

Q.F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

[Handwritten signature]

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-200069

54. TITULO

NUEVAS DIHIDRO-PTERIDINONAS, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION

Y SU UTILIZACION COMO MEDICAMENTOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/505

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA & CO, KG

DOMICILIO

Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22. BOGOTA, D.C.,

04-03-2004

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA



34 020089 00

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04020089 00000000 Folios: 22/

Fecha (AMB): 2004-03-04 17:06:19 lón

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

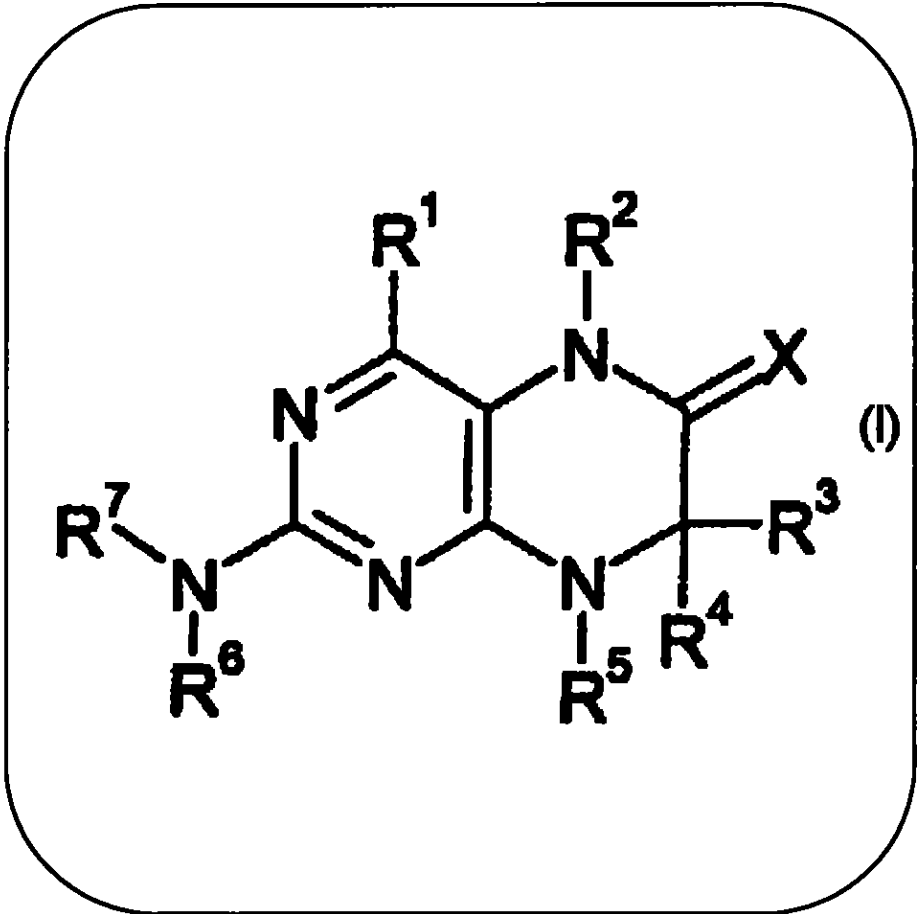
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:		
1	☒ Patente de Invención. ☐ Capítulo I.	☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☒ Capítulo II.
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA & CO. KG sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania Dirección: Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania Domicilio: Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: clientes@camvp.com . Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Matthias, HOFFMANN Sonnenweg 17, 88441 Mittelbiberach, República Federal de Alemania 3. Steffen, BREITFELDER Welhergasse 21, 88433 Aasmannshardt República Federal de Alemania 5. Gerald, POHL Akazienweg 12, 88400 Biberach, República Federal de Alemania 7. Norbert, REDEMANN Koehlesrain 48, 88400 Biberach, República Federal de Alemania 9. Martin, STEEGMAIER Schloeglgasse 12/B5, A-1120 Viena Austria 11. Jens, Jürgen, QUANT Hafergasse 32, A-2353 Guntramsdorf, Austria	
	2. Matthias, GRAUERT Osterbergstrasse 10, 88400 Biberach, República Federal de Alemania 4. Christian, EICKMEIER Ayerstrasse 10/2, 88441 Mittelbiberach, República Federal de Alemania 6. Thorsten, LEHMANN-LINTZ Amelisenberg 1, 88416 Ochsenhausen, República Federal de Alemania 8. Gisela, SCHNAPP Esterbuch 5, 88400 Biberach-Rindenmoos República Federal de Alemania 10. Eckhart, BAUER, Nickelshalde 11, 88400 Biberach República Federal de Alemania	

5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP02/09728</u> Fecha: <u>30 de Agosto de 2002</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/020722 A1</u> Fecha : <u>13 de Marzo de 2003</u>		
6	Título (54) <u>NUEVAS DIHIDRO-PTERIDINONAS. PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN COMO MEDICAMENTOS</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 487/04, A61K 31/505, A61P 35/00, A61P 31/18</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DE</u>	(32) Fecha <u>4 de Septiembre de 2001</u>
			(31) Número de Solicitud <u>101 43 272.0</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>04 – 16.321</u> Fecha: <u>1 de Marzo de 2004</u>		
10	Anexos:		
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00.		
☐	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
☒	Documento que acredita 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 efectuado por la IPEA.		
☐	Traducción del examen preliminar 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.		
☒	Otros		
	FORMA PCT/IB/306. NOTIFICACIÓN DEL REGISTRO DE UN CAMBIO (NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE): CAMBIO DE NOMBRE DEL SOLICITANTE		

11

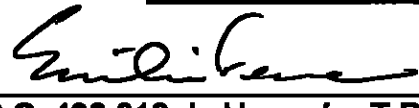
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

domiciliado (s) en/of
55216 Ingelheim, Germany

17336
0569

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again by the principal, the first or second alternate depending on the facts of the case or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternate in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate,

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify, done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21st day of March
en/in Ingelheim
por/by _____

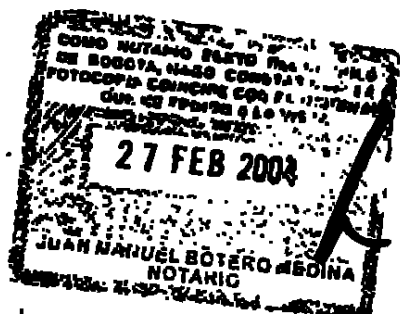
Firma

Signature

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
ppa.


Dr. Heinz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department


Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer



AUFENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

1. Heinz-Gerd Kläs y

2. Michael Kompter

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de

Representante
de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co. KG

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Alemania

que la dirección de dicha compañía es 55216 Ingelheim
am Rhein Binger Straße 173

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

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

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

El 21 Marzo 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY) 5

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of 1.Mr.Dr.Heinz-Gerd Kläs and 2.Mr.Dr.Michael Kompter

is authentic, that the signatory currently acts in the position of procurists

of the company Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a company currently existing and organized under the laws of Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein
Binger Straße 173

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003

Notary Public
(Signature-seal)



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel

des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

Mainz, den 24.03.03

5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 269/2003

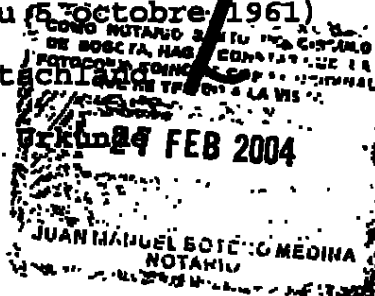
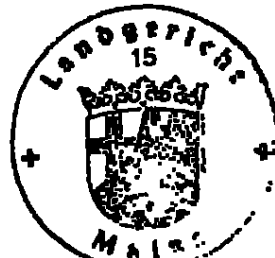
9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift

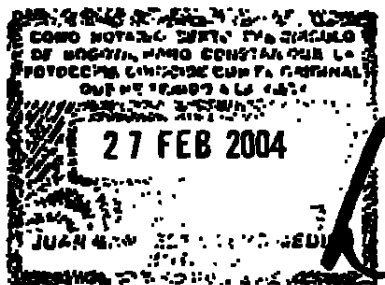
In Vertretung:

C. B. A. S.
Justizsekretärin



Dr. Harald Binger
(Dr. Harald Binger)
Vizepräsident



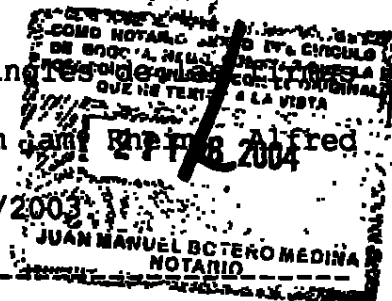


TRADUCCION OFICIAL No. 9468

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 21 de marzo 2003 en Ingelheim am Rhein por los señores Dr. Heinz-Gerd KLÄS y Dr. Michael KOMPTER, representantes legales de la mencionada firma.

Sigue autenticación notarial en español e inglés de los antecedentes por el notario de Ingelheim am Rhein Alfred Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 571/2003.



COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--

f. K. J.

JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim am Rhein,
Alfred Fuchs

Certificado

5. en Mainz

6. el 24.03.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 269/2003 /

9. Sello

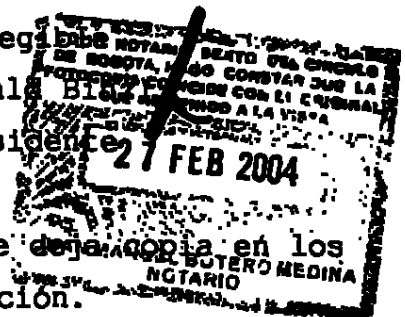
10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

Fdo.: ilegible

(Dr. Harald Bittner)

Vicepresidente



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se ~~deja~~ copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

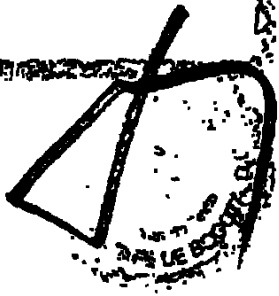
Bogotá, 7 de abril 2003

Harald Bittner

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LAS FIRMAS DE

Luz Arriaga de Herber

CON LA FIRMA REGISTRADA POR (103) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA. 09 APR 2004



NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003-05-18 11:08

JEFE DE SECCION

MINISTERIO DE RELACIONES E...

2003-05-18 11:08

JEFE DE SECCION

CUYA FIRMA AS... PARA ARGUMENTO D... LAS FUNCIONES...

