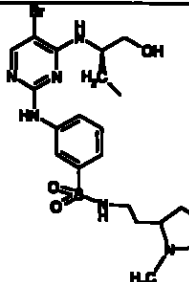
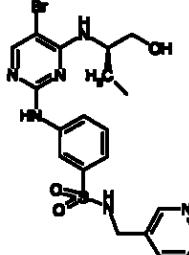
366		507,4107	507/509
367		524,4127	524/526
368		507,4107	507/509
369		536,4484	536/538
N° ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS
370		536,4484	536/538
371		599,5283	599/601

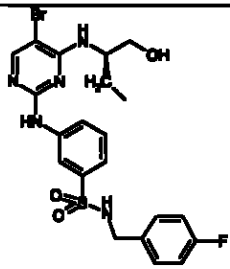
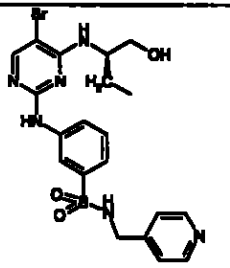
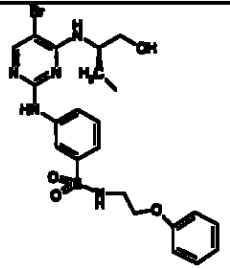
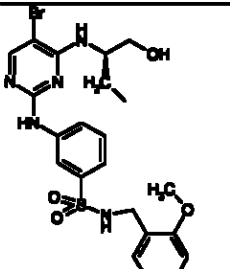
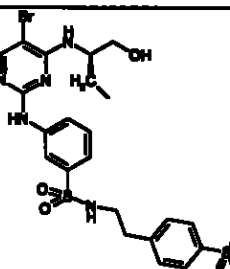
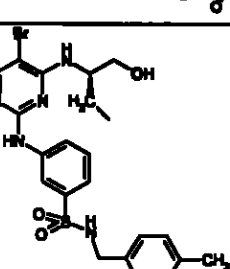
372		520,4494	520/522
373		512,47	512/514
374		548,503	548/550
N° ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS
375		610,5738	610/612
376		524,4414	524/526
377		574,4197	574/576

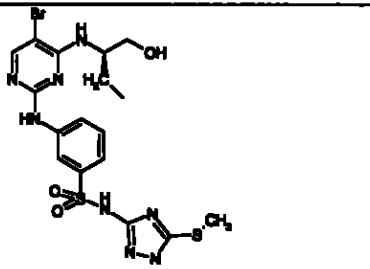
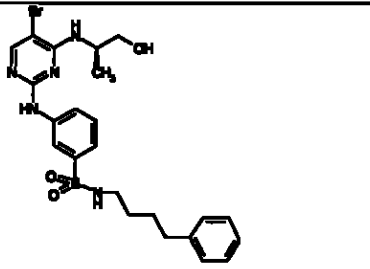
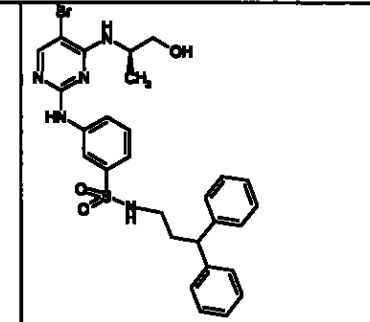
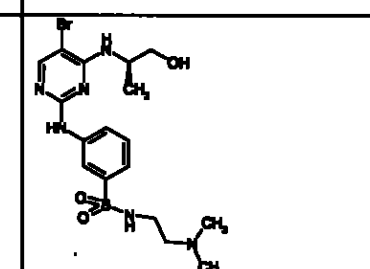
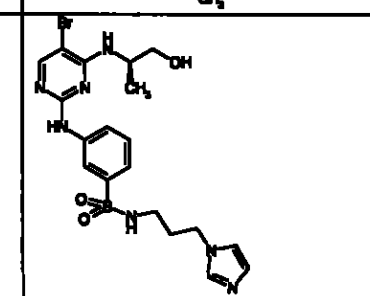
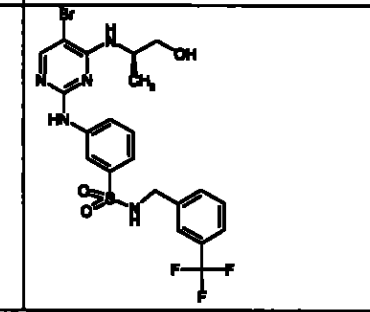
378		514, 4858	514/516
379		528, 5126	528/530
N° ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS
380		542, 5394	542/544
381		496, 3838	496/498
382		574, 4197	574/576
383		534, 4762	534/536

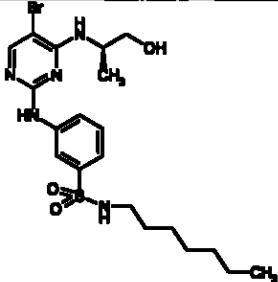
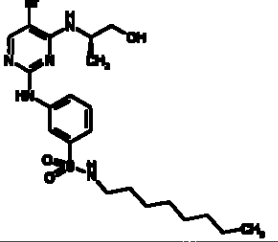
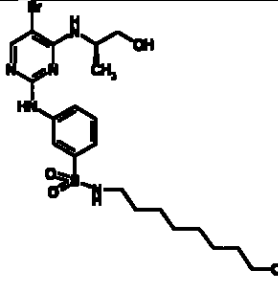
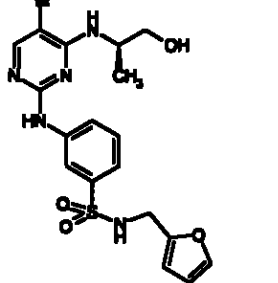
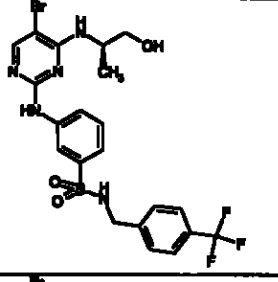
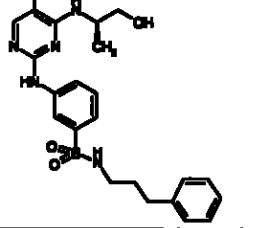
384		541,4681	541/543
N° ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS
385		486,4322	486/488
386		500,459	500/502
387		501,4471	501/503
388		543,5275	543/545
389		537,4801	537/539

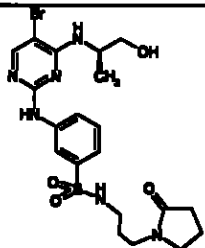
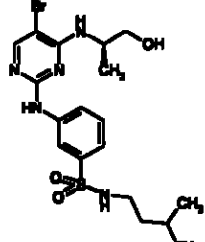
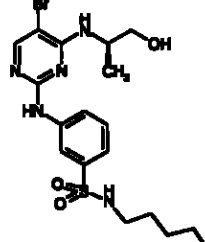
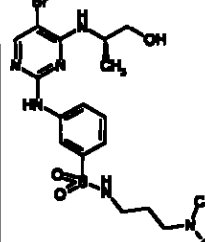
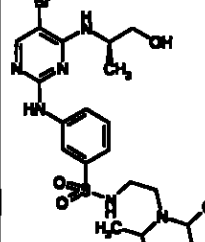
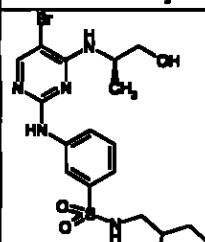
N° ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS
390		520,4494	520/522
391		554,8945	554/556
392		510,4106	510/512
393		529,4571	529/531
394		474,3776	474/476
N° ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS

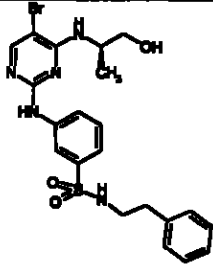
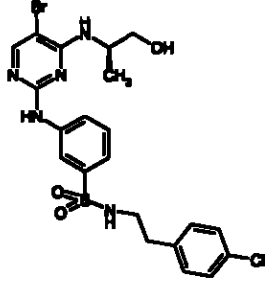
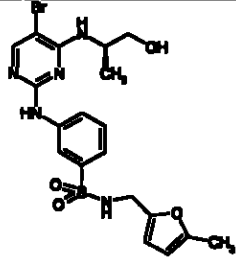
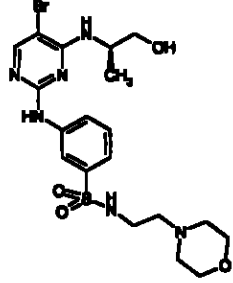
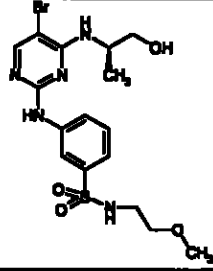
395		512,4508	512/514
396		513,4581	513/515
397		527,4849	527/529
398		524,4127	524/526
399		527,4849	527/529
N° ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS
400		507,4107	507/509

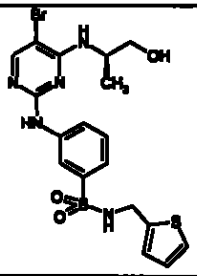
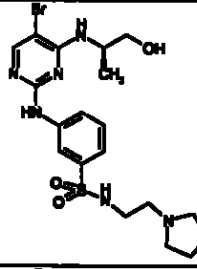
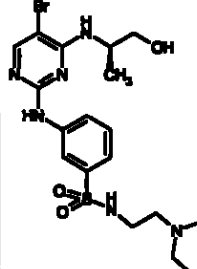
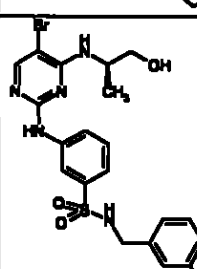
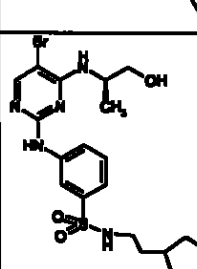
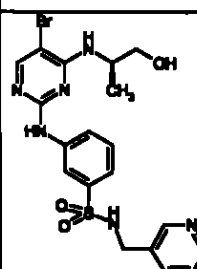
401		524,4127	524/526
402		507,4107	507/509
403		536,4484	526/538
404		536,4484	536/538
N° ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS
405		599,5283	599/601
406		520,4494	520/522

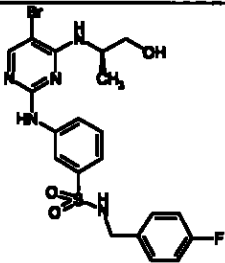
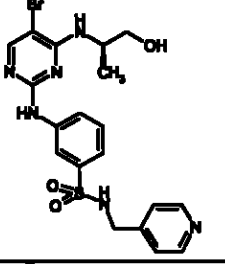
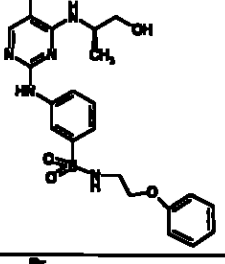
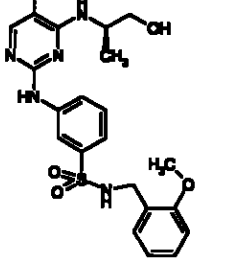
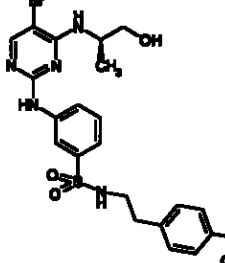
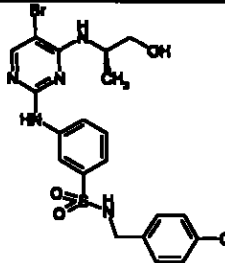
407		529,4419	529/531
408		534,4762	534/536
409		596,547	596/598
N° de ej.	de Compuesto	Peso mo-lar	ESI-MS
410		473,3935	473/475
411		510,4146	510/512
412		560,3929	560/562

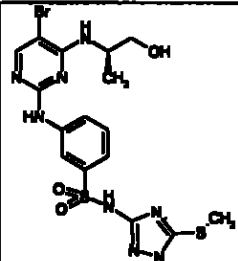
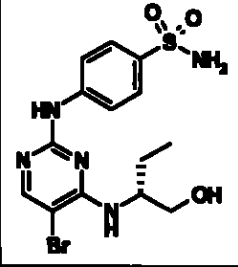
413		500,459	500/502
414		514,4858	514/516
N° de ej.	de Compuesto	Peso molecular	ESI-MS
415		528,5126	528/530
416		482,357	482/484
417		560,3929	560/562
418		520,4494	520/522

419		527,4413	527/529
N° de ej.	de Compuesto	Peso mo-lar	ESI-MS
420		472,4054	472/474
421		486,4322	486/488
422		487,4203	487/489
423		529,5007	529/531
424		523,4532	523/525

N° ej.	de Compuesto	Peso mo- lar	ESI-MS
425		506,4226	506/508
426		540,8677	540/542
427		496,3838	496/498
428		515,4303	515/517
429		460,3508	460/462
N° ej.	de Compuesto	Peso mo- lar	ESI-MS

430		498, 424	498/500
431		499, 4313	499/501
432		513, 4581	513/515
433		510, 3859	510/512
434		513, 4581	513/515
N° de ej.	de Compuesto	Peso molecular	ESI-MS
435		493, 3839	493/495

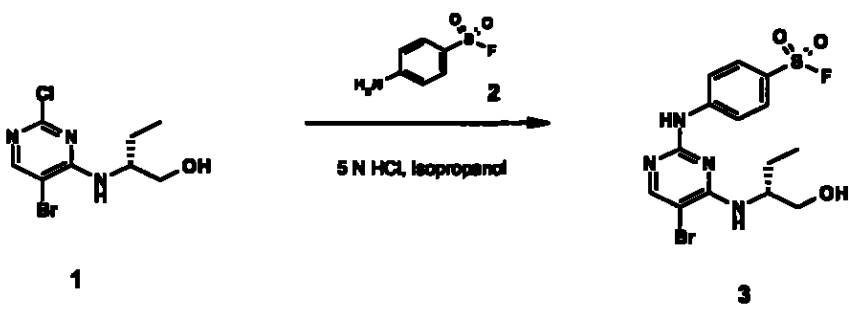
436		510,3859	510/512
437		493,3839	493/495
438		522,4216	522/524
439		522,4216	522/524
N° de ej.	de Compuesto	Peso molar	ESI-MS
440		585,5015	585/587
441		506,4226	506/508

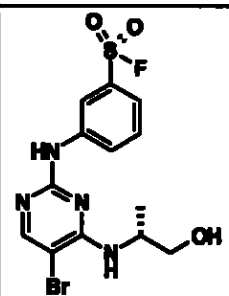
442		515,4151	515/517
443 *)		416,30	416/418

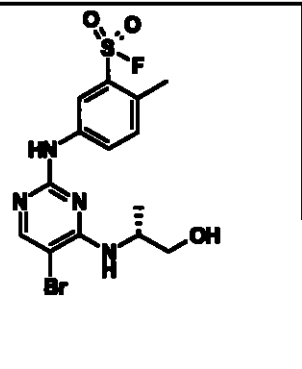
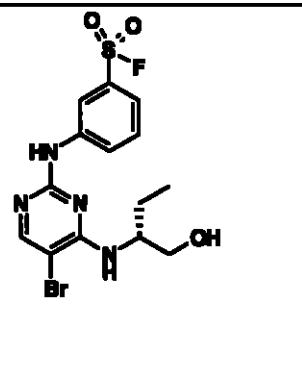
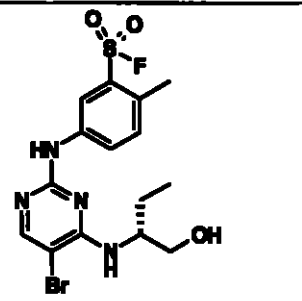
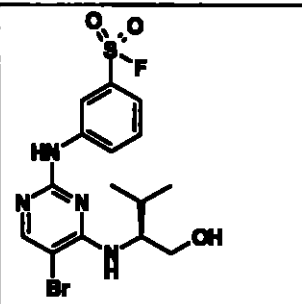
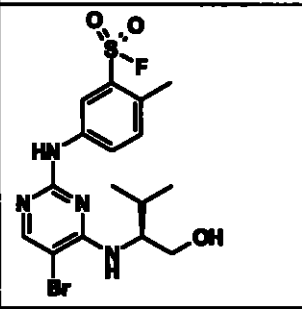
*) preparado según el procedimiento descrito para las sulfonamidas

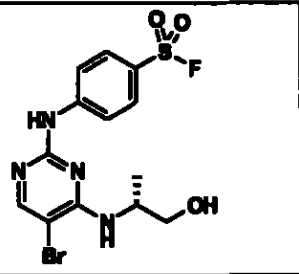
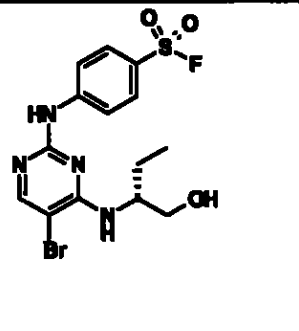
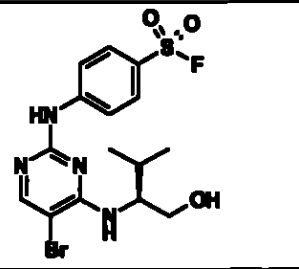
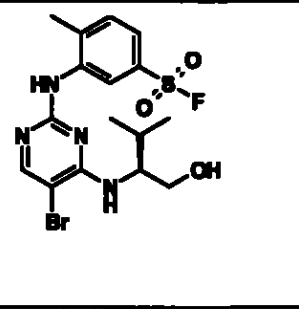
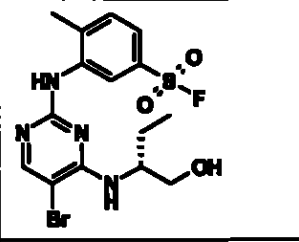
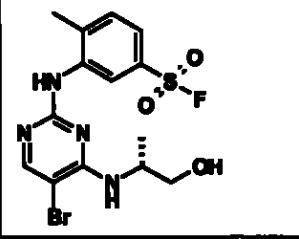
Preparación del pirimidin-fluorosulfonilo de la fórmula general I

La preparación de los ácidos pirimidin-fluorosulfónicos se produce análogamente a la preparación de las amidas del ácido sulfónico.