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA... QUE NO TENDRA LA VISTA

27 FEB 2004

JUAN MIGUEL B... NOTARIO

(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
13. März 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/020722 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 487/04,
A61K 31/505, A61P 35/00, 31/18

A-1120 WIEN (AT). BAUER, Eckhart [DE/DE]; Nickel-
scheidt 11, 88400 BIBERACH (DE). QUANT, Jens,
Jürgen [DE/AT]; Hafergasse 32, A-2353 GUNTRAMS-
DORF (AT).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/09728

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. August 2002 (30.08.2002)

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA KG; Binger Strasse 173, 55216
INGELHEIM (DE).

(25) Einsprachungsprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): 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,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Veröffentlichungsprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 43 272.0 4. September 2001 (04.09.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG/
[DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOFFMANN,
Matthias [DE/DE]; Sonnenweg 17, 88441 MITTEL-
BIBERACH (DE). GRAUERT, Matthias [DE/DE];
Ostbergstrasse 10, 88400 BIBERACH (DE). BRE-
ITTFELDER, Steffen [DE/DE]; Weihergasse 21, 88433
ASSMANNSHARDT (DE). EICKMEIER, Christian
[DE/DE]; Ayestrasse 10/2, 88441 MITTELBIBERACH
(DE). POHL, Gerald [DE/DE]; Alkenweg 12, 88400
BIBERACH (DE). LEHMANN-LINTZ, Thorsten
[DE/DE]; Amelsberg 1, 88416 OCHSENHAUSEN
(DE). REDEMANN, Norbert [DE/DE]; Kochlarsen 48,
88400 BIBERACH (DE). SCHNAPP, Giselbert [DE/DE];
Esterbuch 5, 88400 BIBERACH-RINDENMOOS (DE).
STEEGMAIER, Martin [DE/AT]; Schloeglgasse 12/BS,

Veröffentlicht:

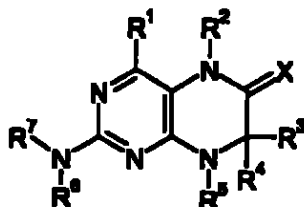
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

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.

(54) Title: NOVEL DIHYDROPTERIDINONES, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND THE USE THEREOF AS
MEDICAMENTS

WO 03/020722 A1

(54) Bezeichnung: NEUE DIHYDROPTERIDINONE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DIEREN VERWEN-
DUNG ALS ARZNEIMITTEL



als Arzneimittel.

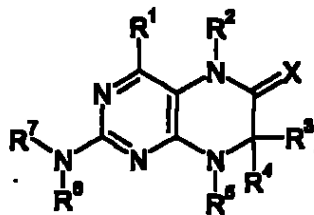
(57) Abstract: The invention relates to novel dihydropteridinones of general for-
mula (I), wherein the groups X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁷ are defined as per the
claims and the description, to the isomers thereof, to a method for producing said
dihydropteridinones and to the use thereof as medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Dihydropteridi-
none der allgemeinen Formel (I), wobei die Reste X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁷ die
in den Ansprüchen und der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, deren Iso-
mere, Verfahren zur Herstellung dieser Dihydropteridinone sowie deren Verwendung

Neue Dihydropteridinone, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Dihydropteridinone der allgemeinen Formel

5 (I)



wobei die Reste X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die in den Ansprüchen und der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, deren Isomere, Verfahren zur Herstellung dieser Dihydropteridinone sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

Hintergrund der Erfindung

15

Pteridinon-Derivate sind als Wirkstoffe mit antiproliferativer Wirkung aus dem Stand der Technik bekannt. WO 01/019825 beschreibt die Verwendung von Pteridinonderivaten zur Behandlung von Tumor- und Viruserkrankungen. Die Resistenz vieler Tumorarten erfordert die Entwicklung neuer Arzneimittel zur Tumorbekämpfung.

20

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung neue Verbindungen mit antiinflammatorischer und antiproliferativer Wirkung bereitzustellen.

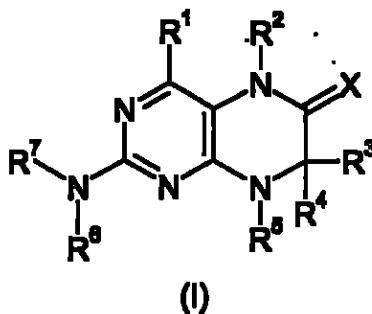
Detaillierte Beschreibung der Erfindung

25

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Reste X und R¹ bis R⁷ die nachstehend genannten Bedeutungen haben, als Inhibitoren spezifischer Zellzyklusinasen wirken. Somit können die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise zur Behandlung von Erkrankungen, die mit der Aktivität spezifischer Zellzyklusinasen in

Zusammenhang stehen und durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind, verwendet werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

10 R^1 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, NH_2 , XH , Halogen und einer gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituierten C_1 - C_3 -Alkyl-Gruppe,

15 R^2 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, CHO , XH , $-X-C_1$ - C_2 -Alkyl und einer gegebenenfalls substituierten C_1 - C_3 -Alkyl-Gruppe,

R^3 , R^4 gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_3 - C_8 -Heterocycloalkyl, $-X$ -Aryl, $-X$ -Heteroaryl, $-X$ -Cycloalkyl, $-X$ -Heterocycloalkyl, $-NR^5$ -Aryl, $-NR^5$ -Heteroaryl, $-NR^5$ -Cycloalkyl, - und $-NR^5$ -Heterocycloalkyl, oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, $COXR^5$, $CON(R^5)_2$, COR^5 und XR^5 , oder R^3 und R^4 gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann,

25

R⁵ Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, Aryl, Heteroaryl und -C₃-C₆-Cycloalkyl, oder

R³ und R⁵ oder R⁴ und R⁵ gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte
5 **C₃-C₄-Alkyibrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann,**

R⁶ gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl,

R⁷ Wasserstoff oder -CO-X-C₁-C₄-Alkyl, und

10

X jeweils unabhängig voneinander, O oder S,

R⁸ jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-
15 **Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl und Phenyl,**

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

20

bedeuten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

25 **X und R⁸ die angegebene Bedeutung aufweisen, und**

R¹ Wasserstoff,

R² ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer CHO, OH, und
30 **CH₃-Gruppe,**

R^3 , R^4 gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_8 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, C_2 - C_8 -Alkynyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, oder

R^3 und R^4 gemeinsam eine C_2 - C_5 -Alkylbrücke,

5

R^5 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl und C_3 - C_8 -Cycloalkenyl, oder

R^3 und R^5 oder R^4 und R^5 gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte

10

C_3 - C_4 -Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann, und

R^7 Wasserstoff

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere,

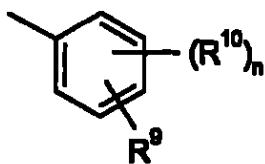
15

ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

bedeuten.

20

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R^1 - R^5 , R^7 , R^8 und X die angegebene Bedeutung aufweisen, und R^6 ein Rest der allgemeinen Formel



25

worin

n 1, 2, 3 oder 4,

R^9 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls

30

substituiertem C_1 - C_8 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, C_2 - C_8 -Alkynyl, -CONH- C_1 - C_{10} -Alkylen,

-O-Aryl, -O-Heteroaryl, -O-Cycloalkyl, -O-Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Heterocycloalkyl oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -O-C₁-C₈-Alkyl-Q¹,
-CONR⁸-C₁-C₁₀-Alkyl-Q¹, -CONR⁸-C₂-C₁₀-Alkenyl-Q¹, -CONR⁸-Q², Halogen, OH, -
5 SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -COR⁸, -COOR⁸, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, CONR⁸OC₁-C₁₀ AlkylQ¹
und CONR⁸OQ²,

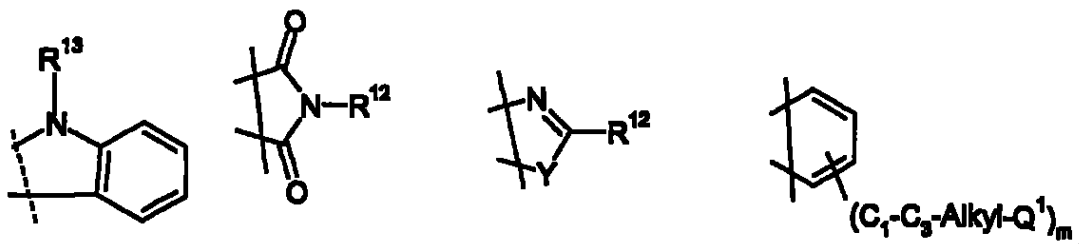
Q¹ Wasserstoff, -NHCOR⁸, oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus einer gegebenenfalls substituierten -NH-Aryl-, -NH-Heteroaryl-,
10 Aryl-, Heteroaryl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- und Heterocycloalkyl-Gruppe,

Q² Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer
gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl-, C₃-C₈-Heterocycloalkyl-, C₃-C₈-
Cycloalkyl- und C₁-C₄-Alkyl-C₃-C₈-cycloalkyl-Gruppe,

15 R¹⁰ gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend
aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl und C₂-C₈-Alkynyl,
-O-C₁-C₈-Alkyl, -O-C₂-C₈-Alkenyl, -O-C₂-C₈-Alkynyl, C₃-C₈-Heterocycloalkyl und
C₃-C₈-Cycloalkyl, oder

20 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, -CONH₂, -
COOR⁸, -OCON(R⁸)₂, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, -NHCON(R⁸)₂, -NO₂ und Halogen,
oder

benachbarte Reste R⁹ und R¹⁰ gemeinsam eine Brücke der allgemeinen Formel



25 Y O, S oder NR¹¹,
m 0, 1 oder 2

R¹¹ Wasserstoff oder C₁-C₂-Alkyl, und

14
R¹² Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
gegebenenfalls substituiertem Phenyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl,
-C₁-C₃-Alkyl-Phenyl, -C₁-C₃-Alkyl-Pyridyl, -C₁-C₃-Alkyl-Pyrazinyl, -C₁-C₃-Alkyl-
5 Pyrimidinyl und -C₁-C₃-Alkyl-Pyridazinyl,

R¹³ C₁-C₆-Alkyl
gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere,
10 ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,
bedeuten.

15 Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin
R³-R⁶, R⁸ und X die angegebene Bedeutung aufweisen, und
R¹ Wasserstoff,
R² CH₃, und
R⁷ Wasserstoff,
20 gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere,
ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,
bedeuten.

25 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), worin X
und R¹-R⁷ die angegebene Bedeutung aufweisen, zur Verwendung als
Arzneimittel.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I),
30 worin X und R¹-R⁷ die angegebene Bedeutung aufweisen, zur Verwendung als
Arzneimittel mit antiproliferativer Wirkung.

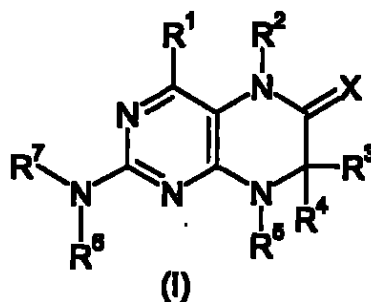
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der
Formel (I), worin X und R¹-R⁷ die angegebene Bedeutung aufweisen, zur

Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Krebs, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Methode zur Behandlung und/oder Prävention von Krebs, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß man einem Patienten eine effektive Menge einer Verbindung der Formel (I), worin X und R¹-R⁷ die angegebene Bedeutung aufweisen, verabreicht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin X und R¹-R⁷ die angegebene Bedeutung aufweisen, oder deren physiologisch verträgliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

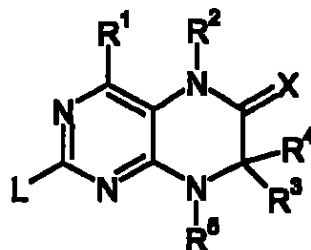
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I),



20

worin

R¹-R⁷ und X die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)

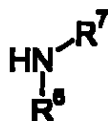


(II)

worin

R^1 - R^5 und X die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen und L eine Abgangsgruppe ist,

- 5 mit einer gegebenenfalls substituierten Verbindung der allgemeinen Formel (III)

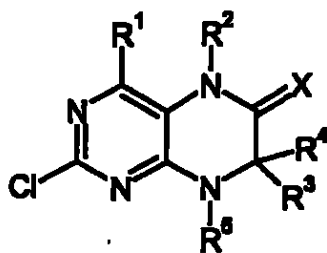


(III)

worin

- 10 R^6 und R^7 die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen, umgesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Verbindung der Formel (II),

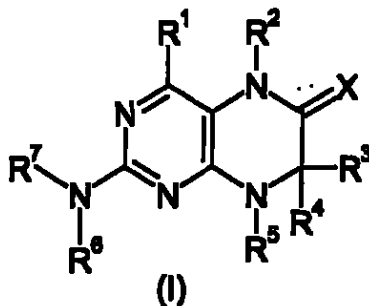


(II)

- 15 worin

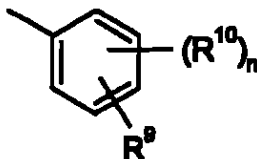
R^1 - R^5 und X die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen. Verbindungen der Formel (II) stellen wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) dar.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I),

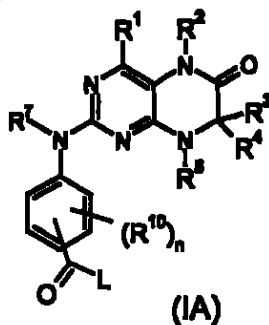


worin

R^6 ein Rest der allgemeinen Formel,



R^9 ein gegebenenfalls substituierter Rest -CONH-C₁-C₁₀-Alkylen oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CONR⁸-C₁-C₁₀-Alkyl-Q¹, -CONR⁸-C₂-C₁₀-Alkenyl-Q¹, -CONR⁸-Q², und -COOR⁸ bedeutet, und R^1 - R^5 , R^7 , R^{10} , n und X die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (IA)



worin

**R¹ bis R⁵, R⁷ und R¹⁰ vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen, und
L eine Abgangsgruppe bedeutet,**

**mit einem primären oder sekundären Amin zu dem entsprechenden Amid oder mit
5 einem Alkohol zu dem entsprechenden Ester umgesetzt wird.**

**Als Alkylgruppen sowie Alkylgruppen, welche Bestandteil anderer Reste sind,
werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen
bevorzugt 1 – 6, besonders bevorzugt 1–4 Kohlenstoffatomen bezeichnet,
10 beispielsweise werden genannt Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl,
Octyl, Nonyl und Decyl. Sofern nicht anders genannt, sind von den vorstehend
genannten Bezeichnungen Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und
Decyl sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt
die Bezeichnung Propyl die beiden isomeren Reste n-Propyl und Iso-Propyl, die
15 Bezeichnung Butyl n-Butyl, Iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl, die Bezeichnung
Pentyl, Iso-Pentyl, Neopentyl etc.**

**In den vorstehend genannten Alkylgruppen können gegebenenfalls ein oder
mehrere Wasserstoffatome durch andere Reste ersetzt sein. Beispielsweise
können diese Alkylgruppen durch die Halogenatome Fluor, Chlor, Brom oder Iod
20 substituiert sein. Bevorzugt sind die Substituenten Fluor und Chlor. Besonders
bevorzugt ist der Substituent Chlor. Es können gegebenenfalls auch alle
Wasserstoffatome der Alkylgruppe ersetzt sein.**

**Ebenso können in den vorstehend genannten Alkylgruppen, soweit nicht anders
beschrieben, gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome beispielsweise
25 durch einen gegebenenfalls substituierten Rest ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus CN, OCOCH₃, Aryl, vorzugsweise Phenyl, Heteroaryl,
vorzugsweise Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl,
gesättigtes oder ungesättigtes Heterocycloalkyl, vorzugsweise Pyrazolyl,
Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder Tetrahydro-oxazinyl, einen Aminrest,
30 vorzugsweise Methylamin, Benzylamin, Phenylamin oder Heteroarylamino,
gesättigte oder ungesättigte bicyclische Ringsysteme, vorzugsweise**

Benzimidazolyl und Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclohexyl oder Cyclopropyl, ersetzt sein.

Als Alkylbrücke werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und
 5 unverzweigte Alkylgruppen mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, beispielsweise
 Propylen-, Isopropylen-, n-Butylen, Iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl etc.
 Brücken bezeichnet. Besonders bevorzugt sind Propylen- und Butylen-Brücken. In
 den genannten Alkylbrücken können gegebenenfalls 1 bis 2 C-Atome durch ein
 oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder
 10 Schwefel ersetzt sein

Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden
 verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen,
 bevorzugt 2 - 6 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 2 - 3 Kohlenstoffatomen
 15 betrachtet, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen. Beispielsweise
 werden genannt: Ethenyl, Propenyl, Butenyl, Pentenyl etc. Sofern nicht anders
 genannt, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propenyl, Butenyl
 etc. sämtliche der möglichen Isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt die
 Bezeichnung Butylen n-Butenyl, 1-Methylpropenyl, 2-Methylpropenyl, 1.1-
 20 Dimethylethenyl, 1.2-Dimethylethenyl etc.

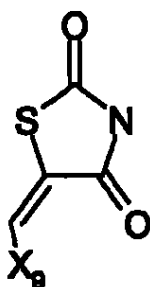
In den vorstehend genannten Alkenylgruppen können, soweit nicht anders
 beschrieben, gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch andere
 Reste ersetzt sein. Beispielsweise können diese Alkylgruppen durch die
 Halogenatome Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein. Bevorzugt sind die
 25 Substituenten Fluor und Chlor. Besonders bevorzugt ist der Substituent Chlor. Es
 können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkenylgruppe ersetzt
 sein.

Als Alkynylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden
 30 verzweigte und unverzweigte Alkynylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen
 bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen,

b beispielsweise Ethinyl, Propargyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl etc., vorzugsweise Ethinyl oder Propinyl.

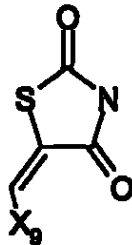
In den vorstehend genannten Alkylgruppen können, soweit nicht anders
5 beschrieben, gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch andere
Reste ersetzt sein. Beispielsweise können diese Alkylgruppen durch die
Halogenatome Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein. Bevorzugt sind die
Substituenten Fluor und Chlor. Besonders bevorzugt ist der Substituent Chlor. Es
können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkylgruppe ersetzt
10 sein.

Der Begriff Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 14
Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 6 oder 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt
Phenyl, das, soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere
15 der nachfolgend genannten Substituenten tragen kann: OH, NO₂, CN, -OCHF₂, -
OCF₃, -NH₂, Halogen, beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise
Fluor oder Chlor, C₁-C₁₀-Alkyl, vorzugsweise C₁-C₅-Alkyl, bevorzugt C₁-C₃-Alkyl,
besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl, -O-C₁-C₃-Alkyl, vorzugsweise -O-Methyl
oder -O-Ethyl, -N-methyl-tetrahydro-oxaziny, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl,
20 vorzugsweise -COOCH₂CH₃, -COO-C(CH₃)₃ oder -COOCH₃, -CONH₂,
-CONH-C₁-C₁₀-Alkyl, wobei dieses Alkyl gegebenenfalls weiterhin substituiert sein
kann, gegebenenfalls substituiertes -CONH-C₃-C₈-Cycloalkyl, vorzugsweise
gegebenenfalls substituiertes -CONH-Cyclopentyl, gegebenenfalls substituiertes
-CONH-Heterocycloalkyl, vorzugsweise piperidinyl, pyrrolidinyl oder piperazinyl,
25 gegebenenfalls substituiertes -CONH-Heteroaryl, vorzugsweise gegebenenfalls
substituiertes -CONH-Pyridyl, - gegebenenfalls substituiertes -CONH-Aryl,
vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes -CONH-Phenyl, -CONMeC₁-C₃-Alkyl,
wobei dieses Alkyl gegebenenfalls weiterhin substituiert sein kann, vorzugsweise
-CONMeCH₂-Pyridyl, Benzimidazol oder
30 einen Rest der Formel



- 5 Als 5-10-gliedrige mono- oder bicyclische Heteroarylringe in denen bis zu drei C-Atome durch ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel ersetzt sein können werden beispielsweise Furan, Thiofuran, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Triazin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Thiadiazol, Oxadiazol
- 10 genannt, wobei jeder der vorstehend genannten Heterocyclus gegebenenfalls ferner an einen Benzolring anelliert sein kann, vorzugsweise benzimidazol, und wobei diese Heterocyclus, soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen können: OH, NO₂, CN, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, Halogen, vorzugsweise Fluor oder Chlor, C₁-C₁₀-Alkyl,
- 15 vorzugsweise C₁-C₅-Alkyl, bevorzugt C₁-C₃-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl, -O-C₁-C₃-Alkyl, vorzugsweise -O-Methyl oder -O-Ethyl, -methyl-N-tetrahydro-oxazinyl, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl, vorzugsweise -COO-C(CH₃)₃ oder -COOCH₃, -CONH₂,
- gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl,
- 20 vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Pyridyl oder Pyrazinyl, -CONH-C₁-C₁₀-Alkyl, wobei dieses Alkyl seinerseits gegebenenfalls substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes -CONH-C₃-C₈-Cycloalkyl, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes -CONH-Cyclopentyl, gegebenenfalls substituiertes -CONH-Heteroaryl, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes -CONH-Pyridyl, -
- 25 gegebenenfalls substituiertes -CONH-Aryl, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes -CONH-Phenyl, -CONMeC₁-C₃-Alkyl, wobei dieses Alkyl seinerseits

gegebenenfalls substituiert sein kann, vorzugsweise $-\text{CONMeCH}_2\text{-Pyridyl}$,
benzimidazol oder einen Rest der Formel



- 5 Als Cycloalkylreste werden gesättigte oder ungesättigte Cycloalkylreste mit 3 - 8 Kohlenstoffatomen beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentanyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet, wobei jeder der vorstehend genannten Cycloalkylreste gegebenenfalls ferner einen oder
10 mehrere Substituenten tragen, vorzugsweise $=\text{O}$, oder an einen Benzolring annelliert sein kann.