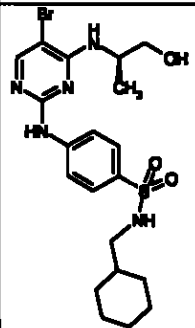
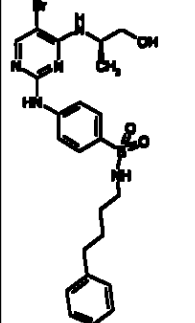
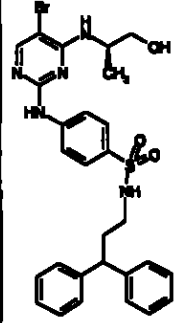
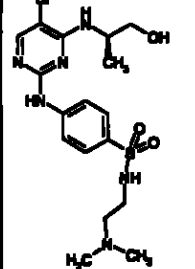
N° de ej.	Compuesto	Peso mo- lar	Punto de fu- sión[° C] y ESI-MS
444		405,25	217-220 405/407

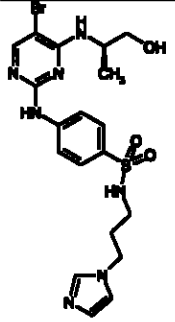
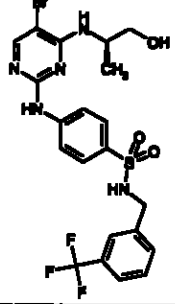
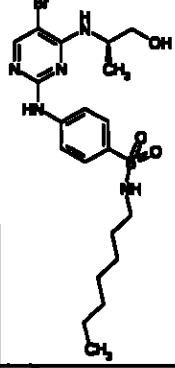
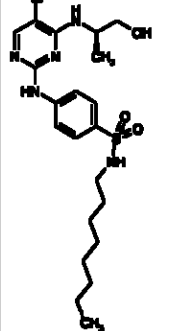
445		419, 27	196-202 419/421
446		419, 27	165-196 419/421
N° de ej.	Compuesto	Peso mo- lar	Punto de fu- sión [° C] y ESI-MS
447		433, 30	198-204 433/435
448		433, 30	144-149 433/435
449		447, 33	219-222 447/449

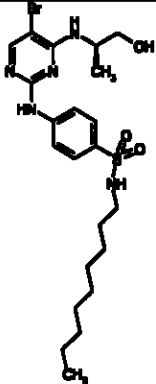
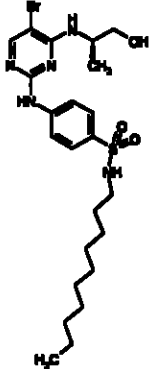
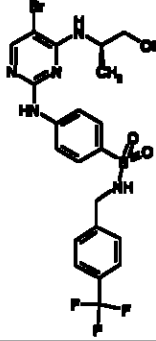
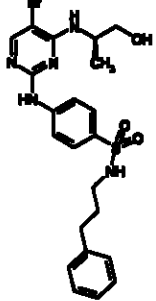
450		405,25	170-173 405/407
451		419,27	226-228 419/421
N° de ej.	Compuesto	Peso mo- lar	Punto de fu- sión [° C] y ESI-MS
452		433,30	433/435
453		447,33	447/449
454		433,30	433/435
455		419,27	419/421

En una forma de procedimiento análoga a los ejemplos descriptos con anterioridad también se prepararon los si-

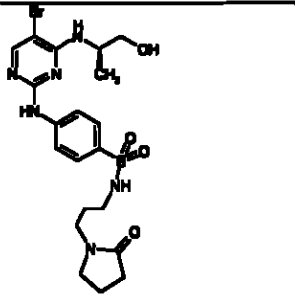
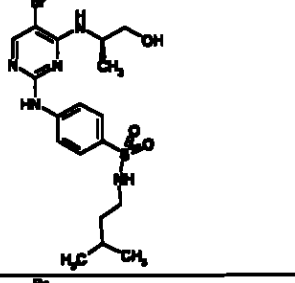
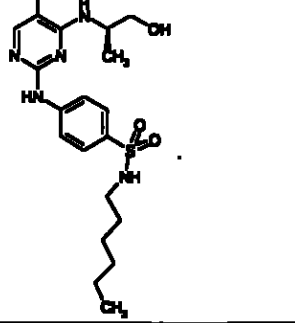
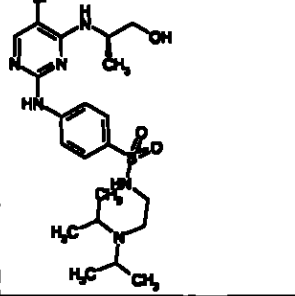
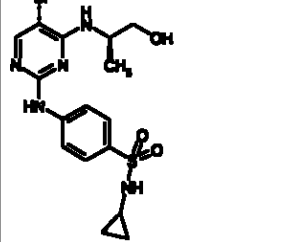
güentes compuestos para:

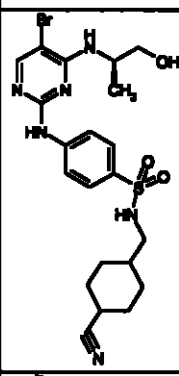
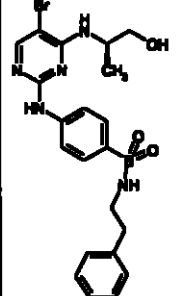
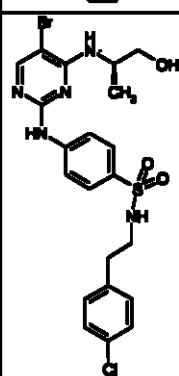
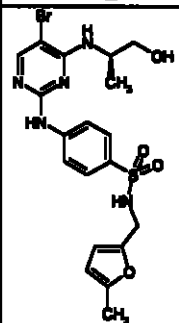
N° de ej.	Compuesto	Peso molecular	ESI-MS
456		498, 4432	498/500
457		534, 4762	534/536
458		596, 547	596/598
459		473, 3935	473/475

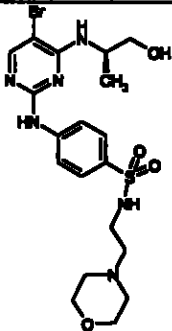
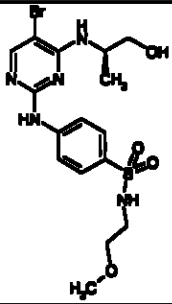
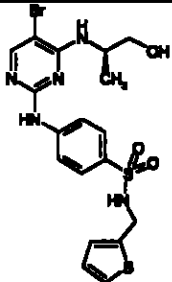
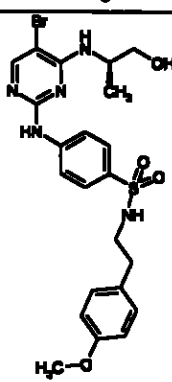
N° de ej.	Compuesto	Peso molecular	ESI-MS
460		510,4146	510/512
461		560,3929	560/562
462		500,459	500/502
463		514,4858	514/516

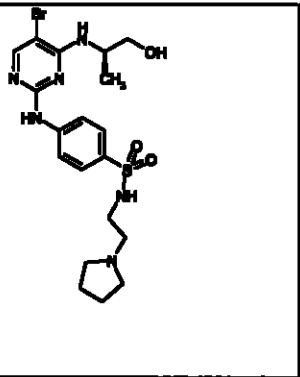
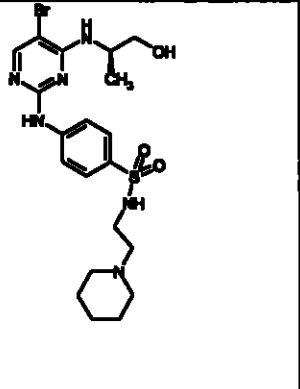
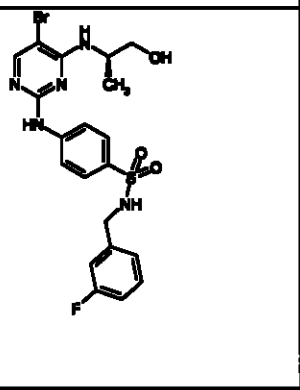
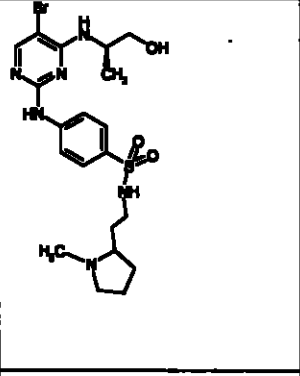
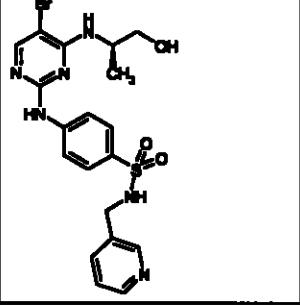
N° de ej.	Compuesto	Peso mo- lecular	ESI-MS
464		528,5126	528/530
465		542,5394	542/544
466		560,3929	560/562
467		520,4494	520/522

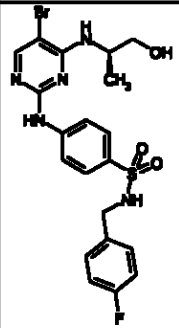
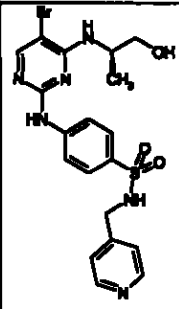
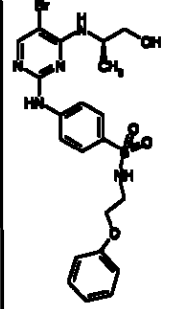
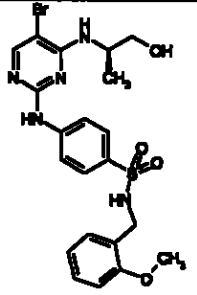
N° de ej.	Compuesto	Peso mo- lecular	ESI-MS
-----------	-----------	---------------------	--------

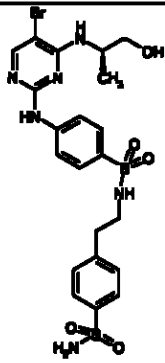
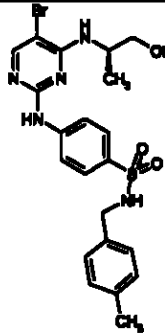
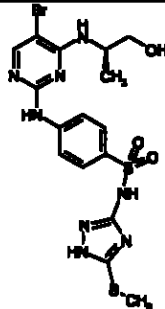
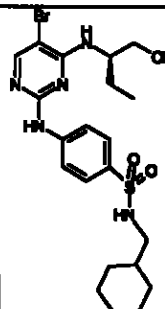
468		527,4413	527/529
469		472,4054	472/474
470		486,4322	486/488
471		529,5007	529/531
472		442,336	442/444

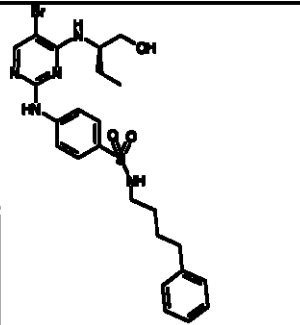
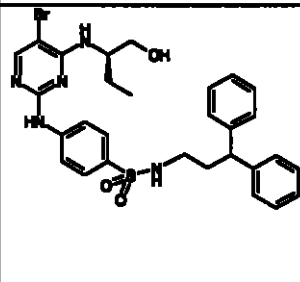
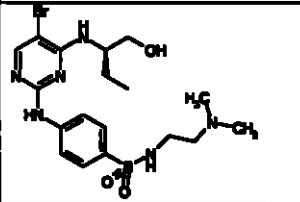
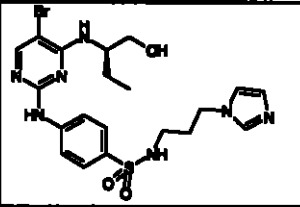
N° de ej.	Compuesto	Peso molecular	ESI-MS
473		523,4532	523/525
474		506,4226	506/508
475		540,8677	540/542
476		496,3838	496/498

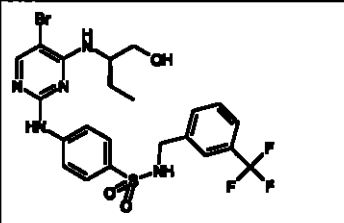
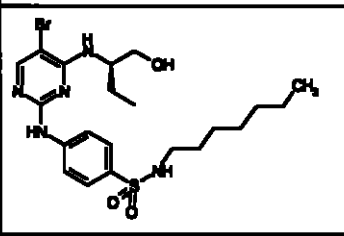
N° de ej.	Compuesto	Peso mo- lecular	ESI-MS
477		515,4303	515/517
478		460,3508	460/462
479		498,424	498/500
480		536,4484	536/538
N° de ej.	Compuesto	Peso mo- lecular	ESI-MS

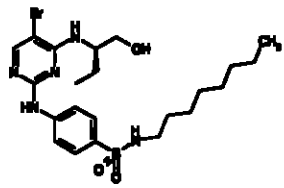
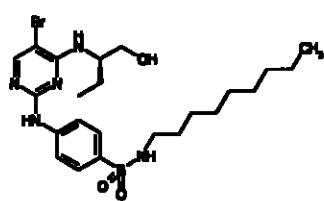
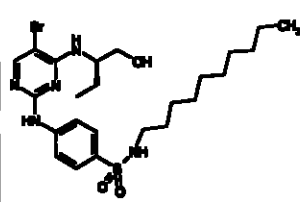
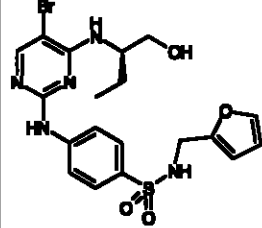
481		499, 4313	499/501
482		513, 4581	513/515
483		510, 3859	510/512
484		513, 4581	513/515
N° de ej.	Compuesto	Peso mo- lecular	ESI-MS
485		493, 3839	493/495

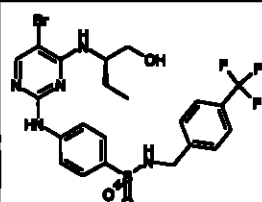
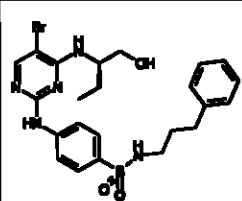
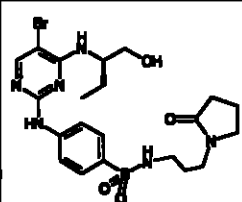
486		510,3859	510/512
487		493,3839	493/495
488		522,4216	522/524
N° de ej.	Compuesto	Peso mo- lecular	ESI-MS
489		522,4216	522/524

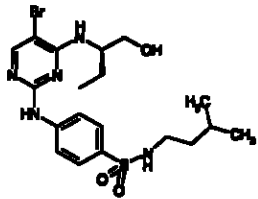
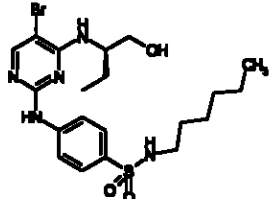
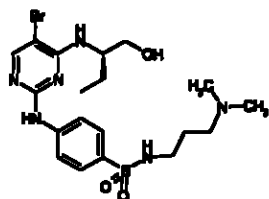
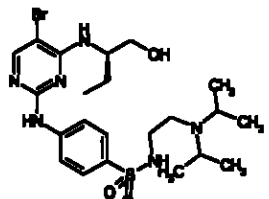
490		585, 5015	585/587
491		506, 4226	506/508
492		515, 4151	515/517
N° de ej.	Compuesto	Peso mo- lecular	ESI-MS
493		512, 47	

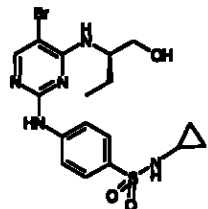
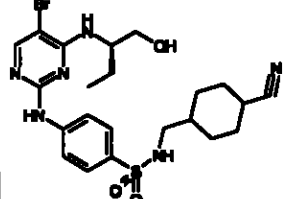
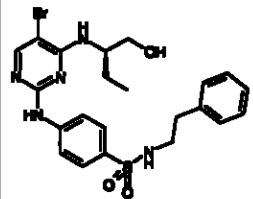
494		548,503	
495		610,5738	
496		487,4203	
497		524,4414	

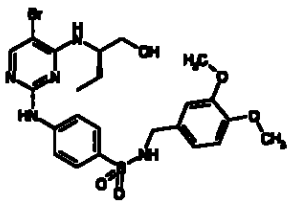
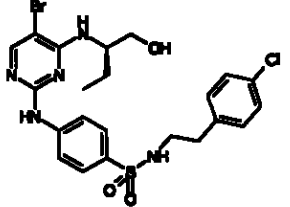
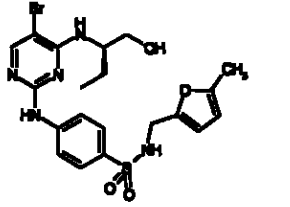
N° de ej.	Compuesto	Peso molecular	ESI-MS
498		574,4197	
499		514,4858	

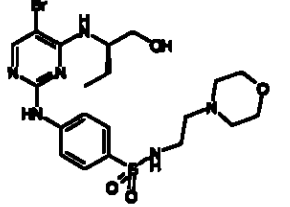
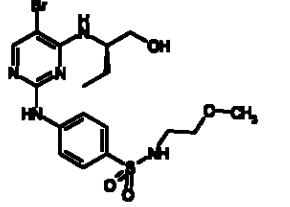
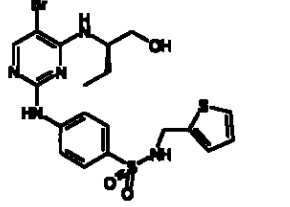
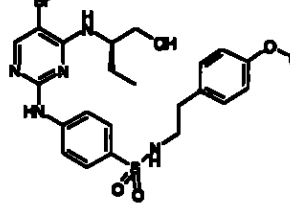
500		528, 5126	
501		542, 5394	
502		556, 5662	
503		496, 3838	