" $=\text{O}$ " bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

- 15 Als Heterocycloalkylreste werden, soweit in den Definitionen nicht anders beschrieben, 5-, 6- oder 7-gliedrige, gesättigte oder ungesättigte Heterocyklen, die als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können, beispielsweise Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Dihydrothiophen, Thiolan, Dithiolan,
20 Pymollin, Pymollidin, Pyrazolin, Pyrazolidin, Imidazolin, Imidazolidin, Tetrazol, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrazin, Morpholin, Thiomorpholin, Diazepan, Oxazin, Tetrahydro-oxaziny, Isothiazol, Pyrazolidin genannt, vorzugsweise Pyrazolyl, Pymollidiny, Piperidiny, Piperaziny oder Tetrahydro-oxaziny, genannt, wobei der Heterocycclus gegebenenfalls substituiert
25 sein kann.

Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet.

Als Abgangsgruppe L wird, gleich oder verschieden, eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl, Trifluormethansulfonyl oder p-Toluolsulfonyl, vorzugsweise Chlor bezeichnet.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren, Diastereomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren - wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren, 10 beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure, oder organische Säuren, wie beispielsweise Oxal-, Fumar-, Diglycol- oder Methansulfonsäure, vorliegen.

- Der Substituent R^1 kann einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, NH_2 , XH , vorzugsweise OH , Halogen, vorzugsweise Fluor oder 15 Chlor und einer gegebenenfalls durch ein oder mehrere, vorzugsweise ein, zwei oder drei Halogenatome, vorzugsweise Fluor oder Chlor, substituierten C_1 - C_3 -Alkyl-Gruppe, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, bedeuten. Insbesondere bevorzugt bedeutet der Substituent R^1 Wasserstoff.

- 20 Der Substituent R^2 kann einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, CHO , XH , vorzugsweise OH , $-X-C_1-C_2$ -Alkyl, vorzugsweise $-O-CH_3$ oder $-O-CH_2CH_3$, und einer gegebenenfalls substituierten C_1 - C_3 -Alkyl-Gruppe, wobei die Alkylgruppe vorzugsweise aus 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, insbesondere bevorzugt aus einem Kohlenstoffatom besteht und gegebenenfalls substituiert sein 25 kann, bevorzugt durch Halogenatome, insbesondere bevorzugt durch Fluoratome, bedeuten. Insbesondere bevorzugt bedeutet der Substituent R^2 Methyl.

- Die Substituenten R^3 und R^4 können gleich oder verschieden sein und einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_{10} - 30 Alkyl, vorzugsweise C_1 - C_6 -Alkyl, bevorzugt C_1 - C_4 -Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, Ethyl oder Propyl, insbesondere bevorzugt Methyl oder Ethyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, vorzugsweise Ethenyl oder Propenyl, bevorzugt Ethenyl,

24

C₂-C₁₀-Alkynyl, vorzugsweise Ethynyl oder Propynyl, Aryl, bevorzugt gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Heteroaryl, **C₃-C₆-Cycloalkyl**, vorzugsweise Cyclopropyl und Cyclobutyl, **C₃-C₆-Heterocycloalkyl**, -X-Aryl, -X-Heteroaryl, -X-Cycloalkyl, , -X-Heterocycloalkyl, -NR⁸-Aryl, -NR⁸-Heteroaryl, -NR⁸-Cycloalkyl und

5 -NR⁸-Heterocycloalkyl, oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, COXR⁸, CON(R⁸)₂, COR⁸ und XR⁸, vorzugsweise Wasserstoff, bedeuten oder

Die Reste R³ und R⁴ können gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylbrücke, vorzugsweise eine Ethylen-, Propylen- oder Butylenbrücke, wobei die Propylen-

10 oder Butylenbrücke 1 bis 2 Heteroatome, vorzugsweise Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann, besonders bevorzugt eine Ethylenbrücke bedeuten.

Insbesondere bevorzugt bedeutet der Substituent R³ Methyl oder Ethyl. Der Substituent R⁴ bedeutet insbesondere bevorzugt Wasserstoff oder Methyl.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen, in denen R³ und R⁴ Methyl bedeuten.

15 Alle in der Bedeutung für R³ und R⁴ genannten Reste können gegebenenfalls substituiert sein.

Der Rest R⁵ kann Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₁₀-Alkyl, beispielsweise C₁-C₆-

20 Alkyl-Aryl oder C₁-C₆-Alkyl-Heteroaryl, vorzugsweise C₁-C₆-Alkyl, besonders bevorzugt C₁-C₅-Alkyl, insbesondere bevorzugt Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, -CH₂-Cyclohexyl, (CH₂)₁₋₂Cyclopropyl oder (CH₂)₄-OCOCH₃, C₂-C₁₀-Alkenyl, vorzugsweise Propenyl, Butenyl, Pentenyl oder Hexenyl, bevorzugt Propenyl oder Hexenyl,

25 C₂-C₁₀-Alkynyl, vorzugsweise Propynyl, Butynyl oder Pentynyl, bevorzugt Propynyl, Aryl, vorzugsweise Phenyl, Heteroaryl, -C₃-C₆-Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl und -C₃-C₆-Cycloalkenyl, vorzugsweise Cyclohexenyl oder Cyclopentenyl, bedeuten, oder die Substituenten R³ und R⁵ oder R⁴ und R⁵ bilden gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte

30 C₃-C₄-Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome, vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, enthalten kann,

Alle in der Bedeutung für R^5 genannten Reste können gegebenenfalls substituiert sein.

Der Substituent R^6 kann gegebenenfalls substituiertes Aryl, oder Heteroaryl, vorzugsweise Aryl, bevorzugt Phenyl, bedeuten.

Insbesondere bevorzugt bedeutet der Substituent R^6 einen Phenyl- Rest, der substituiert sein kann durch einen der nachstehend beschriebenen Reste R^9 und R^{10} , wobei der Phenylring einen der Reste R^9 , vorzugsweise in para-Stellung, und einen, zwei, drei oder vier, bevorzugt einen oder zwei, der Reste R^{10} , vorzugsweise in ortho- oder meta-Stellung tragen kann.

Der Substituent R^7 kann Wasserstoff oder $-CO-X-C_1-C_4$ -Alkyl, vorzugsweise Wasserstoff bedeuten.

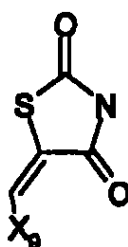
X bedeutet jeweils unabhängig voneinander O oder S, vorzugsweise O.

Die in den Definitionen der Substituenten R^3 und R^4 genannten Reste R^8 bedeuten jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1-C_4 -Alkyl, C_2-C_4 -Alkenyl, C_2-C_4 -Alkynyl und Phenyl, vorzugsweise Wasserstoff oder C_1-C_2 -Alkyl.

Der Substituent R^9 kann einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1-C_6 -Alkyl, vorzugsweise C_1-C_4 -Alkyl, bevorzugt Methyl, Ethyl oder Propyl, besonders bevorzugt Methyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl, $-CONH-C_1-C_{10}$ -Alkyl, vorzugsweise $-CONH-C_1-C_3$ -Alkyl, bevorzugt $-CONH-C_1-C_2$ -Alkyl, $-O$ -Aryl, bevorzugt $O-C_6-C_{10}$ -Aryl, besonders bevorzugt O -Phenyl, $-O$ -Heteroaryl, $-O$ -Cycloalkyl, bevorzugt $O-C_3-C_6$ -Cycloalkyl, besonders bevorzugt O -Cyclopropyl, $-O$ -Heterocycloalkyl, Aryl, bevorzugt C_6-C_{10} -Aryl, besonders bevorzugt Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl, bevorzugt C_3-C_6 -Cycloalkyl, besonders bevorzugt Cyclopropyl, und Heterocycloalkyl, oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-O-C_1-C_6$ -Alkyl- Q^1 , $-CONR^8-C_1-C_{10}$ -Alkyl- Q^1 , $-CONR^8-C_1-C_{10}$ -Alkenyl- Q^1 , $-CONR^8-Q^2$, Halogen,

beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod, OH, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{COR}^8$, $-\text{COOR}^8$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NHCOR}^8$, $\text{CONR}^8\text{OC}_1\text{-C}_{10}\text{-AlkylQ}^1$ und CONR^8OQ^2 , bedeuten, wobei Q1 und Q2 die vorstehend genannten Bedeutungen haben.