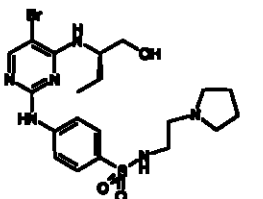
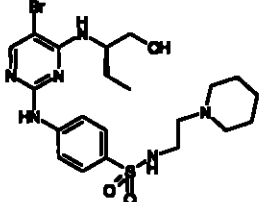
N° de ej.	Compuesto	Peso molecular	ESI-MS
504		574, 4197	
505		534, 4762	
506		541, 4681	

507		486,4322	
508		500,459	
509		501,4471	
510		543,5275	

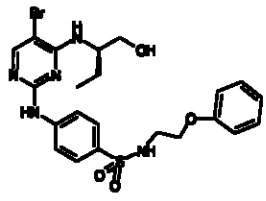
N° de ej.	Compuesto	Peso molecular	ESI-MS
511		456,3628	
512		537,4801	
513		520,4494	

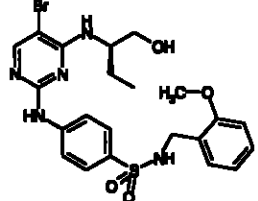
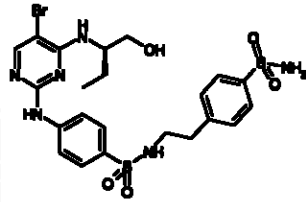
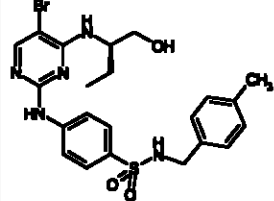
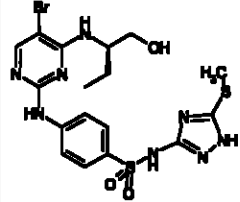
514		566,4742	
515		554,8945	
516		510,4106	

N° de ej.	Compuesto	Peso molecular	ESI-MS
517		529,4571	
518		474,3776	
519		512,4508	
520		550,4752	

521		513,4581	
522		527,4849	

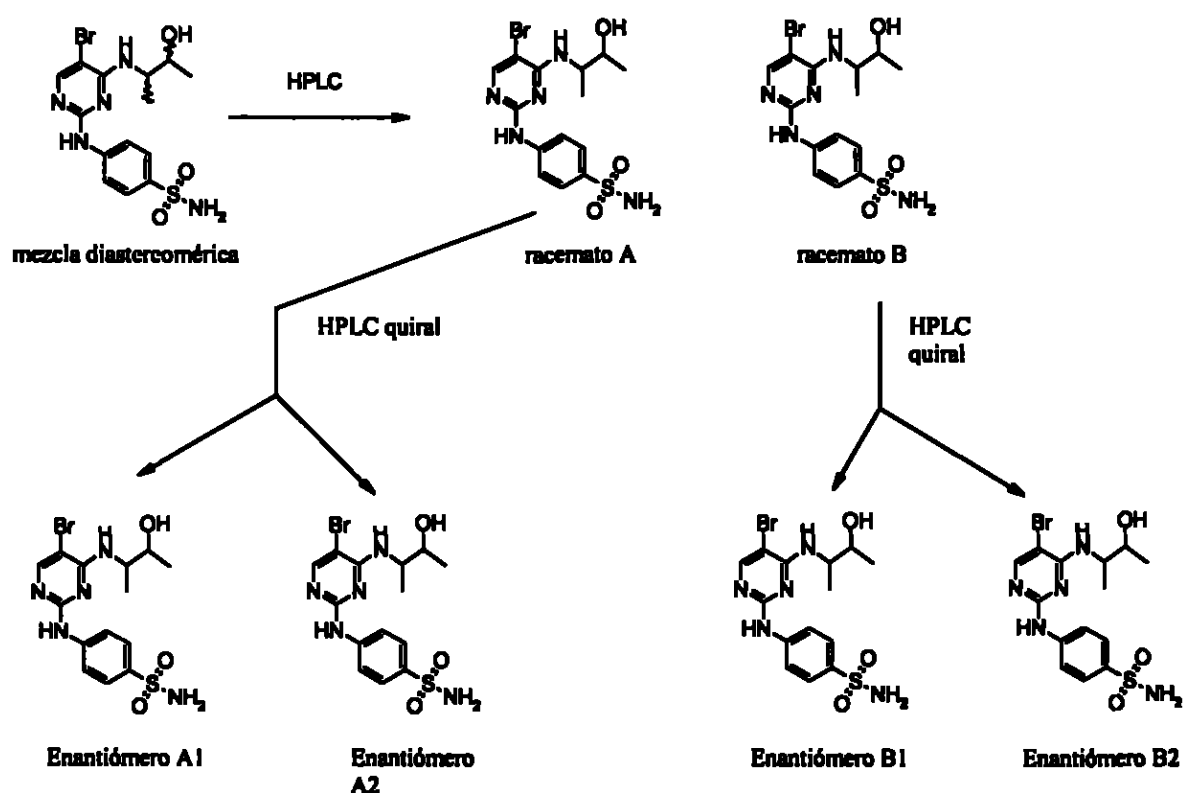
N° de ej.	Compuesto	Peso molecular	ESI-MS
523		524,4127	
524		527,4849	
525		507,4107	
526		524,4127	
527		507,4107	

528		536,4484	
-----	---	----------	--

N° de ej.	Compuesto	Peso molecular	ESI-MS
529		536,4484	
530		599,5283	
531		520,4494	
532		529,4419	

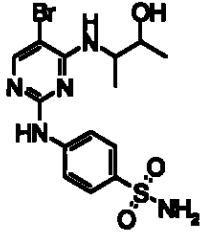
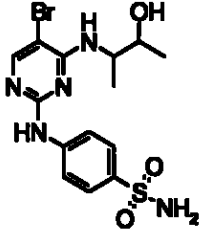
Separación de mezclas diastereoméricas de los compuestos de la invención

Separación en el ejemplo de la mezcla diastereomérica del compuesto N° 274



La mezcla diastereomérica se separó en los dos racematos correspondientes (A y B) por medio de HPLC. Condiciones:

Columna: Kromasil C18 (5 μ m) 150x4,6mm
Eluyente: 25 % acetonitrilo/agua con 1 ml de NH₃/l;
Flujo: 1,0 ml/min
Detección: PDA 300nm
Tiempos de retención: Racematos A - 11,6 min
Racematos B - 12,4 min

	 racemato B	 racemato A
NMR	DMSO-d6: 9,68, s, 1 H 8,12, s, 1 H 7,87, d, 2 H 7,70, d, 2 H 7,14, s, 2 H 6,15, d, 1 H 5,01, d, 1 H 4,10, m, 1 H 3,80, m, 1 H 1,22, d, 3 H 1,1, d, 3 H	DMSO-d6: 9,68, s, 1 H 8,11, s, 1 H 7,85, d, 2 H 7,69, d, 2 H 7,16, s, 2 H 6,35, d, 1 H 4,90, d, 1 H 4,08, m, 1 H 3,80, m, 1 H 1,18, d, 3 H 1,12, d, 3 H

A continuación se separaron los racematos A y B por medio de HPLC quirral.

Condiciones:

Columna: Chiralpak AD(10 μ m) 250x4,6mm

Eluyente: hexano/ etanol 80:20

Flujo: 1,0 ml/min

Detección: PDA 300nm

Tiempos de retención: Enantiómero A1 - 16,6 min

Enantiómero A2 - 19,6 min

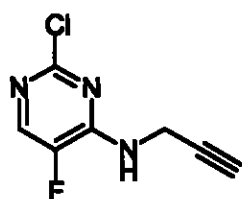
Enantiómero B1 - 16,0 min

Enantiómero B2 - 17,8 min

Preparación de las etapas intermedias utilizadas preferentemente para la síntesis de los compuestos de la invención de la fórmula general I.

Ejemplo 1.0Preparación de N-(2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil)-N-2-propinilamina

Se disuelven 11,1 g (66 mmol) de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina en 60 ml de acetonitrilo, se agregaron 10,2 ml (73 mmol) de trietilamina y 6,0 ml de (86 mmol) de propinilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y luego se vierte en agua. La mezcla se extrae por medio de acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_2 y el solvente se evapora por medio de presión negativa. Luego de la recristalización del material residual con éter diisopropílico/hexano, el rendimiento es de 10,6 g (87 % del teórico) del producto.



5-H 8,18

Solvente: DMSO

4CH (3,3Hz,1H)

Rendimiento: 87 %

4,14 (dd,2H)

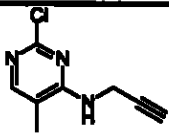
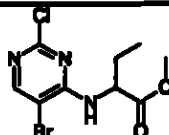
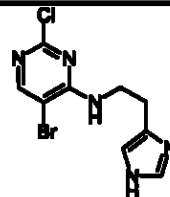
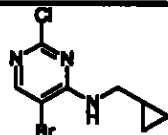
Punto de fusión: 96° C

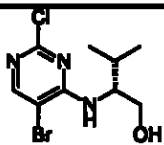
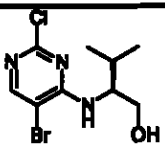
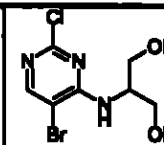
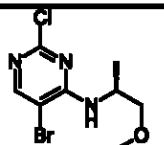
NH 3,20 (t,1H)

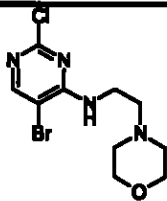
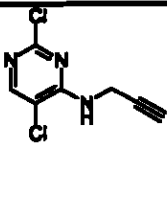
8,65 (tb,1H)

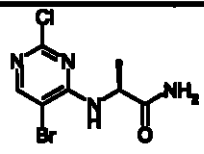
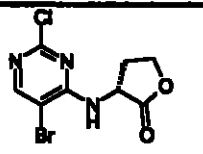
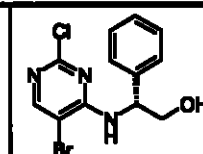
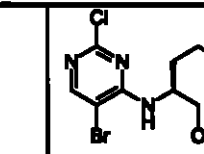
Los siguientes derivados de 4-(diaminociclohexilo) descritos se sintetizan por medio de aminaciones reductivas de los cetoderivados descritos, utilizando triacetoxiborhidruro (Abdel-Magid, Carson, Harris, Maryanoff, Sha, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3849). El cetoderivado se obtiene por oxidación de TPAP (Griffith, Ley, *Aldrichimica Acta* 1990, 23, 13) del correspondiente alcohol.

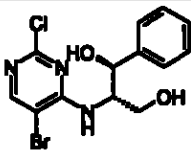
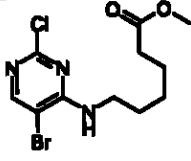
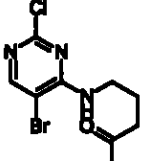
En una forma de procedimiento análoga también se preparan los siguientes compuestos intermediarios.

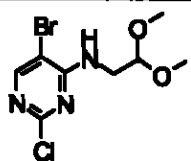
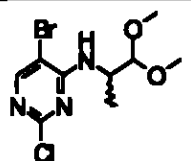
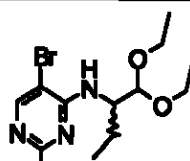
				
N° de ej.	1.1	1.2	1.3	1.4
Sol-ventes	CDCl ₃	DMSO	DMSO	DMSO
5-H	7,87 (s,1H)	8,34 (s,1H)	8,24 (s,1H)	8,23 (s,1H)
4CH	4,32 (dd,2H)	4,48 (q,1H)	3,59 (td,2H)	3,21 (t,2H)
	2,30 (t,1H)	1,93 (dq,2H)	2,78 (t,2H)	1,10 (mc,1H)
5CH		0,92 (t,3H)	7,57 (s,1H)	0,42 (mc,2H)
	2,03 (s,3H)	3,66 (s,3H)	6,85 (s,1H)	0,37 (mc,2H)
NH			7,90 (tb,1H)	7,84 (t,1H)
	4,91 (sb,1H)	7,69 (d,1H)	11,92 (sb,1H)	
Rendi-miento	80 %	42 %	33 %	74 %
P. f.	121-121,5° C	73° C	90° C	98° C

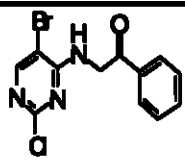
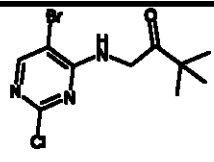
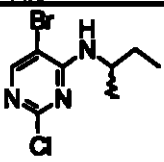
				
N° de ej.	1.5	1.6	1.7	1.8
Sol-ventes	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
6-H 4CH OH NH	8,26 (s,1H) 3,59 (mc,2H) 3,90 (mc,1H) 1,98 (mc,1H) 0,94 (d,3H) 0,86 (d,3H) 4,67 (mb,1H) 6,75 (sb,1H)	8,26 (s,1H) 3,58 (mc,2H) 3,97 (mc,1H) 1,96 (mc,1H) 0,92 (d,3H) 0,84 (d,3H) 4,74 (t,1H) 6,87 (d,1H)	8,27 (s,1H) 3,58 (sb,4H) 4,14 (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)
Rendi-miento	82 %	91 %	41 %	74 %
P. f.	113-114° C	121 - 122° C	155-156° C	aceite

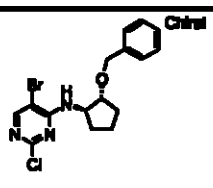
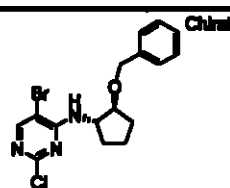
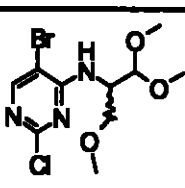
		
N° de ej.	1.9	1.10
Solvente	DMSO	DMSO
6-H	8,24 (s,1H)	8,36 (s,1H)
4CH	3,49 (q,2H)	4,14 (d,2H)
	2,50 (t,2H)	3,18 (t,1H)
	2,42 (t,4H)	
	3,56 (t,4H)	
OH		
NH	7,57 (sb,1H)	8,40 (s,1H)
Rendi- miento	31 %	73
P. f.	118 - 119° C	103 - 104° C

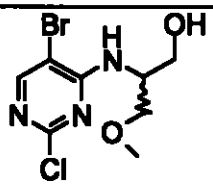
				
N° de ej.	1.11	1.12	1.13	1.14
Sol-vente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
6-H	8,30 (s,1H)	8,32 (s,1H)	8,29 (s,1H)	8,24 (s,1H)
	4,46	5,04 (q,1H)	3,7-3,9 (2H)	4,25 (m,1H)
	(dq,1H)	2,39 (m,2H)	5,19 (m,1H)	3,48 (m,2H)
NH	1,38 (d,3H)		7,2-7,4 (5H)	
		4,31 (q,1H)	7,72 (d,1H)	1,86 (m,2H)
	7,60		5,09 (t,1H)	
OH	(sb,1H)			
		4,40 (t,1H)		2,43 (m,2H)
		8,13 (d,1H)		2,03 (s,3H)
	7,29			7,13 (d,1H)
	(sb,1H)			4,88 (t,1H)
	7,21 (d,1H)			
Rendi- miento	87 %	63 %	99 %	78 %
P. f.	234° C de- sc.	210° C de- sc.	152-153° C	130° C

			
N° de ej.	1.15	1.16	1.17
Solvente	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)
Rendimiento	93 %	99 %	11 %
P. f.	Aceite	Aceite	Aceite

			
N° de ej.	1.18	1.19	1.20
Rendimiento	86 %	64 %	87 %
Masa	ESI : MH ⁺ 297 (2 %) 266 (22 %) 234 (30 %)	ESI : MH ⁺ 311 (2 %) 248 (20 %) 236 (18 %)	CI : M ⁺ 354 (100 %) 352 (72 %) 308 (54 %)

			
N° de ej.	1.21	1.22	1.23
Rendimiento	26 %	~20 %	89 %
Masa	EI : M ⁺ 327 (10 %) 222 (36 %) 105 (100 %)	NMR, CDCl ₃ 8,16 (s, 1H) 6,55 (s, 1H) 4,43 (d, 2H) 1,29 (s, 9H)	EI : M ⁺ 265 (15 %) 236 (100 %) 209 (18 %)

			
N° de ej.	1.24	1.25	1.26
Rendimiento	75 %	70 %	83 %
Masa	CI : M ⁺ 384 (100 %) 212 (21 %) 91 (7 %)	CI M ⁺ 384 (100 %) 212 (21 %) 91 (7 %)	ESI : 319 3 % 278 100 % 220 68 %

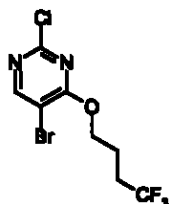
	
N° de ej.	1.27
Rendimiento	98 %
Masa	ESI:MH ⁺ 296 (90 %) 298 (100 %) 210 (12 %)

Ejemplo 2.0

Preparación de 5-bromo-2-cloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)pirimidina

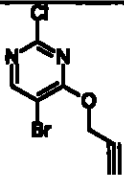
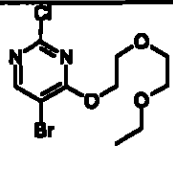
Se mezclan 3,19 g (14 mmol) de 5-bromo-2,4-

dicloropirimidina con 8,06 g (63 mmol) de 4,4,4-trifluorobutanol y se agregan lentamente 0,74 ml de (8,4 mmol) de ácido trifluorometansulfónico. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y luego se vierte en agua. La mezcla se extrae por medio de acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_2$ y el solvente se evapora mediante presión negativa. El producto se contamina siempre con cantidades variables de 2,4-bisalcóxipirimidina. Por ello, el material residual se purifica por cromatografía de gradiente con gel de sílice como material soporte (eluyente: hexano y hexano/acetato de etilo en relación 9:1). Este procedimiento produce un rendimiento de 1,70 g (38 %) y proporciona además 1,93 g (34 %) de 5-bromo-2,4-bis-(4,4,4-trifluorobutoxi)pirimidina (compuesto de partida).

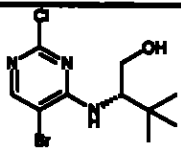
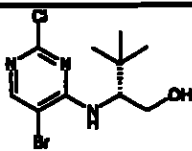
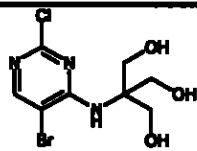
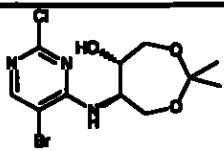


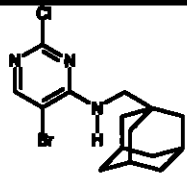
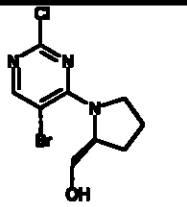
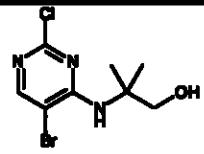
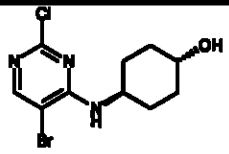
5-H	8,74 (s, 1H)	Cromatografía: H a H/EA
4CH	4,48 (t, 2H)	9:1
	2,00 (mc, 2H)	Rendimiento: 38 %
	2,44 (mc, 2H)	Punto de fusión: 66,5 -
5CH		67,5° C

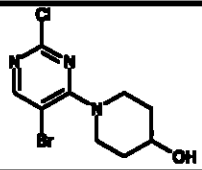
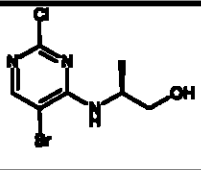
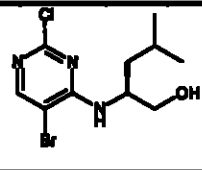
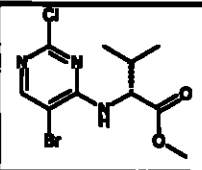
En una forma de procedimiento análoga también se preparan los siguientes compuestos:

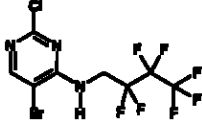
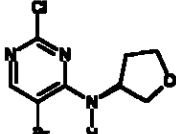
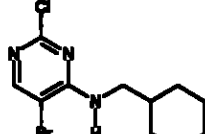
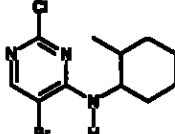
		
N° de ej.	2.1	2.2
	CDCl ₃	DMSO
5-H	8,49	8,75 (s, 1H)
4CH	(s, 1H)	4,05 (mc, 2H)
	5,10	3,79 (mc, 2H)
	(d, 2H)	3,60 (mc, 2H)
5CH		3,48 (mc, 2H)
		3,40 (t, 2H)
	2,59 (t, 1H)	1,07 (t, 3H)
Crom.	H toH/EA	DCM a DCM/
Rendi-	4:1 78 %	MeOH 95:5
miento		11 %
P. f.	55° C	Aceite

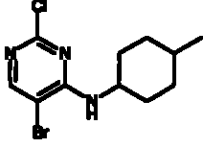
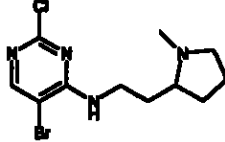
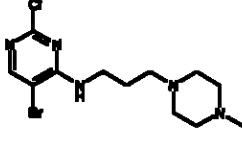
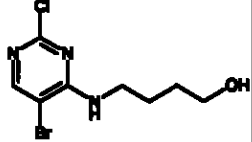
Análogamente a los ejemplos de procedimiento 1 y 2 también se preparan los siguientes productos intermedios:

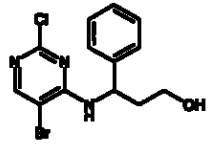
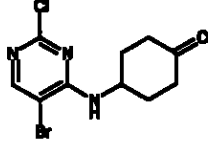
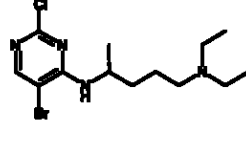
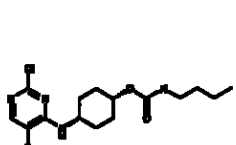
				
N° de ej.	1-2.1	1-2.2	1-2.3	1-2.4
Sol-vente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8,26 (s,1H) 6,65 (d,1H) 4,70 (t,1H) 4,10 (dt,1H) 3,65 (at,2H) 0,90 (s,9H)	8,26 (s,1H) 6,65 (d,1H) 4,70 (t,1H) 4,10 (dt,1H) 3,65 (at,2H) 0,90 (s,9H)	8,29 (s,1H) 6,32 (s,1H) 4,89 (t,3H) 3,74 (d,6H)	8,28 (s,1H) 7,09 (d,1H) 5,05 (d,1H) 3,95 (m,1H) 3,60 (m,5H) 1,30 (s,3H) 1,28 (s,3H)
Rendi- miento	49 %	70 %	16 %	92 %
Masa	309 (EI)	309 (EI)	314 (EI)	354 (EI)

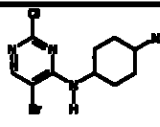
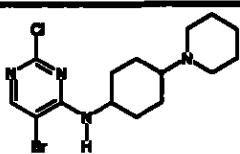
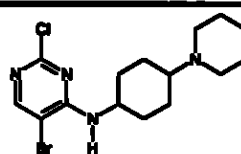
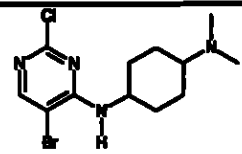
				
N° de ej.	1-2.5	1-2.6	1-2.7	1-2.8
Sol-vente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8,15 (s,1H) 7,25 (t,1H) 3,16 (s,2H) 1,90 (s,3H) 1,61 (q,6H) 1,41 (s,6H)	8,22 (s,1H) 4,82 (t,1H) 4,49 (br,1H) 3,85 (m,1H) 3,76 (m,1H) 3,54 (m,1H) 3,40 (m,1H) 1,93 (m,3H) 1,80 (m,1H)	8,28 (s,1H) 6,29 (s,1H) 5,31 (t,1H) 3,39 (d,2H) 1,39 (s,6H)	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)
Rendi- miento	70 %	75 %	46 %	24 %
Masa	357 (EI)	293 (EI)	281 (EI)	305 (EI)

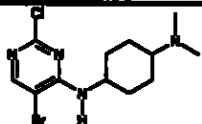
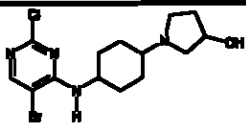
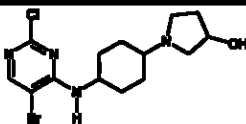
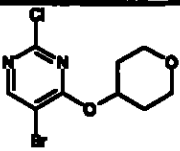
				
N° de ej.	1-2.9	1-2.10	1-2.11	1-2.12
Sol-vente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8,38 (s,1H) 4,81 (br,1H) 3,96 (m,2H) 3,72 (m,1H) 3,30 (m,2H) 1,81 (m,2H) 1,48 (m,2H)	8,22 (s,1H) 7,05 (d,1H) 4,82 (t,1H) 4,18 (m,1H) 3,42 (m,2H) 1,15 (d,3H)	8,21 (s,1H) 7,06 (d,1H) 4,81 (t,1H) 4,22 (m,1H) 3,47 (m,2H) 1,51 (m,2H) 1,37 (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)
Rendi-miento	19 %	71 %	99 %	77 %
Masa	292 (EI)	266 (EI)	308 (EI)	322 (ES)

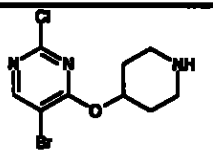
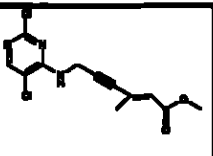
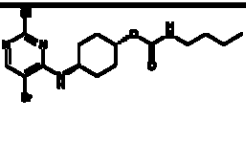
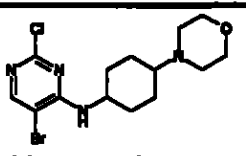
				 trans
N° de ej.	1-2.13	1-2.14	1-2.15	1-2.16
Sol-vente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8,41 (s,1H) 8,11 (s,1H) 4,28 (t,2H)	8,25 (s,1H) 4,53 (m,1H) 3,88 (m,2H) 3,70 (dd,1H) 3,62 (dd,1H) 2,16 (m,1H) 2,02 (m,1H) 7,56 (d,1H)	8,19 (s,1H) 7,65 (t,1H) 3,18 (t,2H) 1,62 (m,6H) 1,16 (m,3H) 0,90 (m,2H)	8,19 (s,1H) 7,30 (d,1H) 3,65 (m,1H) 1,68 (m,5H) 1,25 (m,4H) 0,78 (d,3H)
Rendi-miento	46 %	72 %	68 %	31 %
Masa	390 (FAB)	277 (EI)	303 (EI)	305 (EI)

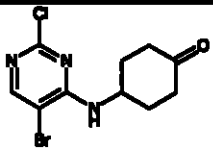
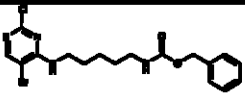
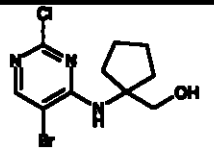
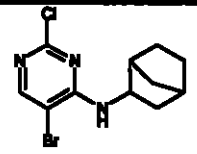
				
N° de ej.	1-2.17	1-2.18	1-2.19	1-2.20
Sol-vente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8,21 (s,1H) 7,22 (d,1H) 3,88 (m,1H) 1,70 (m,4H) 1,50 (m,2H) 1,28 (m,1H) 1.01 (m,2) 0,82 (d,3H)	8,35 (t,1H) 8,19 (s,1H) 3,40 (m,2H) 2,97 (p,1H) 2,22 (m,4H) 2,08 (dd,1H) 1,70 (m,6H)	8,21 (s,1H) 7,81 (t,1H) 3,41 (dd,2H) 2,31 (m,10H) 2,13 (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)
Rendi-miento	22 %	32 %	28 %	98 %
Masa	303 (EI)	320 (EI)	349 (EI)	281 (EI)

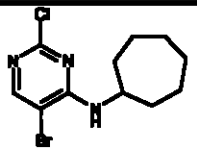
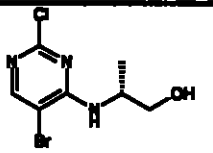
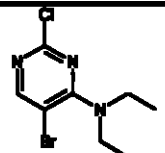
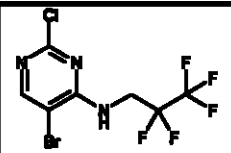
				
N° de ej.	1-2.21	1-2.22	1-2.23	1-2.24
Sol-vente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8,25 (s,1H) 8,08 (d,1H) 7,35 (m,5H) 5,30 (m,1H) 4,81 (t,1H) 3,45 (m,2H) 2,05 (m,2H)	8,25 (s,1H) 7,38 (d,1H) 4,44 (m,1H) 2,60 (m,2H) 2,24 (m,2H) 2,07 (m,2H) 1,90 (m,2H)	8,20 (s,1H) 7,28 (d,1H) 4,19 (m,1H) 2,40 (m,6H) 1,50 (m,4H) 1,15 (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)
Rendi-miento	97 %	58 %	52 %	70 %
Masa	343 (EI)	304 (ES)	348 (EI)	

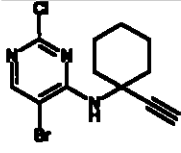
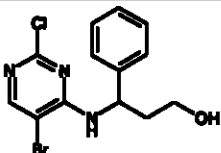
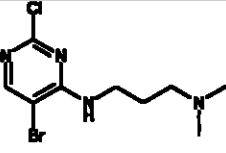
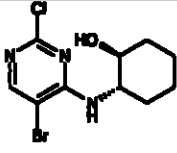
	 diasteró- mero 1/2	 diasterómero 1	 diasterómero 2	 diasterómero 1
N° de ej.	1-2.25	1-2.26	1-2.27	1-2.28
Sol- vente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
		8,22 (s,1H) 7,21 (d,1H) 3,82 (m,1H) 2,45 (m,4H) 2,22 (m,1H) 1,78 (m,8H) 1,45 (m,6H)	8,25 (s,1H) 6,87 (d,1H) 4,02 (m,1H) 2,45 (m,4H) 2,22 (m,1H) 1,78 (m,8H) 1,45 (m,6H)	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)
Rendi- miento	n. obs.	26 %	23 %	51 %
Masa	344 (EI)	374 (EI)	374 (EI)	334 (EI)

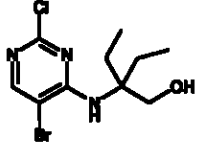
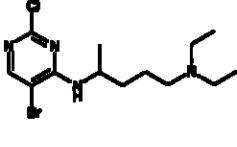
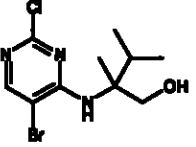
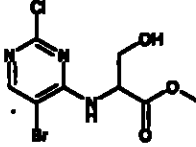
	 diasteró- mero 1+2 (aprox.1:1)	 diasterómero 1+2 (aprox.1:1)	 diasterómero 3+4 (aprox.1:1)	
N° de ej.	1-2.29	1-2.30	1-2.31	1-2.32
Sol- vente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8,22 (s,2H) 7,28 (d,1H) 7,10 (d,1H) 4,00 (m,1H) 3,85 (m,1H) 2,19 (s,6H) 2,17 (s,6H) 2,15 (m,1H) 2,00 (m,1H) 1,82 (m,8H) 1,50 (m,6H) 1,25 (m,2H)	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)
Rendi- miento	13 %	35 %	21 %	40 %
Masa	334 (EI)	374 (EI)	374 (EI)	292 (EI)

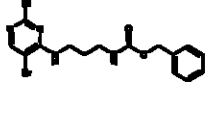
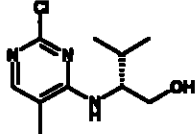
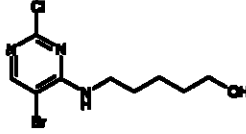
				 diasteróme- ros 1+2 (aprox.1:1)
N° de ej.	1-2.33	1-2.34	1-2.35	1-2.36
Sol- vente	DMSO	CDCl ₃	DMSO	CDCl ₃
	8,50 (s,1H) 4,10 (m,2H) 3,72 (m,1H) 3,30 (m,2H) 1,75 (m,2H) 1,35 (m,2H)	8,08 (s,1H) 6,04 (m,1H) 5,71 (br,1H) 4,48 (d,2H) 3,71 (s,3H) 2,25 (s,3H)	8,23 (s,1H) 7,27 (d,1H) 7,04 (t,1H) 4,46 (m,1H) 3,95 (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)
Rendi- miento	3 %	30 %	70 %	66 %
Masa	291 (EI)	300 (ES)	405 (ES)	375 (ES)

				
N° de ej.	1-2.37	1-2.38	1-2.39	1-2.40
Sol-vente	CDCl3	CDCl3	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)
Rendi-miento	58 %	77 %	48 %	60 %
Masa	304 (ES)	427 (ES)	308 (EI)	301 (EI)

				
N° de ej.	1-2.41	1-2.42	1-2.43	1-2.44
Sol-vente	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)
Rendi-miento	73 %	61 %	13 %	21 %
Masa	303 (EI)	267 (EI)	265 (EI)	339 (EI)

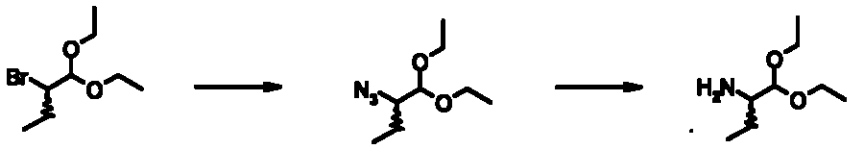
				
N° de ej.	1-2.45	1-2.46	1-2.47	1-2.48
Sol-vente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8,36 (s,1H) 6,56 (s,1H) 3,81 (s,1H) 2,28 (m,2H) 1,83 (m,2H) 1,58 (m,6H)	8,26 (s,1H) 8,06 (d,1H) 7,30 (m,5H) 5,29 (m,1H) 4,81 (t,1H) 3,42 (m,2H) 2,10 (m,2H)	8,32 (t,1H) 8,15 (s,1H) 3,40 (m,2H) 2,34 (m,2H) 2,18 (s,6H) 1,69 (m,2H)	8,15 (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)
Rendi-miento	84 %	97 %	22 %	53 %
Masa	314 (EI)	343 (EI)	294 (EI)	307 (EI)

				
N° de ej.	1-2.49	1-2.50	1-2.51	1-2.52
Sol-vente	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)
Rendi-miento	16 %	52 %	27 %	63 %
Masa	308 (EI)	350 (EI)	308 (EI)	309 (EI)

			
N° de ej.	1-2.53	1-2.54	1-2.55
Sol-vente	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)
Rendi-miento	77 %	50 %	43 %
Masa	398 (EI)	229 (EI)	295 (EI)

Ejemplo 3.0

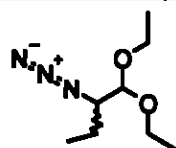
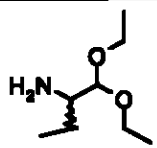
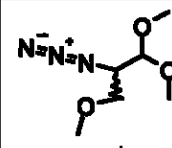
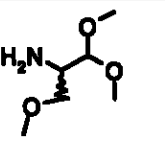
Preparación de las aminas



Se agitan 4,5 g (20 mMol) de dietilacetal de 2-bromobutiraldehído (empresa Pfaltz-Bauer) y 5,2 g (80 mMol) de azida de sodio durante 5 días en 15 ml de DMF a 100° C. Luego se vierten en solución de bicarbonato de sodio fría diluida, se extrae 3 veces con éter, la fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación: rendimiento bruto 1,87 g (50 % del teórico).