- Vorzugsweise bedeutet R^8 einen der folgenden Reste $-\text{CONH-C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$,
 5 bevorzugt $-\text{CONH-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$, besonders bevorzugt $-\text{CONH-C}_1\text{-C}_2\text{-Alkyl}$, wobei dieses Alkyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann, durch CN, gegebenenfalls substituiertes Aryl, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Heteroaryl, vorzugsweise Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, gesättigtes oder ungesättigtes Heterocycloalkyl, vorzugsweise
 10 Pyrazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder Tetrahydro-oxazinyl, einen Aminrest, vorzugsweise Methylamin, Benzylamin, Phenylamin oder Heteroarylammin, gesättigte oder ungesättigte bicyclische Ringsysteme, vorzugsweise Benzimidazolyl und Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclohexyl.
 Weiterhin bedeutet R^8 vorzugsweise $-\text{CONH-Heteroaryl}$, bevorzugt $-\text{CONH-Pyridyl}$, $-\text{CONH-C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, bevorzugt $-\text{CONH-Cyclopropyl}$ $-\text{CONH-Cyclobutyl}$ oder $-\text{CONH-Cyclopentyl}$, insbesondere bevorzugt $-\text{CONH-Cyclopropyl}$; $-\text{CONH-C}_3\text{-C}_{10}\text{-Heterocycloalkyl}$, $-\text{CONH-C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$, bevorzugt $-\text{CONH-Phenyl}$, $\text{COO-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$, besonders bevorzugt COOCH_3 , COOH , Halogen, bevorzugt F oder Chlor, OH oder ein Rest der Formel



20

- Alle in der Definition von R^8 aufgeführten Reste können gegebenenfalls substituiert sein, vorzugsweise durch einen oder mehrere der Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus OH, OCH_3 , Cl, F, CH_3 , COOH , CONHCH_2Ph und
 25 $\text{CONHCH}_2\text{-pyrazinyl-CH}_3$.

Der Substituent R^{10} kann jeweils gleich oder verschieden sein und einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem $\text{C}_1\text{-C}_6$

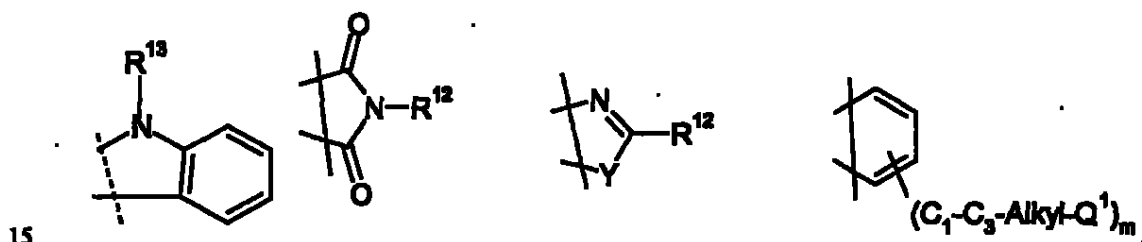
Alkyl, vorzugsweise C_1 - C_3 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, vorzugsweise C_2 - C_3 -Alkenyl und C_2 - C_8 -Alkynyl, vorzugsweise C_2 - C_3 -Alkynyl, $-O$ - C_1 - C_8 -Alkyl, vorzugsweise $-O$ - C_1 - C_3 -Alkyl, $-O$ - C_2 - C_8 -Alkenyl, $-O$ - C_2 - C_8 -Alkynyl, C_3 - C_8 -Heterocycloalkyl und C_3 - C_8 -Cycloalkyl, oder

- 5 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOR}^8$, $-\text{OCON}(\text{R}^8)_2$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NHCOR}^8$, $-\text{NHCON}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NO}_2$ und Halogen, beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bedeuten.

Vorzugsweise bedeutet der Substituent R^{10} Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor, besonders bevorzugt Wasserstoff oder Methoxy, insbesondere

- 10 bevorzugt Methoxy.

Benachbarte Reste R^9 und R^{10} können gemeinsam eine Brücke der allgemeinen Formel



bedeuten, wobei

Y O, S oder NR^{11} , vorzugsweise NR^{11} ,

m 0, 1 oder 2, vorzugsweise 1,

- 20 R^{11} Wasserstoff oder C_1 - C_2 -Alkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, besonders bevorzugt Wasserstoff,

- R¹²** Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem Phenyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, -C₁-C₃-Alkyl-Phenyl, -C₁-C₃-Alkyl-Pyridyl, -C₁-C₃-Alkyl-Pyrazinyl, -C₁-C₃-Alkyl-Pyrimidinyl und -C₁-C₃-Alkyl-Pyridazinyl, vorzugsweise Phenyl, Pyridyl und
- 5 **R¹³** C₁-C₃-Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, bedeuten.

- 10 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann nach den im folgenden beschriebenen Syntheseverfahren A und B erfolgen, wobei die Substituenten der allgemeinen Formeln (A1) bis (A6) die zuvor genannten Bedeutungen haben. Diese Verfahren sind als Erläuterung der Erfindung zu verstehen ohne selbige auf deren Gegenstand zu beschränken.

15

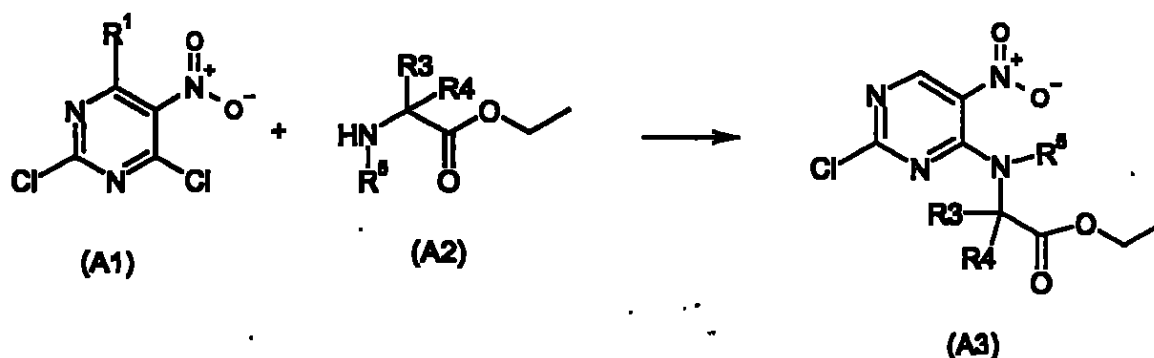
Verfahren A

Stufe 1A

- 20 Eine Verbindung der Formel (A1) wird mit einer Verbindung der Formel (A2) zu einer Verbindung der Formel (A3) umgesetzt (Schema 1A). Diese Reaktion kann gemäß WO 0043369 oder WO 0043372 durchgeführt werden. Verbindung (A1) ist kommerziell, beispielsweise bei City Chemical LLC, 139 Allings Crossing Road, West Haven, CT, 06516, USA, erhältlich. Verbindung (A2) kann nach
- literaturbekannten Vorschriften (a) F. Effenberger, U. Burkhart, J. Willfahrt *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 314-333; b) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6373-6374; c) R. K. Olsen, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1912-1915; d) F.E. Dutton, B.H. Byung *Tetrahedron Lett.* **1998**, 30, 5313-5316; e) J. M. Ranajuhl, M. M. Jouille *Synth. Commun.* **1996**, 26, 1379-1384.) hergestellt werden.

30

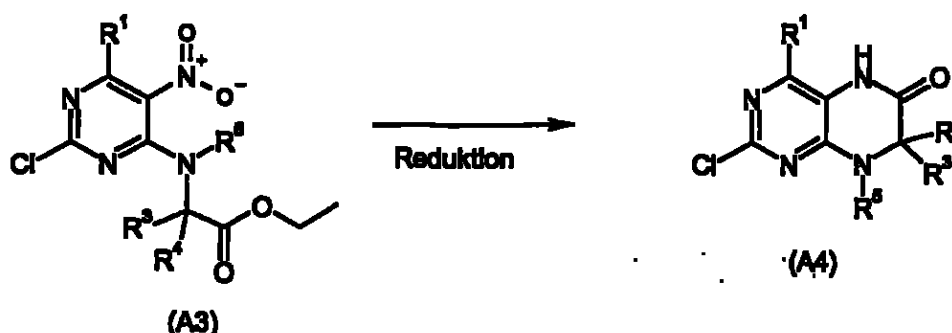
Schema 1A



- In Stufe 1A werden 1 Äquivalent der Verbindung (A1) und 1 bis 1,5 Äquivalente,, bevorzugt 1,1 Äquivalente einer Base, vorzugsweise Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, Calciumcarbonat, besonders bevorzugt Kaliumcarbonat, in einem Verdünnungsmittel, beispielsweise Aceton, wässriges Aceton, Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dioxan, vorzugsweise Aceton oder Diethylether, besonders bevorzugt Aceton, gerührt.
- Bei einer Temperatur von 0 bis 15 °C, bevorzugt 5 bis 10 °C, wird 1 Äquivalent einer Aminosäure der Formel (A2) gelöst in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Aceton, Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dioxan, bevorzugt Aceton, zutropft. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren auf eine Temperatur von 18°C bis 30 °C, vorzugsweise etwa 22°C, erwärmt und anschließend weitere 10 bis 24 Stunden, vorzugsweise etwa 12 Stunden, weitergerührt. Danach wird das Verdünnungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und das Gemisch zwei bis dreimal eines organischen Lösungsmittels beispielsweise, Diethylether oder Ethylacetat, vorzugsweise Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand (Verbindung A3) kann ohne vorherige Aufreinigung in Stufe 2 eingesetzt werden.

Stufe 2A

- Die in Stufe 1A erhaltene Verbindung (A3) wird an der Nitrogruppe reduziert und zur Verbindung der Formel (A4) zyklisiert (Schema 2A).

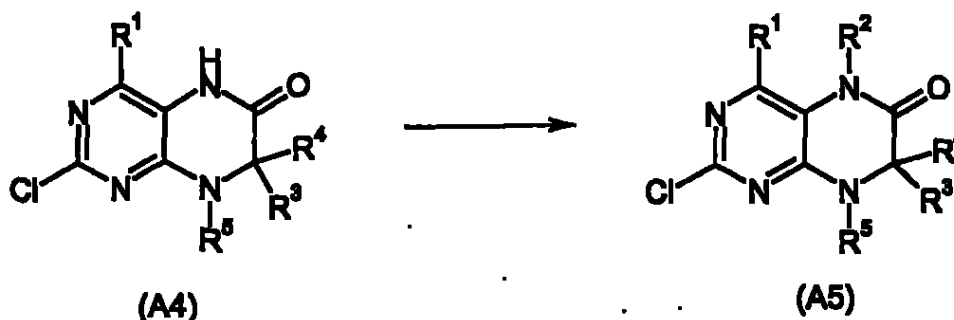
Schema 2A

In Stufe 2A werden 1 Äquivalent der Nitroverbindung (A3) in einer Säure gelöst, vorzugsweise Eisessig, Ameisensäure oder Salzsäure, bevorzugt Eisessig, gelöst und auf 50 bis 70 °C, vorzugsweise etwa 60 °C, erwärmt. Anschließend wird ein Reduktionsmittel, beispielsweise Zink, Zinn, oder Eisen, bevorzugt Eisenpulver, bis zum Abschluß der exothermen Reaktion hinzugefügt und 0,2 bis 2 Stunden, vorzugsweise 0,5 Stunden, bei 100 bis 125 °C, vorzugsweise bei etwa 117 °C, gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Eisensalz abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, beispielsweise Ethylacetat oder Dichlormethan/ Methanol 9/1 und halbgesättigte NaCl-Lösung, aufgenommen und beispielsweise über Kieselgur Kieselgur filtriert. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt. Der Rückstand (Verbindung (A4)) kann chromatographisch oder mittels Kristallisation gereinigt oder als Rohprodukt in Stufe 3A der Synthese eingesetzt werden.