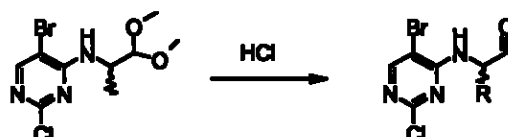
Se disuelven 936 mg del producto crudo en 50 ml de

metanol, se mezclan con paladio sobre carbón (al 10 %) y se agita durante 12 horas bajo atmósfera de H_2 . Luego de filtrar al catalizador y concentrar por evaporación quedan 457 mg (57 % del teórico) de la amina deseada.

				
N° de ej.	3.0	3.1	3.2	3.3
Rendimiento	50 %	57 %	50 %	71 %
NMR CDCl3	4,38 (d, 1H) 3,72 (m, 2H) 3,6 (m, 2H) 3,25 (m, 1H) 1,7 (m, 1H) 1,46 (m, 1H) 1,25 (trtr, 6H) 1,0 (tr, 3H)	4,19 (d, 1H) 3,68 (m, 2H) 3,52 (m, 2H) 2,7 (m, 1H) 1,60 (m, 1H) 1,25 (m, 1H) 1,2 (trtr, 6H) 0,95 (tr, 3H)	4,38 (d, 1H) 3,58 (m, 2H) 3,5 (m, 1H) 3,49 (s, 3H) 3,43 (s, 3H) 3,39 (s, 3H)	4,25 (d, 1H) 3,5 (m, 1H) 3,42 (s, 3H) 3,41 (s, 3H) 3,40 (m, 1H) 3,08 (m, 1H)

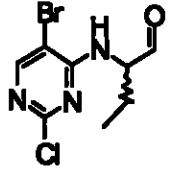
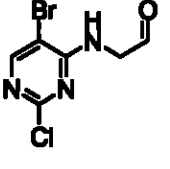
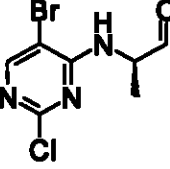
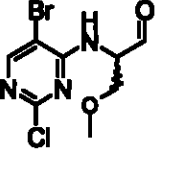
Ejemplo 4.0

Preparación de los aldehídos libres



Se disuelven 148 mg (0,5 mMol) del compuesto intermediario 1,18 en 1 ml de ácido acético glacial. A temperatura ambiente se agregan 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 N y se agita durante 12 horas. Para elaborarlo, se vierte en agua helada y se neutraliza cuidadosamente con bicarbonato de sodio pulverizado. Después se extrae 3 veces con acetato de etilo, la fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación. Producto

crudo 104 mg (83 % del teórico) del aldehído del compues-
to 4.0. El producto crudo puede aplicarse sin otra puri-
ficación.

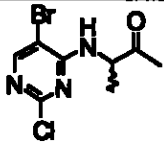
				
N° de ej.	4.1	4.0	4.2	4.3
Rendi- miento	82 %	83 %	89 %	79 %
Masa	ESI : MH ⁺ 278 (39 %) 210 (100 %)	ESI : MH ⁺ 250 (9 %)	ESI : MH ⁺ 266 (8 %)	ESI : MH ⁺ 294 (10 %)

Ejemplo 5.0

Preparación de las cetonas



Se disuelven 100 mg (0,356 mMol) del compuesto 6.0 y 126 mg de N-metilmorfolina-N-óxido en 5 ml de diclorome-
tano, y se agita durante 10 minutos con polvo molar (4
A). Luego se agregan 6 mg de per-rutenato de tetrapropi-
lamonio y se agita durante 4 horas a temperatura ambien-
te. Tras concentrar por evaporación se cromatografía so-
bre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1 > 2:1).
Rendimiento: 75 mg (76 % del teórico) de la cetona del
compuesto 5.0.

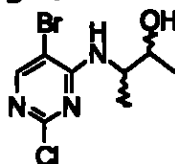
	
N° de ej.	5,0
Rendimiento	76 %
Masa	ESI :MH ⁺ 280 (100 %) 200 (37 %) 156 (30 %)

Ejemplo 6.0

Preparación de los alcoholes



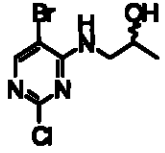
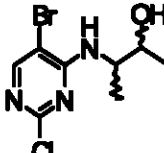
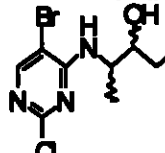
Se disuelven 265 mg (1 mMol) del compuesto 4.2 en 20 ml de tetrahidrofurano. Bajo enfriamiento con baño de hielo se agregan de a porciones 5 equivalentes de bromuro de metilmagnesio (solución 3 molar en éter). Luego se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y después se enfría bruscamente con agua. A continuación se mezcla con solución de cloruro de amonio, se extrae 3 veces con acetato de etilo, la fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación. La cromatografía de flash (hexano/acetato de etilo 2:1) da como resultado 213 mg (76 % del teórico) del alcohol del compuesto 6.0.

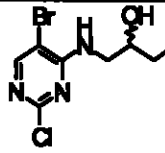
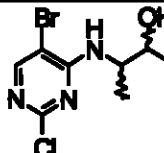


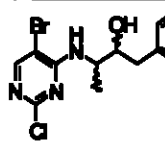
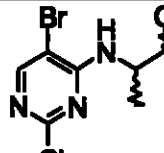
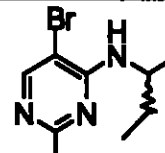
ESI : MH⁺ 282 (100 %) 276 (5 %)

En una forma de procedimiento análoga también se

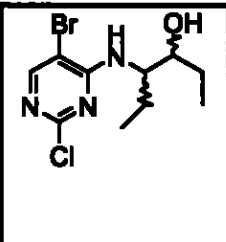
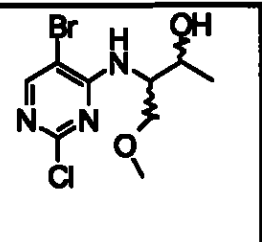
preparan los siguientes productos intermediarios:

			
N° de ej.	6.1	6.2	6.3
Rendi- miento	46 %	32 %	39 %
Masa	EI: M ⁺ 267 (3 %) 223 (100 %) 132 (27 %)	ESI :MH ⁺ 308 (100 %) 306 (71 %) 268 (31 %)	ESI :MH ⁺ 296 (100 %) 294 (73 %) 217 (4 %)

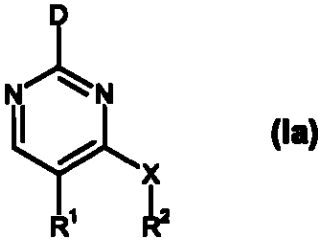
		
N° de ej.	6.4	6.5
Rendi- miento	36 %	50 %
Masa	EI : M ⁺ 281 (3 %) 223 (100 %) 114 (38 %)	ESI:MH ⁺ 310 (100 %) 308 (87 %) 298 (9 %)

			
N° de ej.	6.6	6.7	6.8
Rendi- miento	40 %	~20 %	35 %

Masa	EI :M ⁺	CI:	ESI :
	358 (100 %)	M ⁺ 310 (100 %)	MH ⁺ 294 (28 %)
	356 (97 %)	308 (84 %)	296 (36 %)
	277 (29 %)	130 (54 %)	210 (100 %)

		
N° de ej.	6.9	6.10
Rendi- miento	29 %	67 %
Masa	ESI :MH ⁺ 308 (28 %) 310 (38 %) 210 (100 %)	ESI:MH ⁺ 310 (87 %) 312 (100 %) 123 (24 %)

También son objeto de la presente invención los com-
puestos de la fórmula general Ia



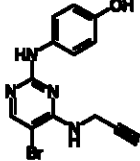
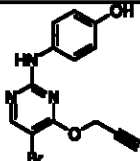
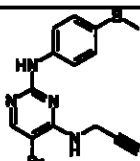
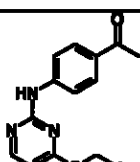
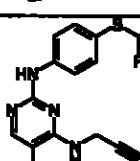
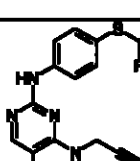
donde

D es halógeno, y X, R¹, y R² tienen los significados indi-
cados en la fórmula general (I).

Son particularmente valiosos aquellos productos
intermediarios de la fórmula general Ia, donde D es cloro
y X, R¹ y R² tienen los significados indicados en la
fórmula general.

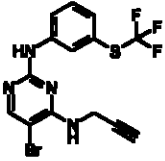
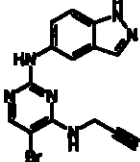
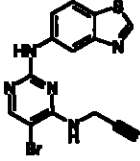
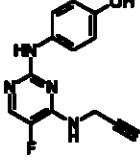
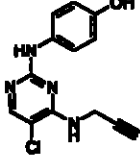
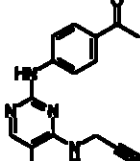
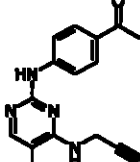
Otro objeto de la presente invención son también

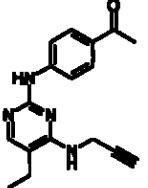
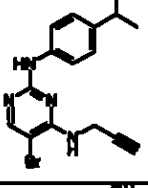
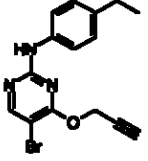
aquellos compuestos que entran dentro de la patente DE 4029650 y cuya acción está dentro del área de los fungicidas, que no están descriptos como inhibidores de las CDK, y cuya utilización para el tratamiento del cáncer no se describe.

N°	Estructura	Denominación
5		4-[[5-bromo-4-(2-propinilamino)-2-pyrimidinil]amino]-fenol
6		4-[[5-bromo-4-(2-propiniloxy)-2-pyrimidinil]amino]-fenol
16		5-bromo-N2-(4-metiltiofenil)-N4-2-propinil-2,4-pirimidindiamina
22		1-[4-[(5-bromo-4-(2-propiniloxy)-2-pyrimidinil)amino]fenil]-etanona
23		5-bromo-N2-(4-difluorometiltiofenil)-N4-2-propinil-2,4-pirimidindiamina
24		5-bromo-N4-2-propinil-N2-(4-trifluorometiltiofenil)-2,4-pirimidindiamina

N°	Estructura	Denominación
----	------------	--------------

174 312

35		5-bromo-N4-(2-propinil)-N2-(3-trifluorometiltiofenil)-2,4-pirimidindiamina
37		N-[5-bromo-4-(2-propinilamino)-2-pirimidinil]-indazol-5-amina
38		N-[5-bromo-4-(2-propinilamino)-2-pirimidinil]-benztiazol-5-amina
42		4-[[5-fluoro-4-(2-propiniloxi)-2-pirimidinil]amino]-fenol
43		4-[[5-cloro-4-(2-propiniloxi)-2-pirimidinil]amino]-fenol
50		1-[4-[(5-bromo-4-(2-propinilamino)-2-pirimidinil)amino]fenil]-etanona
54		1-[4-[(5-yodo-4-(2-propinilamino)-2-pirimidinil)amino]fenil]-etanona

N°	Estructura	Denominación
70		1-[4-[(5-etil-4-(2-propinilamino)-2-pirimidinil) amino] fenil]-etanona
81		1-[4-[(5-bromo-4-(2-propinilamino)-2-pirimidinil) amino] fenil]-etanol
82		1-[4-[(5-bromo-4-(2-propiniloxy)-2-pirimidinil) amino] fenil]-etanol

La invención también se refiere a los agentes farmacéuticos que comprende un compuesto de la fórmula general I

donde

R¹ es halógeno o alquilo C₁-C₃

X es oxígeno o -NH,

A es hidrógeno

B es hidroxilo, -CO-alquilo-R⁷, -S-CHF₂, -S-(CH₂)_nCH(OH)CH₂N-R³R⁴, -S-CF₃, o -CH-(OH)-CH₃, o

A y B pueden formar, independientemente entre sí, un grupo



R², R³, R⁴, R⁷ y R⁸ tienen los significados indicados en la fórmula general I, así como los isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales.

Los productos de la invención también pueden usarse para el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes,

enfermedades cardiovasculares, alopecia inducida por quimioterapéuticos y mucositis, enfermedades infecciosas, enfermedades nefrológicas, enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas e infecciones virales, donde se entiende por cáncer, tumores sólidos y leucemia, por enfermedades autoinmunes, psoriasis, alopecia y esclerosis múltiple, por enfermedades cardiovasculares, estenosis, arterioesclerosis y restenosis, por enfermedades infecciosas, las enfermedades producidas por parásitos unicelulares, por enfermedades nefrológicas, glomerulonefritis, por enfermedades neurodegenerativas crónicas, la enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, mal de Parkinson, demencia por SIDA y enfermedad de Alzheimer, por enfermedades neurodegenerativas agudas, isquemias cerebrales y neurotraumatismos, y por infecciones virales, infecciones con citomegalus, herpes, hepatitis B o C, y enfermedades HIV.

Los siguientes ejemplos describen el efecto biológico de los compuestos de la invención sin limitar la invención a estos ejemplos.

Ejemplo 1

Ensayo de quinasa CDK2/CycE

El Dr. Dieter Marmé, Klinik für Tumorbologie, Freiburg, obtuvo CDK2 recombinante y proteínas de fusión CycE-GST, purificadas a partir de células de insectos infectadas con baculovirus (Sf9). El Histon IIIS, que se usó como sustrato de kinasa, se adquirió en Sigma.

CDK2/CycE (50 ng/punto de control) se incubaron durante 15 min a 22°C en presencia de diferentes concentra-

ciones de sustancias de ensayo ($0 \mu\text{M}$ y dentro del rango de $0,001-30 \mu\text{M}$) en $40 \mu\text{l}$ buffer de ensayo [50 mM Tris/MCl pH $8,0$, 10 mM MgCl_2 , $0,1 \text{ mM}$ orto-vanadato Na, $1,0 \text{ mM}$ di-tiotreitol, $0,5 \mu\text{M}$ tris-fosfato de adenosina (ATP), $10 \mu\text{g/punto}$ de control Histon IIIS, $0,2 \mu\text{Ci/punto}$ de control ^{33}P -gama ATP, $0,05\%$ NP40, $12,5\%$ dimetilsulfóxido]. La reacción fue detenida por adición de solución EDTA (250 mM , pH $8,0$, $14 \mu\text{l/punto}$ control).

De cada preparación de reacción se aplicaron $10 \mu\text{l}$ sobre bandas de filtro P30 (Wallac) y el ^{33}P no incorporado se retiró lavando las tiras de filtro tres veces durante 10 min con ácido fosfórico al $0,5\%$. Después de secar las tiras de filtro durante 1 hora a 70°C , se cubrieron con tiras de centellación (MeltiLex™, de Wallac) y se calcinaron a 90°C durante 1 hora . La cantidad de ^{33}P incorporado (fosforilación de sustrato) fue determinada por medición de centellación en un aparato de control de rayos gama (Wallac).

Ensayo de proliferación

Se colocaron células tumorales humanas cultivadas (como se mencionan más arriba) con una densidad de $5000 \text{ células/punto}$ control en una cubeta de multititulado de 96 depresiones en $200 \mu\text{l}$ del correspondiente medio de crecimiento. Al cabo de 24 horas se tiñeron las células de una cubeta (control 0) con cristal violeta (s.u.), mientras que el medio de las otras cubetas fue sustituido por medio de cultivo fresco ($200 \mu\text{l}$) al que se había agregado la sustancia de ensayo en diferentes concentraciones ($0 \mu\text{M}$, y en el rango de $0,01-30 \mu\text{M}$; la concentra-

ción final del solvente -dimetilsulfóxido- era de 0,5%). Las células fueron incubadas durante 4 días en presencia de las sustancias de ensayo. La proliferación de células fue determinada tiñendo las células con cristal violeta. Las células fueron fijadas agregando 20 μ l/punto control de una solución de glutaraldehído al 11% durante 15 min a temperatura ambiente. Después de lavar tres veces con agua las células fijadas, las cubetas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron agregando 100 μ l/punto control de una solución de cristal violeta al 0,1% (pH ajustado a ph 3 por adición de ácido acético). Después de lavar tres veces con agua las células teñidas, las cubetas se secaron a temperatura ambiente. El colorante fue disuelto agregando 100 μ l/punto control de una solución de ácido acético al 10%. La extinción se determinó fotométricamente con una longitud de onda de 595 nm. El porcentaje de cambio de crecimiento de las células se calculó normalizando los valores de control con respecto a los de extinción en la cubeta 0 (=0%) y la extinción de las células no tratadas (0 μ M) (=100%).

Los resultados de los ejemplos 1 y 2 se indican en las siguientes tablas.