Stufe 3A

Die in Stufe 2A erhaltene Verbindung (A4) kann durch elektrophile Substitution gemäß Schema 3A zur Verbindung der Formel (A5) umgesetzt werden.

Schema 3A

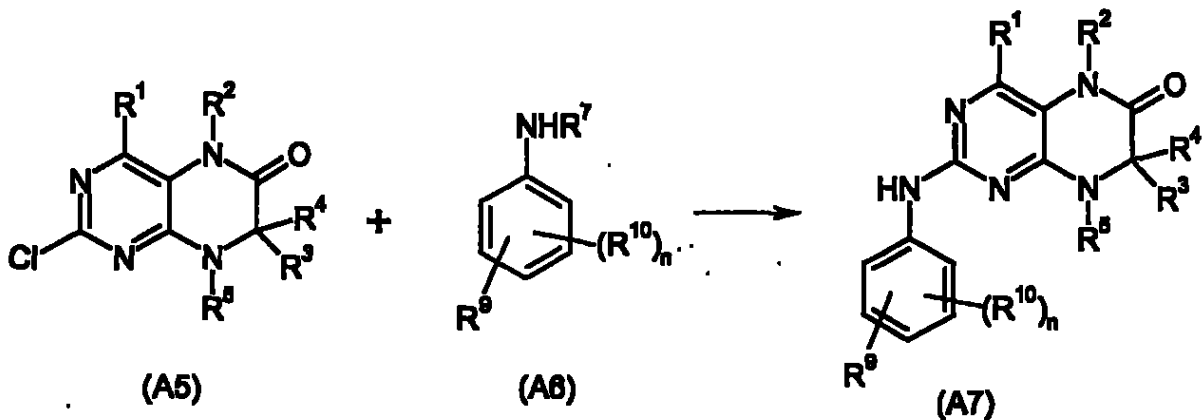


In Stufe 3A werden 1 Äquivalent des Amides der Formel (A4) in einem organischen Lösungsmittels, beispielsweise Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, vorzugsweise Dimethylacetamid, gelöst und auf etwa -5 bis 5 °C, vorzugsweise 0°C, abgekühlt.

Anschließend wird 0,9 bis 1,3 Äquivalente Natriumhydrid und 0,9 bis 1,3 Äquivalente Äquivalent Alkylhalogenid, beispielsweise Methyljodid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 0,1 – 3 Stunden, vorzugsweise etwa 1 Stunde, bei etwa 0 bis 10 °C, vorzugsweise bei etwa 5 °C, geführt und kann gegebenenfalls weitere 12 Stunden bei diesem Temperaturbereich stehengelassen werden. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und mit Wasser und einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Dichlormethan, Ethylacetat, extrahiert. Die organischen Phasen werden eingeeengt. Der Rückstand (Verbindung (A5)) kann chromatographisch, vorzugsweise über Kieselgel, gereinigt werden.

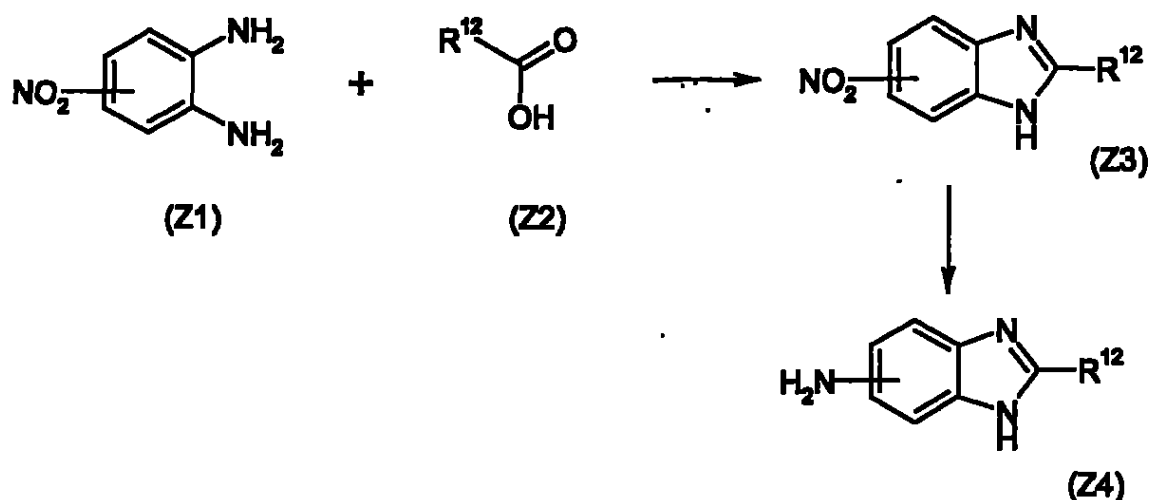
Stufe 4A

Die Aminierung der in Stufe 3A erhaltenen Verbindung (A5) zur Verbindung der Formel (A7) (Schema 4A) kann nach den literaturbekannten Methoden der Varianten 4.1 A (a) M.P.V. Boarland, J.F.W. McOmle *J. Chem. Soc.* 1951, 1218-1221; b) F. H. S. Curd, F. C. Rose *J. Chem. Soc.* 1948, 343-348., 4.2 A (a) Banks *J. Am. Chem. Soc.* 1944, 66, 1131 b) Ghosh and Dolly *J. Indian Chem. Soc.* 1981, 58, 512-513 durchgeführt werden.

Schema 4A

- Beispielsweise werden in Variante 4.1 A 1 Äquivalent der Verbindung (A5) und 1 bis 3 Äquivalente, vorzugsweise etwa 2 Äquivalente der Verbindung (A6) ohne Lösungsmittel oder einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Sulfolan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Toluol, N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid, oder Dioxan, bevorzugt Sulfolan über 0,1 bis 4 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde, bei 100 bis 220 °C, vorzugsweise bei etwa 160 °C erhitzt.
- Nach dem Abkühlen wird durch Zugabe von org. Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen beispielsweise Diethylether/Methanol, Ethylacetat, Methylenchlorid, oder Diethylether, vorzugsweise Diethylether/Methanol 9/1, das Produkt (A7) kristallisiert oder chromatographisch gereinigt.
- Beispielsweise wird in Variante 4.2 A 1 Äquivalent der Verbindung (A5) und 1 bis 3 Äquivalente der Verbindung (A6) mit Säure, beispielsweise 1-10 Äquivalente 10-38%ige Salzsäure und/oder einem Alkohol beispielsweise Ethanol, Propanol, Butanol, bevorzugt Ethanol unter Rückfluß 1 bis 48 Stunden, vorzugsweise etwa 5 Stunden, geführt.
- Das ausgefallene Produkt (A7) wird abfiltriert und gegebenenfalls mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus einem geeigneten org. Lösungsmittel kristallisiert.

Im Falle, daß R^6 die Bedeutung eines gegebenenfalls substituierten Benzimidazols hat, kann die Herstellung der Verbindungen (A6) nach literaturbekannten Methoden beispielsweise entsprechend folgendem Schema erfolgen:



5

Demgemäß werden beispielsweise, 33 mmol, der Verbindung (Z1), 49 mmol, der Verbindung (Z2) und 49 mmol, 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxydihydroquinolin (EEDQ) in 50 ml, eines organischen Lösungsmittels, vorzugsweise Dimethylformamid, bei etwa 100 bis 130 °C, vorzugsweise bei etwa 115 °C, 1 bis 4 Stunden, vorzugsweise etwa 3 Stunden, gerührt. Anschließend wird die abgekühlte Reaktionslösung auf 50 bis 400 ml, vorzugsweise etwa 200 ml einer Wasser/Ethylacetat Mischung (Mischungsverhältnis etwa 1:1) gegeben. Die entstandenen Kristalle (Z3) werden abgesaugt und gewaschen.

Anschließend werden, 4,2 mmol, der Verbindung (Z3), mit 12,5 mmol, Zinn(II)chlorid und 30 mmol Kaliumcarbonat in etwa 50 ml, eines organischen Verdünnungsmittels, vorzugsweise Ethylacetat bei etwa 22 °C, 4 bis 48 Stunden, vorzugsweise etwa 24 Stunden, gerührt. Nach Zugabe von 22 g Kieselsäure wird mit einem organischen Verdünnungsmittel oder Verdünnungsmittelgemisch, vorzugsweise mit einem Gemisch Dichlormethan / Methanol (9:1) extrahiert, die vereinigten Extrakte eingeeengt und der entstandene Niederschlag (Z4) oder entstandene Kristalle (Z4), isoliert.

20

Stufe 5A

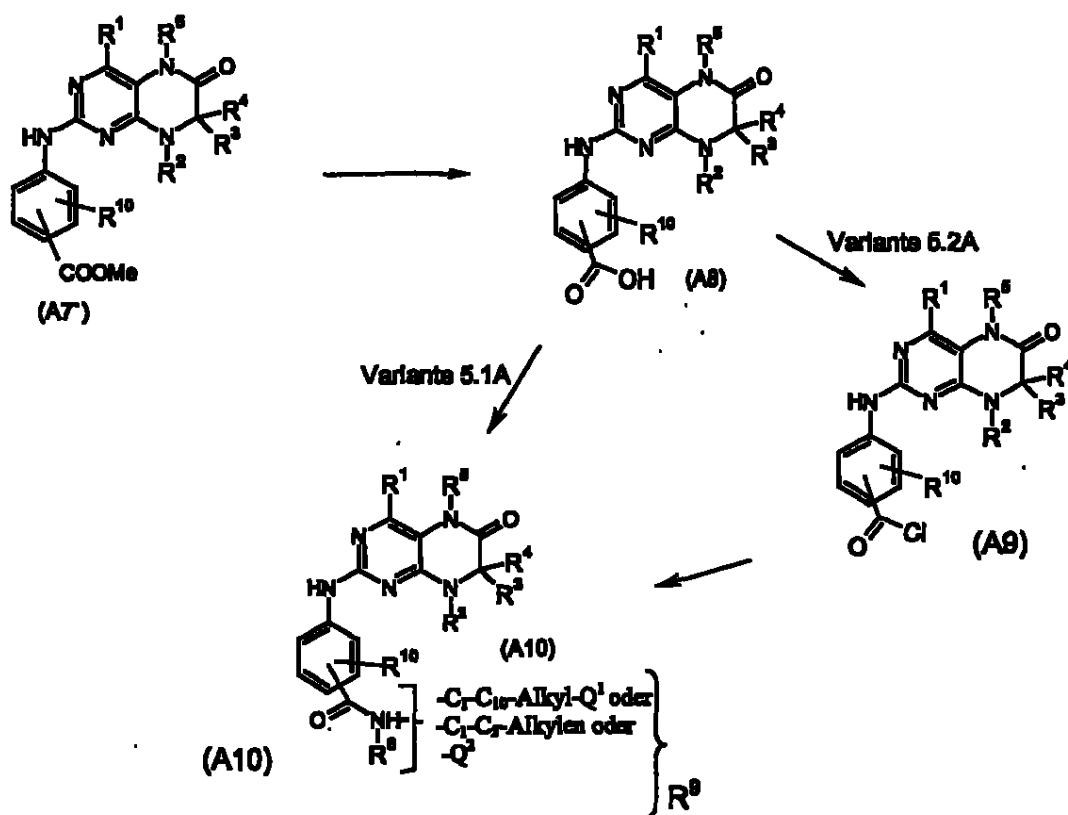
Im Falle, daß R^8 die Bedeutung, $-\text{CONR}^8-\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{-Alkyl-Q}^1$, $-\text{CONH}-\text{C}_1-\text{C}_8\text{-Alkyl}$ oder $-\text{CONR}^8-\text{Q}^2$ besitzt, wobei die Substituenten die zuvor genannten

- 5 Bedeutungen haben, kann die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach literaturbekannten Methoden beispielsweise entsprechend Schema 5A erfolgen.

Die in Stufe 4A erhaltene Verbindung ($A7'$) kann entweder durch Verselfung und anschließende Aminierung zum Amid der allgemeinen Formel ($A10$) (Schema (5A)

- 10 Variante 5.1A, oder durch Verselfung, mit anschließender Überführung in das Säurechlorid ($A9$) und nachfolgende Aminierung (Schema (5A) Variante 5.2A, umgesetzt werden.

Schema 5A



5 Variante 5.1 A:

In Variante 5.1 A werden beispielsweise 20 mmol des Esters (A7') in etwa 100 ml einer Base, vorzugsweise 1N Natriumhydroxidlösung oder Lithiumhydroxidlösung und etwa 500 ml eines Alkohols, beispielsweise mit Ethanol, Dioxan oder Methanol, vorzugsweise Methanol, bis zur vollständigen Umsetzung des Esters erhitzt. Anschließend wird der Alkohol abdestilliert. Der Rückstand wird in etwa 200 ml Wasser aufgenommen und unter Kühlung mit Säure beispielsweise Salzsäure, vorzugsweise mit 2 N Salzsäure, angesäuert. Das Produkt (A8) wird abfiltriert und getrocknet.

Beispielsweise werden etwa 0,5 mmol der Verbindung (A8) mit etwa 0,5 mmol O-Benzotriazolyl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU) und etwa 1,4 mmol, Diisopropylethylamin (DIPEA) in etwa 5 ml eines organischen Verdünnungsmittels, beispielsweise Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidion, Dimethylacetamid, vorzugsweise Dimethylformamid, gelöst. Nach Zugabe von etwa 0,75 mmol, eines den Substituenten R⁹ bildenden Amins

wird das Reaktionsgemisch 0,1 bis 24 Stunden, vorzugsweise etwa 12 Stunden bei 20°C bis 100°C gerührt. Über beispielsweise Kristallisation oder chromatographische Reinigung wird das Produkt der Formel (A10) erhalten.

5 **Varlante 5.2 A:**

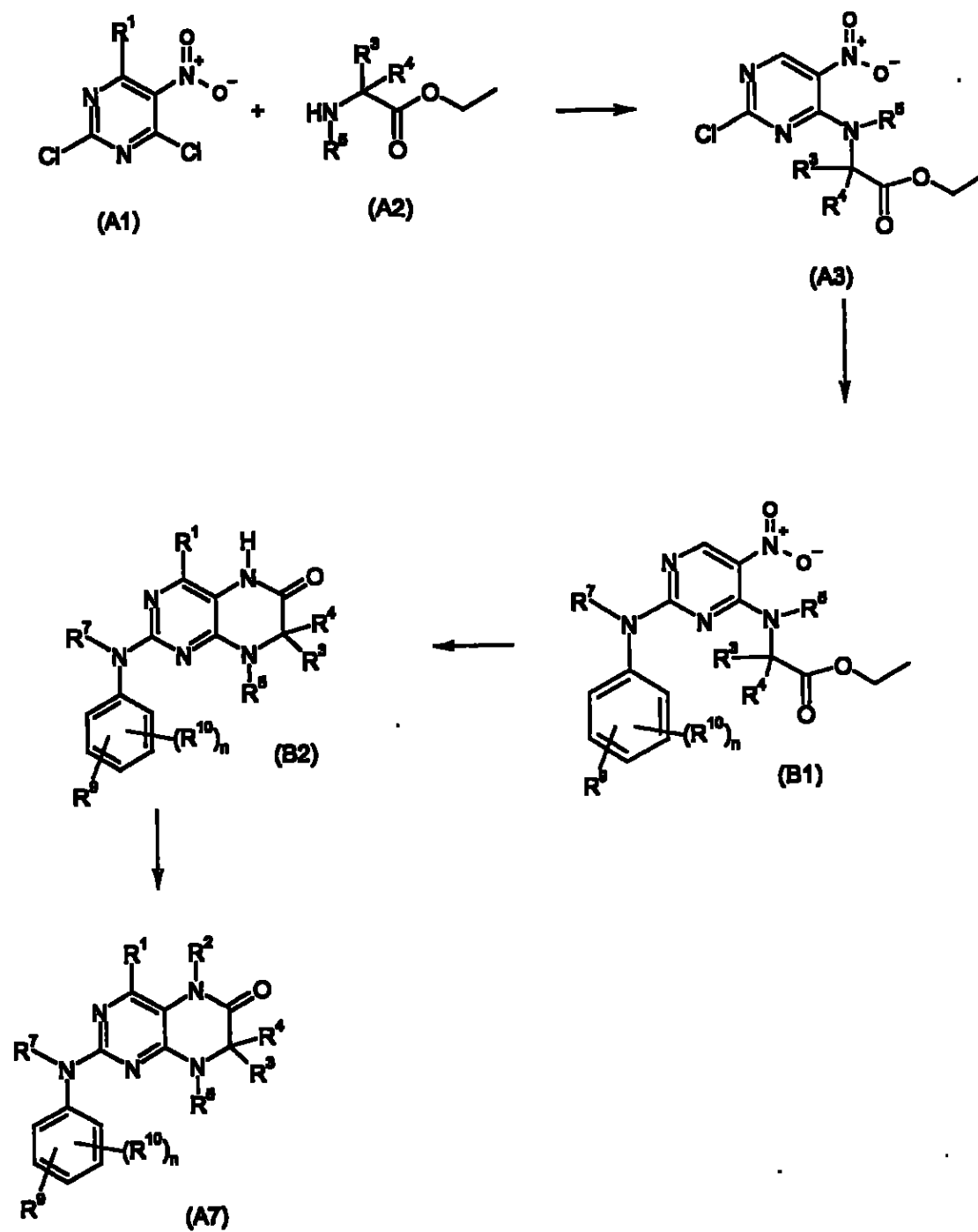
- In Variante 5.2 A werden beispielsweise etwa 1 mmol der Säure (A8) in etwa 2,7 ml, Thionylchlorid suspendiert. Das Gemisch wird auf 40°C bis 80 °C, vorzugsweise etwa 50 °C erwärmt und bei konstanter Temperatur dem Reaktionsgemisch unter Rühren 2 bis 10 Tropfen, vorzugsweise etwa 3 Tropfen, Dimethylformamid zugefügt. Anschließend wird bis zum Reaktionsende bei 90°C, gerührt. Überschüssiges Thionylchlorid wird abdestilliert.
- Etwa 1 mmol des entstandenen Säurechlorids (A9) werden in etwa 30 ml eines organischen Verdünnungsmittels, beispielsweise Dichlormethan, gelöst. Nach Zugabe eines den Substituenten R⁹ bildenden Amins wird bei etwa 22°C, gerührt.
- 15 Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der verbleibende Rückstand wird mit einem organischen Verdünnungsmittel, beispielsweise Methanol, gewaschen. Die Mutterlauge wird, beispielsweise chromatographisch, gereinigt und eingeengt. Es verbleibt das Produkt (A10).

20

Verfahren B

- Alternativ zu oben beschriebenen Verfahren kann wie in Schema B dargestellt nach literaturbekannten Methoden im Anschluß an Stufe 1A zunächst eine Aminierung der Verbindung (A3) und eine anschließende Zyklisierung des Produktes (B1) zur Verbindung (B2) erfolgen. Die weitere Substitution der Verbindung (B2) zur Verbindung (A7) kann beispielsweise analog Stufe 3A erfolgen.
- 25

Schema B



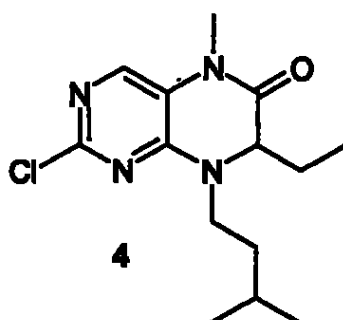
Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Analogie zu nachfolgenden Synthesebeispielen synthetisiert werden. Diese Beispiele sind allerdings nur als exemplarische Vorgehensweise zur weitergehenden Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne selbige auf dessen Gegenstand zu

5 beschränken.