Ejemplo Nr	Inhibición IC ₅₀ [nM]	Proliferación IC ₅₀ [μ M]				Vs (g/l)
	CDK2/CycE	MCF7	H460	HCT116	DU145	
22	40	1,2	1,5	1,5	1,5	0.003
37	70	4				0.006
6	70	4	6			0.008

179 ~~317~~
317

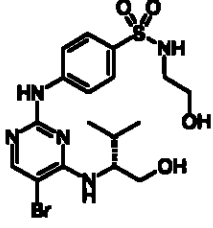
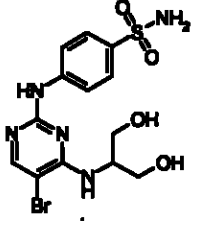
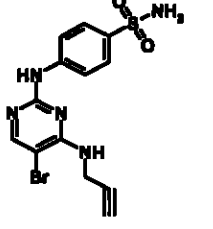
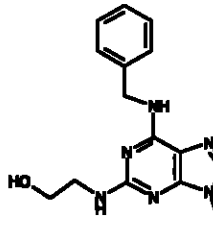
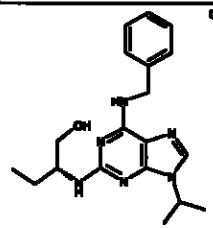
40	20	1	3	3	9	0.002
51	70	8				
20	60	4				
21	400	2				
1	300	8				
2	700					
16	300	3				
24	400	5				
26	300	3				
35	120	>10				
23	180	3				
11	6	0,2	0,5	0,3	0,2	
38	80	>10				
Ejemplo	Inhibición	Proliferación IC ₅₀ [μM]				Vs
Nr	IC ₅₀ [nM]					
	CDK2/CycE	MCF7	H460	HCT116	DU145	(g/l)
34	1800					
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				

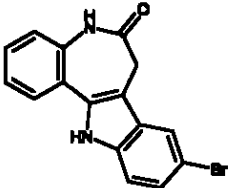
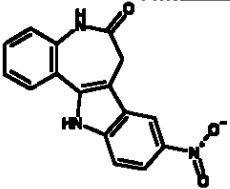
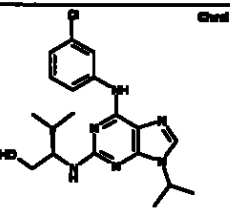
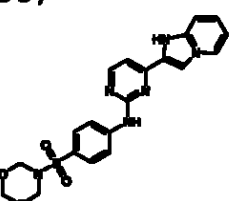
17	1000	>10				0.04
4	40	8				0.042
15	300	>10				0.024
8	<10	4				0.007
43	200	6				0.04
36	30	0,4	0,6	0,5	0,6	0.018
27	>10000					
42	2000					0.043
39	300					0.0016
Ejemplo Nr	Inhibición IC ₅₀ [nM]	Proliferación IC ₅₀ [μM]				V _B
	CDK2/CycE	MCF7	H460	HCT116	DU145	(g/l)
44	8	1,2	0,4	0,4	0,3	0.005
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
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
Ejemplo Nr	Inhibición IC ₅₀ [nM]	Proliferación IC ₅₀ [μM]				Vs
	CDK2/CycE	MCF7	H460	HCT116	DU145	(g/l)
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

Demostración de la superioridad de los compuestos de la invención con respecto a los compuestos conocidos

Para demostrar la superioridad de los compuestos de la invención con respecto a los compuestos conocidos se compararon los compuestos de la invención con compuestos de referencia conocidos y compuestos conocidos de estructura similar en el ensayo de enzimas. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Ejemplo-Nr.	R ¹	A	CDK2/ CycE IC ₅₀ [nM]	MCF-7 IC ₅₀ [μM]	Solubi- lidad (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	Propargil- NH-	SO ₂ NH ₂	6	0,2	
 Olomoucine			7000	30	
 Roscovitine			1500	8	
Ejemplo-Nr.	R ²	A	CDK2/ CycE IC ₅₀ [nM]	MCF-7 IC ₅₀ [μM]	Solubi- lidad (g/l)

 Kenpauillone			1800	6	
 Alsterpauillone			90	1.2	
 Purvalanol A			10	2	
Ejemplo 11 de la WO01/ 14375 (pág 38) 			190		

En los resultados reflejados en la tabla se aprecia que, tanto en el ensayo enzimático como en el ensayo celular, los compuestos de la invención presentan actividad claramente superior en la enzima y en células MCF-7 que los compuestos conocidos en el estado actual de la técnica. De allí que los compuestos de la invención sean muy superiores a los compuestos del estado actual de la técnica.

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL
TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
5 Diciembre 2002 (05.12.2002)
PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/096888 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 239/48, A61K 31/505,
31/506, A61P 35/00, C07D 239/
4, 239/34, 239/42, 405/12,
401/12, 403/12, 409/12, 417/12

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP02/05669

(22) Fecha de Presentación Internacional: 23 Mayo 2002 (23.05.2002)

(25) Idioma de Presentación: Alemán

(26) Idioma de Publicación: Alemán

(30) Datos de Prioridad:
DE 101 27 581.1 29 Mayo 2001 (29.05.2001) DE
DE 102 12 098.6 11 Marzo 2002 (11.03.2002) DE

(71) Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (DE/DE); Mullerstrasse
178, 13342 Berlín (DE)

(72) Inventores: BRUMBY, Thomas, Lepsiusstrasse 60, 12163 Berlín (DE).
JAUTELAT, Rolf; Diesenerstrasse 1, 10439 Berlín (DE). PRIEN, Olaf;
Lützenstrasse 12, 10711 Berlín (DE). SCHÄFER, Martina; Ossietzstrasse 7,
13187 Berlín (DE). SIEMEISTER, Gerhard; Reimerswalder Steig 26, 13503
Berlín (DE). LÜCKING, Ulrich; Bergstrasse 61, 11115 Berlín (DE). HUWE,
Christoph, Sandhauser Strasse 111, 13005 Berlín (DE).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre
Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la
Gaceta del PCT.

(54) Título: PIRIMIDINAS INHIBIDORAS DE CDK, SU PRODUCCIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS

(57) Extracto: La invención se relaciona con derivados de pirimidina de fórmula general (I), donde R^1 , R^2 , X, A y B se definen como en la descripción para uso como inhibidores de quinaza dependiente de ciclina. La invención se relaciona adicionalmente con su producción así como su uso como medicamento en el tratamiento de varias enfermedades.

PCT-ANTRAG

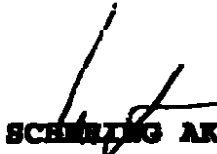
52005AWOM1XX

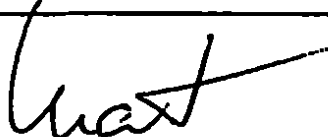
Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 23.05.2002 02:18:34 PM

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Abkürzungszeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2002)
0-5	Antragsersuchen Der Unterschriftete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentrechts behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Abkürzungszeichen des Anmelders oder Anwalts	52005AWOM1XX
I	Bezeichnung der Erfindung	CDK INHIBITORISCHE PYRIMIDINE, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	alle Bestimmungsstaaten
II-4	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Anschrift:	Müllerstrasse 178 D-13342 Berlin Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	+49 030 468 12085
II-9	Telefaxnr.	+49 030 468 12058
II-10	e-mail	Juergen Dr. Kostrucha@schering.de
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	nur Erfinder
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BRUMBY, Thomas
III-1-5	Anschrift:	Lepsiusstrasse 60 D-12163 Berlin Deutschland

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	nur Erfinder
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	JAUTELAT, Rolf
III-2-5	Anschrift:	Driesenerstrasse 1 D-10439 Berlin Deutschland
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	nur Erfinder
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	FRIEN, Olaf
III-3-5	Anschrift:	Lützenstrasse 12 D-10711 Berlin Deutschland
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	nur Erfinder
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SCHÄFER, Martina
III-4-5	Anschrift:	Ossietszysstrasse 7 D-13187 Berlin Deutschland
III-5	Anmelder und/oder Erfinder	
III-5-1	Diese Person ist	nur Erfinder
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SIEMEISTER, Gerhard
III-5-5	Anschrift:	Reimerswalder Steig 26 D-13503 Berlin Deutschland
III-6	Anmelder und/oder Erfinder	
III-6-1	Diese Person ist	nur Erfinder
III-6-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	LÜCKING, Ulrich
III-6-5	Anschrift:	Bergstrasse 62 D-11115 Berlin Deutschland
III-7	Anmelder und/oder Erfinder	
III-7-1	Diese Person ist	nur Erfinder
III-7-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HUWE, Christoph
III-7-5	Anschrift:	Sandhauser Strasse 111 D-13005 Berlin Deutschland

V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW NZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE CH LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BE CA CH LI CN CO CR CU CZ DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX ME NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TN TR TT TZ UA UG UZ VN YU ZA ZM ZW
V-5	Erläuterung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 und V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.	
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht	
VI-1-1	Anmeldedatum	29 Mai 2001 (29.05.2001)
VI-1-2	Nummer	DE 101 27 581.1
VI-1-3	Staat	DE

VI-2	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-2-1	Anmeldedatum	11 März 2002 (11.03.2002)	
VI-2-2	Nummer	DE 102 12 098.6	
VI-2-3	Staat	DE	
VII-1	Gewählte internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen	
VIII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-	
VIII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	-	
VIII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	-	
VIII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	-	
VIII-5	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschädlichkeit	-	
IX	Kontrolliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	5	-
IX-2	Beschreibung	204	-
IX-3	Ansprüche	23	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	233	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
IX-19	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der int. Anmeldung	Deutsch	
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters		
X-1-1	Name	SCHMIDT AKTIENGESELLSCHAFT	
X-1-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Kostrucha	
X-1-3	Eigenschaft	i.V.	

X-2	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters	
X-2-1	Name	SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT
X-2-2	Name der unterzeichnenden Person	Marten
X-2-3	Eigenschaft	i.A.

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim internationalen Büro	
------	---	--

EPX

PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG)

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 29.05.2002 02:18:34 PM

(Dieses Blatt zählt nicht als Blatt der internationalen Anmeldung und ist nicht Teil derselben)

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Eingangstempel des Anmeldeamts	
0-4	Formular - PCT/RQ/101 (Anlage)	
0-4-1	PCT Blatt für die Gebührenberechnung erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2002)
0-9	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	52005AWOM1XX
2	Anmelder	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
12	Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren	Höhe der Gebühr/Multiplikator Gesamtbeträge (EUR)
12-1	Übermittlungsgebühr T	⇒ 100
12-2-1	Researchgebühr S	⇒ 945
12-2-2	International search to be carried out by	EP
12-3	Internationale Gebühr	
	Grundgebühr (erste 30 Blätter) b1	444
12-4	Anzahl der Blätter über 30	203
12-5	Zusatzblattgebühr (X)	10
12-6	Gesamtbetrag der weiteren Gebühren b2	2.030
12-7	b1 + b2 = B	2.474
12-8	Bestimmungsgebühren	
	Anzahl der in der internationalen Anmeldung vorgenommenen Bestimmungen	91
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5
12-10	Bestimmungsgebühr (X)	96
12-11	Gesamtbetrag der Bestimmungsgebühren D	480
12-12	PCT-EASY-Gebührenermäßigung R	-137
12-13	Gesamtbetrag der internationalen Gebühr (B+D-R) I	⇒ 2.817
12-17	Gesamtbetrag der zu zahlenden Gebühren (T+S+I+P)	⇒ 3.862
12-19	Zahlungsart	Abbuchungsauftrag
12-20	Anweisungen betreffend laufendes Konto Des Anmeldeamts:	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
12-20-1	Die Bevollmächtigung, den o.g. Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.	✓

Zu belastende Kostenstelle
4710 / 5180
Zur Buchung und
Zahlung angewiesen
Dr. Kostrucha

PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG)

52005AWOM1XX

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 23.05.2002 02:18:34 PM

12-20-2	Die Bevollmächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des Gesamtbetrags zu belasten bzw. gutzuschreiben.	✓
12-20-3	Die Bevollmächtigung, die Gebühr für Prioritätsbeleg abzubuchen.	✓
12-21	Nummer des laufenden Kontos	28000019
12-22	Datum	23 Mai 2002 (23.05.2002)
12-23	Name und Unterschrift	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT i.V. <i>K. Kastrucha</i> i.A. <i>Marten</i> Corporate Patents Corporate Patents

PRÜFPROTOKOLL UND BEMERKUNGEN

13-2-2	Prüfungsergebnisse Staaten	Grün? Es können mehr Bestimmungen vorgenommen werden. Die folgenden Staaten sind nicht bestimmt worden: DE, US. Bitte überprüfen.
13-2-7	Prüfungsergebnisse Inhalt	Grün? Die internationale Anmeldung enthält keine Zeichnung(en). Bitte überprüfen.
		Grün? Priorität 1: der Prioritätsbeleg ist nicht beigelegt (der Anmelder muß ihn beim Anmeldeamt oder beim Internationalen Büro vor Ablauf von 16 Monaten ab dem (frühesten) Prioritätsdatum einreichen)
		Grün? Priorität 2: der Prioritätsbeleg ist nicht beigelegt (der Anmelder muß ihn beim Anmeldeamt oder beim Internationalen Büro vor Ablauf von 16 Monaten ab dem (frühesten) Prioritätsdatum einreichen)
13-2-9	Prüfungsergebnisse Zahlung	Grün? Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht

PCT-EASY-Informationsblatt
(Vom Anmelder auszufüllen; dieses Blatt NICHT mit der internationalen Anmeldung einreichen)

PRÜFPROTOKOLL

Grün?	Staat Es können mehr Bestimmungen vorgenommen werden. Die folgenden Staaten sind nicht bestimmt worden: DE, US. Bitte überprüfen.
Grün?	Inhalt Die internationale Anmeldung enthält keine Zeichnung(en). Bitte überprüfen.
Grün?	Priorität 1: der Prioritätsbeleg ist nicht beigelegt (der Anmelder muß ihn beim Anmeldeamt oder beim internationalen Büro vor Ablauf von 16 Monaten ab dem (frühesten) Prioritätsdatum einreichen)
Grün?	Priorität 2: der Prioritätsbeleg ist nicht beigelegt (der Anmelder muß ihn beim Anmeldeamt oder beim internationalen Büro vor Ablauf von 16 Monaten ab dem (frühesten) Prioritätsdatum einreichen)
Grün?	Zahlung Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht

Vor Einreichung der internationalen Anmeldung, bitte sorgfältig prüfen daß:

- die Angaben auf dem ausgedruckten Anmeldeformular richtig sind;
- Feld Nr. X des Anmeldeformulars und Punkte 12-23 der Anlage zum Anmeldeformular unterschrieben sind;
- alle in den Feldern Nr. VII und IX des Antragsformulars angegebenen Bestandteile der internationalen Anmeldung beigelegt sind; und,
- die Diskette mit der PCT-EASY-Zipdatei der internationalen Anmeldung ist beigelegt und eindeutig mit "PCT-EASY", dem Abdruck des Anmelders/Anwalts und dem Familiennamen des Anmelders beschriftet

ACHTUNG

Ändern Sie keine Angaben auf dem Ausdruck des Anmeldeformulars. Die elektronische Version der PCT-EASY Anmeldung wurde schreibgeschützt. Falls zu diesem Zeitpunkt ein Fehler oder eine Auslassung entdeckt wird, müssen Sie das zur Einreichung gespeicherte Formular erneut öffnen, die nötigen Änderungen vornehmen und das Formular alsbald erneut einreichen. Zum Schluß muß von Hand durch erneutes Abspeichern des korrigierten gespeicherten Formulars auf Diskette eine NEUE Diskette zur Einreichung erstellt werden. Der vorher angefertigte Ausdruck und die Einreichungsdiskette sollten zerstört werden, um zu vermeiden, daß sie irrtümlicherweise ans Anmeldeamt geschickt werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel I

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

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
D-13342 Berlin
ALLEMAGNE

Patente
31. Juli 2003

Frist:

7ⁿ

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

29.07.2003

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 52005AWOM1XX		WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/05669 ✓	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23.05.2002 ✓	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 29.05.2001	
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT			

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Ambroa, J.R. Tel. +49 89 2399-8012 
--	---

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 52005AWOM1XX	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/05669	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23.05.2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 29.05.2001
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D239A8, C07D239A8		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)II) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 24.09.2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 29.07.2003
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Beauftragter Kollmannsberger, M Tel. +49 89 2399-7364 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP0205669

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17):

Beschreibung, Seiten

1-204 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-16 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Blätter

1/1 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/05669

☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
☒ Ansprüche Nr. 1-16 (insofern sie sich auf "Isomere" beziehen); 12-16

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 12-16 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1-16 (insofern sie sich auf "Isomere" beziehen) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 6
Nein: Ansprüche 1-5, 7-16 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche
Nein: Ansprüche 1-16 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche 1-11 |

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**Internationales Aktenzeichen **PCT/EP0205669**

Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:**siehe Beiblatt**

Zu Punkt III

Die Ansprüche 12-16 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Zu Punkt V**V-1. Stand der Technik**

Folgende Dokumente werden als relevant erachtet:

- D1: DING, SHENG ET AL: 'A Combinatorial Scaffold Approach toward Kinase-Directed Heterocycle Libraries' JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (2002), 124(8), 1594-1596, XP002210160
- D2: DATABASE CHEMCATS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 21. Januar 2002 (2002-01-21) XP002210161 & 'Ambinter Exploratory Library', AMBINTER, F-75016 PARIS
- D3: DATABASE CHEMCATS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICES, COLUMBUS, OHIO, US; XP002210162 & 'Oak Samples Product List' 8. Oktober 2001 (2001-10-08), OAK SAMPLES LTD., 03680 KIEV-142, UKRAINE
- D4: WO 02 04429 A (THOMAS ANDREW PETER ;ASTRAZENECA UK LTD (GB); HEATON DAVID WILLIAM) 17. Januar 2002 (2002-01-17)
- D5: WO 98 33798 A (DOHERTY ANNETTE MARIAN ;DOBRUSIN ELLEN MYRA (US); WARNER LAMBERT C) 6. August 1998 (1998-08-06)
- D6: WO 00 53595 A (BREAUULT GLORIA ANNE ;JAMES STEWART RUSSELL (GB); PEASE JANE ELIZAB) 14. September 2000 (2000-09-14)
- D7: WO 01 14375 A (BEATTIE JOHN FRANKLIN ;BREAUULT GLORIA ANNE (GB); JEWSBURY PHILLIP) 1. März 2001 (2001-03-01) in der Anmeldung erwähnt
- D8: WO 00 39101 A (BREAUULT GLORIA ANNE ;PEASE JANET ELIZABETH (GB); ASTRAZENECA UK LT) 6. Juli 2000 (2000-07-06)
- D9: WO 99 50251 A (CALVERT ALAN HILARY ;NOBLE MARTIN EDWARD MANTYLA (GB); BOYLE FRANC) 7. Oktober 1999 (1999-10-07)
- D10: EP-A-0 310 550 (CIBA GEIGY AG) 5. April 1989 (1989-04-05)
- D11: DE 40 29 650 A (HOECHST AG) 26. März 1992 (1992-03-26) in der

- Anmeldung erwähnt
- D12: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 249340, 265505 XP002210163 & NAITO, I. ET AL.: CHEM. PHARM. BULL., Bd. 6, 1958, Seiten 338-341,
- D13: JP 03 127790 A (MORISHITA PHARMACEUT CO LTD) 30. Mai 1991 (1991-05-30)
- D14: EP-A-0 224 339 (IHARA CHEMICAL IND CO ;KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO (JP)) 3. Juni 1987 (1987-06-03)
- D15: BOSCHELLI D H ET AL: 'SYNTHESIS AND TYROSINE KINASE INHIBITORY ACTIVITY OF A SERIES OF 2-AMINO-8-H-PYRIDO[2,3-D]PYRIMIDINES: IDENTIFICATION OF POTENT, SELECTIVE PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 41, Nr. 22, 1998, Seiten 4365-4377, XP002191993 ISSN: 0022-2623

D1-D4 sind P-Dokumente und werden im PCT-Verfahren nicht berücksichtigt.

V-2. Neuheit (Art. 33(2) PCT)

D10 offenbart Verbindungen (siehe Anspruch 1, Tabelle 1 Verbindungen mit $R^3=H$), die unter Ansprüche 1-3 fallen (Definition $XR=Cycloalkyl$) und daher auch neuheitschädlich für Ansprüche 9-11 sind (keine weiteren Einschränkungen definiert). Darüberhinaus werden die halogensubstituierten Verbindungen aus Tabelle 3 zur Synthese der Endverbindungen aus Tabelle 1 verwendet, so dass auch Anspruch 4/5 nicht neu sind. D11 offenbart Verbindungen (siehe Anspruch 1, Tabellen), die neuheitschädlich für Ansprüche 1-3, 9-11 sind (für $X=O/N$, $R^2=alkanyl$). Die beiden in D12 offenbarten Verbindungen fallen ebenfalls unter diese Ansprüche. D13 offenbart Verbindungen (siehe Verbindungen der Struktur II, Seite 847 und Anspruch 1), die ebenfalls von Ansprüchen 1-3 umfasst werden (für $R^1=COR^5$ und $R^5=OH$). D14 offenbart Verbindungen (siehe Tabelle 1, Beispiele 3, 13 und Anspruch 1 für $Z^2=H$) die ebenso wie die in D15 (siehe Verbindungen 42, 43) in Anspruch 1-3 beansprucht werden.

D5 offenbart Verbindungen (siehe Anspruch 20 für $Z=CH_2OR^7$), die identisch sind mit den vorliegend beanspruchten für $R^1=(CH_2)_nR^6$. Die offenbarten Beispiele (siehe etwa Seite 141 Beispiel 68) unterscheiden sich nur dadurch von den vorliegenden

Ansprüchen, dass Ethoxycarbonyl nicht unter die Definition von R^5 fällt. Der überlappende Bereich wird als neuheitsschädlich angesehen, da nicht klar ist, worin ein neues technisches Merkmal in den vorliegenden Ansprüchen als Basis für eine neue Auswahl zu sehen sein soll. Da die in D5 offenbarten Verbindungen ebenfalls als Inhibitoren zyklinabhängiger Kinasen wirken, sind auch Ansprüche 7-16 betroffen. D5 enthält darüberhinaus Zwischenverbindungen (siehe Seite 47 Edukte in der dritten Zeile), die unter die Ansprüche 1-3 der vorliegenden Anmeldung fallen.

Ebenso offenbart D6 Verbindungen (siehe Anspruch 1 für $X=O$ und $Z=NR^bR^c$ bzw. N-gebundener Heterocyclus) die sich mit den Definitionen für A/B im gegenwärtigen Anspruch 1 (siehe Seite 207) überschneiden. Die spezifisch offenbarten Beispiele (siehe Seite 51 Beispiele 7-9) sind Dimethylaminoverbindungen und unterscheiden sich daher geringfügig von den beanspruchten Definitionen von A/B in Anspruch 1. Die oben für A/B genannten Definitionen nicht spezifisch in D6 offenbart werden, kann der überlappende Bereich als neue Auswahl aus D6 gesehen werden.

Die Verbindungen in D7 unterscheiden sich von den vorliegend beanspruchten im spezifischen Heterocyclus A, der nicht unter die Definitionen für $XR=Het$ der vorliegenden Ansprüche fällt. Die Verbindungen von D8 unterscheiden sich dadurch, dass der Zyklus Q2 direkt an das Stickstoffatom gebunden ist, während in den vorliegenden Ansprüchen mindestens ein C-Atom dazwischen liegen muss. Die Verbindungen in D9 (siehe Anspruch 1 für $D=NZ^1Z^2$ und Z^1 optional substituiertes Aryl) überlappen zwar mit den Definitionen der vorliegenden Ansprüche, allerdings sind alle spezifisch offenbarten Beispiele Purinderivate und die für Z^1 in der vorliegenden Anmeldung offenbarten Gruppen sind in D9 nicht offenbart, so dass die Ansprüche eine neue Auswahl aus dem Überlappungsbereich bilden.

Der unabhängige Anspruch 6 der vorliegenden Anmeldung ist wegen der eingeschränkten Definitionen von R^1 und A/B von D5-D15 nicht neuheitsschädlich vorweggenommen.

Ansprüche 1-5, 7-16 dagegen erfüllen nicht Art. 33(2)PCT.

V-3. Erfinderische Tätigkeit (Art. 33(3) PCT).

Die vorliegende Anmeldung beschäftigt sich mit Verbindungen, die zyklinabhängige Kinasen inhibieren und daher zur Bekämpfung von Krebs nützlich sein können. D5-D9 sind mit dem gleichen Problem befasst. Insoweit die Ansprüche nicht neu sind,

kann naturgemäss keine erfinderische Tätigkeit anerkannt werden. Für potentiell neue Teile der Ansprüche wären D6-D8 nächster Stand der Technik. Da die Ansprüche von D6-D8 teilweise mitumfasst werden und spezifisch offenbarte Beispiele nur ganz knapp ausserhalb der vorliegenden Ansprüche liegen, umfassen die vorliegenden Ansprüche für den Fachmann offensichtliche Alternativen der bereits in D6-D8 offenbarten Verbindungen. Eine erfinderische Tätigkeit kann daher nicht anerkannt werden. Auch der nicht neuheitsschädlich vorweggenommene Anspruch 6 umfasst Verbindungen, die nur schon aus D6-D8 bereits für sich bekannte Substituenten R1 und A/B enthalten. Das Problem, alternative Inhibitoren zyklinabhängiger Kinasen zur Verfügung zu stellen, wurde daher auf naheliegende Weise gelöst.

Die Anmeldung enthält Vergleichsdaten (siehe Seite 204) mit Verbindungen aus dem Stand der Technik. Allerdings werden die Verbindungen nicht mit den strukturell nächstliegenden Verbindungen verglichen (vgl. z. B. erwähnte Beispiele aus D5/D6), so dass diese Vergleichsdaten nicht relevant sind.

Ansprüche 1-16 erfüllen daher nicht Art. 33(3) PCT.

4. Industrielle Anwendbarkeit (Art. 33(4) PCT)

Hinsichtlich der Ansprüche 1-11 bestehen keine Bedenken.

Traducción del Examen Preliminar Internacional

Tratado de Cooperación en Materia de Patentes

Remitente: La repartición a quien fue encomendada la realización del examen preliminar internacional

Comunicación sobre en envío del informe de examen preliminar internacional

Fecha de envío (día/mes/año: 29.07.2003

Referencia del solicitante o agente: 52005AWOM1XX

Comunicación importante

Número de acta internacional: PCT/EP02/05669

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 23.05.2002

Fecha de prioridad (día/mes/año) 29.05.2001

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. Se comunica al solicitante que la repartición a quien fue encomendado el examen preliminar internacional le hace llegar con la presente el informe de examen preliminar internacional realizado para la solicitud internacional, junto con, dado el caso, los adjuntos correspondientes.

2. Se envía una copia del informe, dado el caso con sus correspondientes adjuntos, a la oficina internacional para su derivación a todas las oficinales designadas.

3. A pedido de una oficina designada, la oficina internacional preparará y enviará una traducción al inglés del informe (no de los adjuntos).

4. Recordatorio

Para entrar en la fase nacional el solicitante debe llevar a cabo ciertas actuaciones (presentación de traducciones y pago de tasas

nacionales) (Art. 39 (1)) (Véase también la información transmitida por la oficina internacional con el formulario PCT/IB/301) ante cada oficina designada dentro de 30 meses contados desde la fecha de prioridad (o en algunas oficinas, más tarde)

En caso de que a una oficina designada deba entregársele una traducción de la solicitud internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los adjuntos al informe de examen preliminar internacional. Es tarea del solicitante preparar tales traducciones y derivarlas directamente a las oficinas designadas que corresponda.

Otros detalles con respecto a los plazos y requisitos de las oficinas designadas pueden ser encontradas en el Tomo II de la Guía PCT para solicitantes.

Se advierte al solicitante sobre el artículo 33(5), en el cual se explica que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial, descritos en el artículo 33(2) a (4), solo tienen relevancia para el examen preliminar internacional y que "cada estado contratante (...) puede establecer parámetros adicionales o divergentes para la decisión con respecto a la patentabilidad de la invención reivindicada en ese estado" (véase también artículo 27(5)). Tales parámetros adicionales pueden referirse p.ej. a exclusiones de la patentabilidad, requisitos para la divulgación de la invención así como claridad y soporte de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Repartición Internacional a quien fue encomendado el examen preliminar

Oficina Europea de Patentes Munich - Alemania

Tratado de Cooperación en Materia de Patentes

Informe de Examen Preliminar Internacional

(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

Referencia del solicitante o agente: 52005AWOM1XX

Actuación subsiguiente: véase la Comunicación con respecto al envío del informe de examen preliminar internacional (formulario PCT/IPEA/416)

Número de acta internacional: PCT/EP02/05669

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 23.05.2002

Fecha de Prioridd (día/mes/año) 29.05.2001

Clasificación internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK C07D239/48, C07D239/48

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. El informe de examen preliminar internacional fue preparado por la repartición a quien fue encomendado el examen preliminar internacional y le es enviada al solicitante de acuerdo con el artículo 36.

2. Este informe comprende en total 6 hojas incluida ésta.

Además se agregan adjuntos al informe, se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos que fueron modificados y sirven como base a este informe, y/u hojas con rectificaciones llevadas a cabo ante esta reparatición (véase Regla 70.16 y Párrafo 607 de las Disposiciones Administrativas del PCT)

Estos adjuntos comprenden en total hojas.

3. Este informe contiene datos y las correspondientes hojas con respecto a los siguientes puntos:

- I X Base del informe
- II Prioridad
- III X No preparación de una evaluación con respecto a
novedad, altura inventiva y aplicación industrial
- IV escasa unidad inventiva
- V X Determinación fundada de acuerdo con el artículo 35(2)
con respecto a la novedad, altura inventiva y
aplicación industrial; documentación y aclaraciones
para respaldar esta determinación
- VI Determinados antecedentes mencionados
- VII Determinadas carencias de la solicitud internacional
- VIII Determinadas observaciones con respecto a la solicitud
internacional.

Fecha de presentación de la petición: 24.09.2002

Fecha de terminación de este informe: 29.07.2003

Nombre y dirección postal de la repartición a quien fue
encomendado el examen preliminar internacional

Oficina Europea de Patentes Munich - Alemania

Informe de Examen Preliminar Internacional

Número de Acta internacional PCT/EP02/05669

I. Base del informe

1. Con respecto a las partes componentes de la solicitud internacional (hojas de reemplazo, que fueron presentadas ante la oficina de presentación debido a una petición de acuerdo con el artículo 14, valen en el marco de este informe como ``presentadas originalmente'' y no están adjuntas debido a que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, hojas

1-204 en la versión presentada originalmente

Reivindicaciones Nr.

1-16 en la versión presentada originalmente

Dibujos, hojas

1/1 en la versión presentada originalmente

2. Con respecto al idioma, todos los elementos indicados más arriba estaban disponibles o fueron provistos a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que esté indicado de otro modo bajo este punto.

Estos elementos estaban disponibles o fueron provistos a esta Autoridad en el siguiente idioma: o fueron presentados en este idioma, se trata de:

El idioma de la traducción provista a los fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1(b)).

El idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).

El idioma de la traducción provista a los fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia de aminoácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue llevado a cabo sobre la base de los listados de secuencias:

Contenido en forma escrita en la solicitud internacional

Presentado junto con la solicitud internacional en una forma descifrable por computadora

Provista subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita

Provista subsecuentemente a esta Autoridad en una forma descifrable por computadora

La declaración de que el listado de secuencias provisto subsecuentemente no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional tal como fuera presentada

La declaración de que ha sido provista la información grabada en forma descifrable por computadora es idéntica al listado de secuencias escrito

4. Las correcciones han dado como resultado la cancelación de:

descripción, páginas:

reivindicaciones Nrs.:

dibujos, hoja:

5. Este informe fue emitido sin tomar en cuenta (algunas) modificaciones, porque han sido consideradas como que van más allá de la divulgación tal cual fue presentada (Regla 70.2(c): (Sobre hojas de reemplazo que contenga este tipo de modificaciones debe hacerse referencia al Punto 1; deben ser adjuntadas a este informe)

5. Eventuales observaciones adicionales

III. No preparación de un dictamen con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial

1. Las siguientes partes de la solicitud no fueron examinadas para determinar si la invención es nueva, tiene actividad inventiva (no evidente) y aplicación industrial

la solicitud internacional completa

X reivindicaciones No. 1-16 (en tanto se refieren a "isómeros");
12-16

fundamentación:

X La solicitud internacional mencionada o bien las mencionadas reivindicaciones Nr. 12-16 se refieren al objeto mencionado a continuación, para el que no es necesario hacer un examen preliminar internacional (datos precisos): ver hoja adjunta
La descripción, las reivindicaciones o los dibujos (por favor indique Vd. a continuación datos precisos) lo las reivindicaciones Nr. mencionadas anteriormente son tan poco

claras que no pudo prepararse un dictamen que tenga sentido (datos precisos):

Las reivindicaciones o bien las reivindicaciones Nr. mencionadas más arriba están soportadas de modo tan endeble por la descripción que no pudo prepararse un dictamen que tenga sentido.

X Para las reivindicaciones No. 1-16 mencionadas más arriba (en tanto se refieren a "isómeros" no se efectuó el informe de búsqueda internacional.

2. No puede realizarse un examen preliminar internacional que tenga sentido porque el protocolo de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumplen con el standard prescripto en el adjunto C de las disposiciones administrativas:

La forma escrita no fue presentada o bien no cumple con el standard

La forma leíble por computadora no fue presentada o bien no cumple con el standard.

V. Declaración razonada bajo Artículo 35(2) con respecto a novedad, altura inventiva y aplicación industrial, citas y explicaciones que avalen dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 6
	No: Reivindicaciones 1-5, 7-16
Altura inventiva (IS)	Si Reivindicaciones

Aplicación Industrial (IA) No: Reivindicaciones 1-16
Si: Reivindicaciones 1-11
No: Reivindicaciones

2. Citas y aclaraciones

ver hoja separada

Examen preliminar internacional

Hoja separada

Número de acta internacional: PCT/EP02/05669

Con respecto al punto III

Las reivindicaciones 12-16 se refieren a un objeto que, de acuerdo con la interpretación de esta autoridad, cae bajo la regla 67.1(iv)PCT. Por ello no se elabora un dictamen con respecto a la aplicación industrial del objeto de estas reivindicaciones (artículo 34(4)a)(i) PCT).

Con respecto al Punto V

V-1 Estado de la técnica

Los siguientes documentos son considerados relevantes

D1: DING, SHENG ET AL: 'A Combinatorial Scaffold Approach toward Kinase-Directed Heterocycle Libraries? JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (2002), 124(8), 1594-1596, XP002210160

D2: DATABASE CHEMCATS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 21 enero 2002 (2002-01-21)XP002210161 & . 'Ambinter Exploratory Library', AMBINTER, F-75016 PARIS

D3: DATABASE CHEMCATS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICES, COLUMBUS, OHIO, US; XP002210162 & 'Oak Samples Product List' 8 de octubre 2001 (2001-10-08), OAK SAMPLES LTD., 03680 KIEV-142 UCRANIA

D4: WO0204429 A (THOMAS ANDREW PETER; ASTRAZENECA UK LTD (GB); HEATON DAVID WILLIAM) 17 enero 2002 (2002-01-17)

D5: WO 9833798* (DOHERTY ANNETTE MARIAN; DOBRUSIN ELLEN MYRA (US); WARNER LAMBERT C) 6 agosto 1998 (1998-08-06)

D6: WO 0053595 A (BREAULT GLORIA ANNE; JAMES STEWART RUSSEL (GB);
PEASE JANE ELIZAB) 14 septiembre 2000 (2000-09-14)

D7: WO0114375A (BEATTIE JOHN FRANKLIN; BREAULT GLORIA ANNE (GB);
JEWSBURY PHILLIP) 1 marzo 2001 (2001-03-01) mencionada en la
solicitud

D8: WO00299101 A (BREAULT GLORIA ANNE; PEASE JANET ELIZABETH (GB);
ASTRAZENEKA UK LT) 6 julio 2000 (2000-07-06)

D9: WO9950251 A (CALVERT ALAN HILARY; NOBLE MARTIN EDWARD MANTYLA
(GB); BOYLE FRANC) 7 octubre 1999 (1999-10-07)

D10: EP-A-0310550 (CIBA GEIGY AG) 5 abril 1989 (1989-04-05)

D11: DE 40 29 650 A (HOECHST AG) 26 marzo 1992 (1992-03-26)
mencionada en la solicitud

D12: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur
Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE;
Database accession no. BRN249340, 265505 XP002210163 & NAITO,
I. ET AL.: CHEM. PHARM. BULL., Tomo 6, 1958, Hojas 338-341

D13: JP 03 127790 A (MORISHITA PHARMACEUT CO LTD) 30 mayo 1991
(1991-05-30)

D14: EP-A-0 224 339 (IHARA CHEMICAL IND CO; KUMIAI CHEMICAL
INDUSTRY CO (JP)) 3 junio 1987 (1987-06-03)

D15: BOSCHELLI D H ET AL: 'SYNTHESIS AND TYROSINE KINASE
INHIBITORY ACTIVITY OF A SERIES OF 2-AMINO-8-H-PYRIDO[2,3-
D]PYRIMIDINES; IDENTIFICATION OF POTENT, SELECTIVE PLATELEC-
DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS'
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY.
WASHINGTON, US, Tomo 41, No. 22, 1998, hojas 4365-4377,
XP002191993 ISSN:0022-2623

D1-D4 son documentos-P y no son tomados en consideración dentro del procedimiento PCT.

V-2 Novedad (Art. 33(2) PCT)

D10 divulga compuestos (véase la reivindicación 1, tabla 1 compuestos con $R3=H$), que caen bajo las reivindicaciones 1-3 (definición $XR=cicloalquilo$) y que por lo tanto también afectan la novedad de las reivindicaciones 9-11 (no se definen otras limitaciones). Por otro lado se emplean los compuestos substituidos por halógeno de la tabla 3 para la síntesis de los compuestos finales de la tabla 1, de modo que las reivindicaciones 4/5 tampoco son nuevas. D11 divulga compuestos (véase la reivindicación 1, tablas), que afectan la novedad de las reivindicaciones 1-3, 9-11 (para $X=O/N$, $R2=alquinilo$). Los dos compuestos divulgados en D12 caen también bajo estas reivindicaciones. D13 divulga compuestos (véase los compuestos de la estructura II, hoja 847 y reivindicación 1) que también son abarcados por las reivindicaciones 1-3 (para $R1=COR5$ y $R5=OH$). D14 divulga compuestos (véase la tabla 1, ejemplos 3, 13 y la reivindicación 1 para $Z2=H$) que así como los de D15 (véase los compuestos 42, 43) están reivindicados en las reivindicaciones 1-3.

D5 divulga compuestos (véase la reivindicación 20 para $X=CH_2OR7$), que son idénticos a los presentemente reivindicados para $R1=(CH_2)_nR5$. Los ejemplos divulgados (véase por ejemplo la hoja 141, ejemplo 68) se diferencian de las presentes reivindicaciones solo porque el etoxicarbonilo no cae bajo la definición de $R5$. El

..

ámbito coincidente es considerado como lesionando la novedad debido a que no está claro en qué debe verse una nueva característica técnica en las presentes reivindicaciones como base para una nueva selección. Debido a que los compuestos divulgados en D5 también actúan como kinasas dependientes de zyclina con efectos inhibitorios, están afectadas también las reivindicaciones 7-16. D5 contiene además compuestos intermedios (véase hoja 47, eductos en la tercera línea) que caen bajo las reivindicaciones 1-3 de la presente solicitud.

También D6 divulga compuestos (véase la reivindicación 1 para $X=O$ y $Z=NRbRc$ o bien heterociclo ligado a N) que se solapan con las definiciones para A/B en la presente reivindicación 1 (véase hoja 207). Los ejemplos específicamente divulgados (véase hoja 51 ejemplos 7-9 son compuestos de dimetilaminio y por lo tanto se diferencian escasamente de las definiciones de A/b reivindicadas en la reivindicación 1. Dado que las definiciones mencionadas arriba para A/B no son divulgadas específicamente en D6, el ámbito que solapa puede ser considerado como una nueva selección de D6.

Los compuestos en D7 se diferencian de lo reivindicado en la presente por el heterociclo específico A que no cae bajo las definiciones para $XR=Het$ de las presentes reivindicaciones. Los compuestos de D8 se diferencian en que el ciclo Q2 está ligado directamente al átomo de nitrógeno mientras que en las reivindicaciones presentes debe haber por lo menos un átomo de carbono de por medio. Los compuestos en D9 (véase la

reivindicación 1 para D=NZ1Z2 aril opcionalmente substituido) si bien solapan con las definiciones de las presentes reivindicaciones, todos los ejemplos específicamente divulgados son derivados de purina y los grupos divulgados en la presente solicitud para Z1 no están divulgados en D9, con lo que las reivindicaciones forman una nueva selección por afuera del ámbito de solapamiento.

La reivindicación independiente 6 de la presente solicitud no ve afectada su novedad debido a las definiciones limitadas de R1 en A/B de D5-D15.

Las reivindicaciones 1-5, 7-16 por el contrario no cumplimentan el Art. 33(2) PCT.

V-3 Actividad inventiva (Art. 33(3) PCT)

La presente solicitud se refiere a compuestos que inhiben kinasas dependientes de ziclina y que por ello pueden ser útiles para combatir el cáncer. D5-D9 se ocupan del mismo problema. En la medida en que las reivindicaciones no son nuevas no puede reconocérseles una actividad inventiva. Para nuevas partes potenciales de las reivindicaciones, D6-D8 serían el estado más cercano de la técnica. Debido a que las reivindicaciones están abarcadas en parte por D6-D8 y a que los ejemplos específicamente divulgados se encuentran escasamente fuera del alcance de las presentes reivindicaciones, las presentes reivindicaciones comprenden alternativas de los compuestos ya divulgados en D6-D8 que son evidentes para el experto. Por lo tanto no puede

reconocerse una actividad inventiva. También la reivindicación 6 no afectada en su novedad comprende compuestos que contiene sustituyentes R1 y A/B que ya son conocidos de D6-D8. El problema de obtener kinasas dependientes de ziclina inhibitorias alternativas fue por lo tanto solucionado de manera evidente.

La solicitud contiene datos comparativos (véase hoja 204) con compuestos del estado de la técnica. Ciertamente los compuestos no son comparados con los compuestos que estructuralmente son más cercanos (compárese p.ej. ejemplos mencionados de D5/D6), de modo que estos datos comparativos no son relevantes.

Las reivindicaciones 1-16 no cumplimentan por lo tanto el Art. 33(3) PCT.

4. Aplicación industrial (Art. 33(4) PCT)

Con respecto a las reivindicaciones 1-11 no existen inconvenientes.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 52005AWOM1XX	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/05669	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23/05/2002	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 29/05/2001
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 6 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7	C07D239/48 A61K31/505 A61K31/506 A61P35/00 C07D239/47 C07D239/34 C07D239/42 C07D405/12 C07D401/12 C07D403/12 C07D409/12 C07D417/12	
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DING, SHENG ET AL: "A Combinatorial Scaffold Approach toward Kinase-Directed Heterocycle Libraries" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (2002), 124(8), 1594-1596, XP002210160 das ganze Dokument	1-16
P,X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 21. Januar 2002 (2002-01-21) retrieved from STN XP002210161 Order Number F0487-0047 & "Ambinter Exploratory Library" , AMBINTER , F-75016 PARIS	1-3
-/-		
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besondere bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche		Abendedatum des Internationalen Recherchenberichts
16. August 2002		12/09/2002
Name und Postenachricht der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenten 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Kollmannsberger, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICES, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN XP002210162 Order Numbers CD207267, CD207266 & "Oak Samples Product List" 8. Oktober 2001 (2001-10-08), OAK SAMPLES LTD., 03680 KIEV-142, UKRAINE	1-3
P,Y	WO 02 04429 A (THOMAS ANDREW PETER ;ASTRAZENECA UK LTD (GB); HEATON DAVID WILLIAM) 17. Januar 2002 (2002-01-17) Ansprüche	1-16
X	WO 98 33798 A (DOHERTY ANNETTE MARIAN ;DOBRUSIN ELLEN MYRA (US); WARNER LAMBERT C) 6. August 1998 (1998-08-06) Seite 47 4-Hydroxymethylverbindungen Seite 141; Tabelle 2 Anspruch 20	1-16
X	WO 00 53595 A (BREAULT GLORIA ANNE ;JAMES STEWART RUSSELL (GB); PEASE JANE ELIZAB) 14. September 2000 (2000-09-14) Ansprüche Seite 51; Beispiele 7-9	1-16
Y	WO 01 14375 A (BEATTIE JOHN FRANKLIN ;BREAULT GLORIA ANNE (GB); JEWSEBURY PHILLIP) 1. März 2001 (2001-03-01) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-16
Y	WO 00 39101 A (BREAULT GLORIA ANNE ;PEASE JANET ELIZABETH (GB); ASTRAZENECA UK LT) 6. Juli 2000 (2000-07-06) Ansprüche	1-16
Y	WO 99 50251 A (CALVERT ALAN HILARY ;NOBLE MARTIN EDWARD MANTYLA (GB); BOYLE FRANC) 7. Oktober 1999 (1999-10-07) Ansprüche	1-16
X	EP 0 310 550 A (CIBA GEIGY AG) 5. April 1989 (1989-04-05) Anspruch 1 Tabelle 1 Verbindungen mit R3=H	1-3
X	Tabelle 3 Verbindungen mit R3=H	4,5
-/-		

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
X	DE 40 29 650 A (HOECHST AG) 26. März 1992 (1992-03-26) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 Seite 17 -Seite 57; Tabelle 1	1-3
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 249340, 265505 XP002210163 & NAITO, I. ET AL.: CHEM. PHARM. BULL., Bd. 6, 1958, Seiten 338-341,	1-3
X	JP 03 127790 A (MORISHITA PHARMACEUT CO LTD) 30. Mai 1991 (1991-05-30) Anspruch 2 Seite 847, Spalte 26; Tabelle 5	1-3
X	EP 0 224 339 A (IHARA CHEMICAL IND CO ;KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO (JP)) 3. Juni 1987 (1987-06-03) Ansprüche 1-4 Seite 4; Beispiele 3,13	1-3
X	BOSCHELLI D H ET AL: "SYNTHESIS AND TYROSINE KINASE INHIBITORY ACTIVITY OF A SERIES OF 2-AMINO-8-H-PYRIDOÄ2,3-DÜPYRIMIDINES: IDENTIFICATION OF POTENT, SELECTIVE PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 41, Nr. 22, 1998, Seiten 4365-4377, XP002191993 ISSN: 0022-2623 Seite 4367; Beispiele 42,43	1-3

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-16 (teilweise)

Die vorliegenden Ansprüche beziehen sich u. a. auf "Isomere" strukturell definierter Verbindungen. Da unter "Isomeren" normalerweise Verbindungen mit gleicher Summenformel, aber unterschiedlicher Struktur (z. B. Konstitution) verstanden werden, ist nicht klar, auf welche Verbindungen die Ansprüche in dieser Beziehung gerichtet sein sollen (Art. 6 PCT). Die Recherche wurde daher auf strukturell in den Ansprüchen definierte Verbindungen beschränkt.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/05669

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
 Obwohl die Ansprüche 12-16 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-16 (teilweise)
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
 siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/05669

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0204429	A	17-01-2002	AU 6931701 A WO 0204429 A1	21-01-2002 17-01-2002
WO 9833798	A	06-08-1998	AU 6648098 A BR 9807305 A EP 0964864 A2 HR 980060 A1 JP 2001509805 T WO 9833798 A2 ZA 9800914 A	25-08-1998 02-05-2000 22-12-1999 30-06-1999 24-07-2001 06-08-1998 09-11-1998
WO 0053595	A	14-09-2000	AU 2818700 A BR 0008770 A CN 1349528 T EP 1161428 A1 WO 0053595 A1 NO 20014317 A NZ 513893 A	28-09-2000 08-01-2002 15-05-2002 12-12-2001 14-09-2000 01-11-2001 28-09-2001
WO 0114375	A	01-03-2001	AU 6583300 A BR 0013476 A CZ 20020617 A3 EP 1214318 A1 WO 0114375 A1 NO 20020832 A	19-03-2001 30-04-2002 12-06-2002 19-06-2002 01-03-2001 12-04-2002
WO 0039101	A	06-07-2000	AU 1874300 A BR 9916590 A CN 1335838 T EP 1140860 A1 WO 0039101 A1 NO 20013038 A	31-07-2000 23-10-2001 13-02-2002 10-10-2001 06-07-2000 22-08-2001
WO 9950251	A	07-10-1999	AU 3155199 A CA 2326357 A1 EP 1066266 A1 WO 9950251 A2 JP 2002509921 T	18-10-1999 07-10-1999 10-01-2001 07-10-1999 02-04-2002
EP 0310550	A	05-04-1989	AT 89821 T AU 2287088 A BG 60541 B1 BR 8804955 A CA 1317952 A1 CA 1331759 A1 CA 1329934 A1 CN 1032441 A ,B CN 1064270 A ,B CN 1064191 A ,B CZ 8905753 A3 CZ 8806385 A3 CY 1770 A DE 3881320 D1 DK 85993 A DK 536288 A EP 0310550 A1 ES 2054867 T3 FI 884409 A ,B,	15-06-1993 06-04-1989 28-08-1995 02-05-1989 18-05-1993 30-08-1994 31-05-1994 19-04-1989 09-09-1992 09-09-1992 16-11-1994 16-11-1994 20-10-1995 01-07-1993 20-07-1993 29-03-1989 05-04-1989 16-08-1994 29-03-1989

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/05669

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
EP 0310550	A	HK 21394 A	18-03-1994	
		HR 940473 A1	30-04-1996	
		HU 47787 A2	28-04-1989	
		HU 213938 B	28-11-1997	
		IE 62424 B	08-02-1995	
		IL 87866 A	13-05-1993	
		IL 102422 A	10-06-1993	
		IL 102423 A	15-03-1993	
		JP 1113374 A	02-05-1989	
		JP 1924134 C	25-04-1995	
		JP 6049689 B	29-06-1994	
		KR 9206738 B1	17-08-1992	
		LV 10613 A	20-04-1995	
		LV 10613 B	20-04-1996	
		LV 10614 A	20-04-1995	
		LV 10614 B	20-04-1996	
		LV 10556 A	20-04-1995	
		LV 10556 B	20-04-1996	
		LV 10676 A	20-06-1995	
		LV 10676 B	20-04-1996	
		MD 38 B1	31-08-1994	
		MD 501 B1	29-03-1996	
		MD 206 B1	31-05-1995	
		MX 13166 A	01-09-1993	
		NO 884284 A ,B,	29-03-1989	
		NO 932441 A	29-03-1989	
		NZ 226323 A	26-04-1990	
		PH 26459 A	27-07-1992	
		PL 274899 A1	11-12-1989	
		PL 281026 A1	05-03-1990	
DE 4029650	A	26-03-1992	DE 4029650 A1	26-03-1992
JP 03127790	A	30-05-1991	KEINE	
EP 0224339	A	03-06-1987	DE 3676460 D1	07-02-1991
			DE 224339 T1	05-11-1987
			EP 0224339 A2	03-06-1987
			JP 1901608 C	27-01-1995
			JP 6029263 B	20-04-1994
			JP 63208581 A	30-08-1988
			KR 9300149 B1	09-01-1993
			KR 9300150 B1	09-01-1993
			US 4988704 A	29-01-1991
			US 4814338 A	21-03-1989

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 06 August 2002 (06.08.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 52005AWOM1XX	
International application No. PCT/EP02/05669	International filing date (day/month/year) 23 May 2002 (23.05.02)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 29 May 2001 (29.05.01)
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
29 May 2001 (29.05.01)	DE 101 27 581.1	DE	27 June 2002 (27.06.02)
11 Marc 2002 (11.03.02)	DE 102 12 098.6	DE	27 June 2002 (27.06.02)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Eugénia SANTOS

Telephone No. (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

367

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
ALLEMAGNE

7

YH
BT

Date of mailing (day/month/year) 06 August 2002 (06.08.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 52005AWOM1XX	International application No. PCT/EP02/05669 ✓

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT(all designated States)

International filing date : 23 May 2002 (23.05.02) ✓
Priority date(s) claimed : 29 May 2001 (29.05.01)
11 March 2002 (11.03.02)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 27 June 2002 (27.06.02)

List of designated Offices :

AP : GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW
EA : AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
EP : AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR
OA : BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
National : AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,
EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,
MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,
TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

☒ time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)

☒ confirmation of precautionary designations (if applicable)

☐ requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: Eugénia SANTOS
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated on the cover sheet of this Notification by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by Articles 22 and 39 and the applicable national laws. In addition, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office where a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette ("Section IV" part published on a weekly basis), to the PCT Newsletter (on a monthly basis) and to the relevant National Chapters in Volume II of the PCT Applicant's Guide (the paper version of which is updated usually twice a year and the Internet version of which is updated usually on a weekly basis). Finally, a cumulative table of all applicable time limits for entering the national phase is available from WIPO's Internet site, via links from various pages the site including those of the Gazette, Newsletter and Guide, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.8(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.8(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.8(c) before the expiration of 15 months from the priority date (this time limit may not be extended). If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. The Notice of confirmation and payment must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 18 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 18-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 18-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within the time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 18-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

369 ~~368~~

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTAR TRAMITE

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 6312513
Fecha (AÑO): 2003-12-26 16:24:04
Trámite: 011 PCI-PATENTE 879 FOME NCCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2003 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

Folios: 364

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	(X)
MODELO DE UTILIDAD	()	(X)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
- Descripción de la invención.	()	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(X)
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		

Firma Responsable:

Eduardo Navarro

26-12-2003

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Oficio N° 00730

ASUNTO:	Radicación N°	03-112613
	Solicitud Internacional	PCT/EP2002/05669
	Fecha inicio fase nacional	29/12/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la traducción de las reivindicaciones tal como fueron presentadas. (Numeral 5.2.5, capítulo quinto del título décimo de la Circular Única de la SIC).
- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 23 ENE 2004

202056