Beispiel 63 und Beispiel 109 :

Zur Synthese der Verbindungen 63 und 109 wird zunächst eine

10 Zwischenverbindung 4



wie im folgenden beschrieben hergestellt.

15 38,9 ml (0,263 mol) 2-Brombuttersäureethylester und 36,4 g (0,263 mol) Kaliumcarbonat wurden in 350 ml Ethylacetat vorgelegt, und anschließend 46,7 ml (0,402 mol) Isoamylamin, in 70 ml Ethylacetat gelöst, schnell zugetropft. Es wurde 20 h unter Rückfluß gekocht. Entstandenes Salz wurde abfiltriert, das Filtrat eingedampft, mit 50 ml Toluol versetzt und erneut zur Trockene eingedampft.

20 Ausbeute: 54,3 g einer Verbindung 1 (rotes Öl)

54,3 g der Verbindung 1, gelöst in 400 ml Aceton und 30,7 g (0,222 mol) Kaliumcarbonat wurden unter Rühren auf 8° C gekühlt, mit einer Lösung von 43,1 g (0,222 mol) 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin in 250 ml Aceton versetzt und

25 anschließend 24 h bei RT gerührt.

Die entstandene Suspension wurde eingedampft, der Rückstand mit Wasser und Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 87,3 g einer Verbindung 2 (braunes Öl)

5

44,1 g der Verbindung 2 wurden in 800 ml Eisessig gelöst, auf 85° C erwärmt und mit 36 g Eisenpulver portionsweise versetzt. Danach wurde 3 h bei 70° C gerührt, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingedampft.

10 Der Rückstand wurde in Dichlormethan / Methanol 90:10 auf Kieselgel aufgezogen, eingedampft und mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Ethylacetat / Cyclohexan 1:1) gereinigt.

Der Rückstand wurde aus Ethylacetat / Petrolether gefällt.

Ausbeute: 16,1 g einer Verbindung 3 (beiges Pulver)

15

16,1 g der Verbindung 3 wurden in 75 ml Dimethylacetamid gelöst und unter Stickstoff-Atmosphäre unter Rühren auf 5° C gekühlt. Dann wurde 2,51 g (0,063 mol) NaH, 60%ige Dispersion in Mineralöl, zugegeben, wobei die Temperatur vorübergehend auf 16° C anstieg. Nach 30 Min. wurde 3,94 ml (0,063 mol)

20 Methyljodid, gelöst in 75 ml Dimethylacetamid zugegeben, und 24 h bei 22° C gerührt.

Das Lösungsmittel wurde eingedampft, mit 200 ml Wasser versetzt und der entstandene Niederschlag abgesaugt, anschließend mit Petrolether ausgerührt.

Ausbeute: 15,1 g einer Verbindung 4 (gelbes Pulver)

25 $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): = 7.80 (1H, s), 4.35 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.60- 1.40 (m, 3H), 0.90 (m, 6H), 0.70 (t, 3H).

Synthese von Beispiel 63

30 2,5 g der Verbindung 4, 1,43 g 4-Amino-3-methoxybenzoesäure, 1,25 mL konz. Salzsäure, 150 mL dest. Wasser und 37,5 mL Ethanol wurde 10 h unter Rückfluß gekocht. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in

Methanol ausgerührt. Anschließend wurde der Niederschlag mit Hilfe von Petrolether und Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,6 g einer Verbindung 5 (weißes Pulver)

- 5 0,2 g der Verbindung 5, 5 mL Benzylamin, 0,16 g TBTU, 0,17 g DIPEA wurden in 2 ml Dimethylformamid (DMF) gelöst und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und die organische Phase eingeengt. Bei der Zugabe von Petrolether/Ethylacetat 9:1 fällt das Produkt als hellbeige Kristalle aus.

- 10 Ausbeute: 0.18 g. Smp.: 178°C

Synthese von Beispiel 109:

- 15 5 g 2 Amino-5-nitroanilin, 6,03 g 4-Pyridylcarbonsäure, 12,1 g EEDQ werden in 50 mL DMF gelöst und bei 115°C 1,75 h gerührt, dann wird im Vakuum das DMF abdestilliert und die Reaktionsmischung anschließend bei 180°C 1 h erhitzt. Der Rückstand wird in 30 mL DMF aufgenommen, mit 200 mL Wasser und 100 mL Ethylacetat versetzt. Der entstandene Kristallbrei wird abfiltriert und mit Wasser, 20 Ethylacetat und Ether gewaschen.
Ausbeute: 5.8 g einer Verbindung 6

- 2g der Verbindung 6 wird mit 0,2 g Pd/C 5 %ig in 30 mL Ethanol versetzt und in Gegenwart von Wasserstoff hydriert. Anschließend wird eingeengt und aus 25 Ethanol und Toluol kristallisiert.
Ausbeute: 1.75 g weißes Pulver einer Verbindung 7.

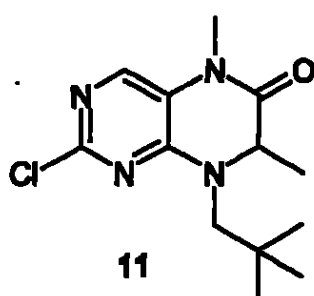
- 0.2 g der Verbindung 5, 0,28 g der Verbindung 7, 0,001 g Natrium-tert.butylat, 2.5 mL Ethylenglycoldimethylether, 0,006 g Palladium(II) acetat und 0,22 g 2-(Di-tert-butylphosphino)biphenyl werden in 1,5 mL N-Methylpyrrolidon (NMP) gelöst. Dann 30 wird für 0,5 h auf 160°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend über 20

g Kieselgel gereinigt und das Produkt aus Ether, Ethylacetat und Petrolether kristallisiert.

Ausbeute: 0,04 g gelbe Kristalle. Smp.: 180°C

5 Beispiel 218, 58 und 4:

Zur Synthese der Verbindungen 218, 58 und 4 wird zunächst eine Zwischenverbindung 11



10 wie im folgenden beschrieben hergestellt.

55,8 g DL-Alaninmethylester x HCl wurden in 500 ml Methanol gelöst, dann wurde 76,1 ml 30%ige Natriummethylat-Lösung zugegeben und das Salz abfiltriert. Dem
 15 Filtrat wurden 37,8 g Trimethylacetaldehyd zugesetzt, dann 22 h stehen gelassen. Danach erfolgte die Zugabe von 9,5 g 10%igem Pd/C, es wurde 3,1 h bei 0,5 bar und 20° C hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgur abgesaugt und eingedampft. Der Rückstand wurde in Diethylether aufgenommen, die Salze über Kieselgur filtriert und das Filtrat eingedampft.

20 Ausbeute: 55,8 g einer Verbindung 8 (klare Flüssigkeit)

48,5 g 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin wurden in 400 ml Diethylether vorgelegt, 41,0 g Kaliumhydrogencarbonat in 400 ml Wasser zugegeben, auf -5° C gekühlt. 43,3 g der Verbindung 8 wurden in 400 ml Diethylether gelöst und bei -5° C zugetropft.
 25 Es wurde 1 h bei -5° C und 2 h bei 0° C geführt, anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und das Reaktionsgemisch 24 h stehen gelassen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 79,2 g einer Verbindung 9 (gelbes Harz)

79,0 g der Verbindung 9 wurden in 1000 ml Eisessig gelöst und auf 70° C erwärmt. Nach Entfernen der Heizquelle wurden 52 g Eisen portionsweise
5 zugegeben. Die Temperatur stieg auf etwa 110° C an, es wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Suspension wurde heiß filtriert und das Filtrat eingedampft.

Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit 150 ml konz. HCl versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit
10 Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden eingedampft, auf Kieselgel aufgezogen und mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Da die isolierte Substanz noch stark verunreinigt war, wurde nochmals über Kieselgel gereinigt. Die gewünschte Verbindung kristallisierte aus, die Kristalle
15 wurden abgesaugt. Die Mutterlauge wurde eingedampft und aus Ethylacetat / Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 17,63 g einer Verbindung 10

7,6 g der Verbindung 10 und 6,4 ml Methyljodid wurden in 75 ml Dimethylacetamid
20 (DMA) vorgelegt und auf -15° C gekühlt. 1,25 g NaH, 60%ige Dispersion in Mineralöl, wurde portionsweise zugegeben, 30 min. bei -10° bis -5° C gerührt. Anschließend wurden 150 ml Eiswasser zugesetzt, Kristalle abgesaugt, mit Wasser und Petrolether gewaschen. Die Kristalle wurden in Dichlormethan aufgenommen, über Kieselgur filtriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft.
25 Es wurde aus Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 6,3 g der Verbindung 11 (beige Kristalle)

¹H-NMR (250 MHz): = 7,73 (1H, s), 4,35 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,55 (d, 1H), 1,31 (d, 3H), 0,95 (s, 9H).

30 Synthese von Beispiel 218

0,2 g der Verbindung 11, 3,5-Difluor-4-hydroxyanilin und 0,75 mL Sulfolan wurden 15 min auf 130°C, 15 min auf 140°C und 10 min auf 170°C erhitzt. Anschließend wurde mit Ether versetzt, die überstehende Lösung abdekantiert und der Rückstand aus Methanol/Ether kristallisiert und erneut aus Methanol
5 umkristallisiert.

Ausbeute: 0,15 g weiße Kristalle, Smp.: >250°C

Synthese von Beispiel 4

6,3 g der Verbindung 11 werden in 25 mL Sulfolan bei 100°C gelöst, dann mit 4,0
10 g 4-Aminobenzoesäureethylester versetzt und 1 h auf 170°C erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz mit 50 mL Ether versetzt. Nach einsetzender Kristallisation wurden weitere 50 mL Ether und 50 mL Methanol zugegeben. Die Kristalle wurden aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 6,6 g einer Verbindung 12 (gelbliche Kristalle), Smp: ab 65°C tritt
15 Zersetzung ein

3,55 g der Verbindung 12 wurden in 250 mL Methanol suspendiert und bei 60°C mit 25 mL 4N Natronlauge versetzt. Nach 6 h wurde 15 mL Eisessig zugegeben, die entstandenen Kristalle abfiltriert und mit Methanol/Ether gewaschen.

20 Ausbeute: 1,2 g einer Verbindung 13 (weiße Kristalle)

1,5 g der Verbindung 13 wurden in 7,5 mL Thionylchlorid gelöst und für 1 h auf 80°C erwärmt. Dann wurde vom Thionylchlorid abdestilliert, der Rückstand mit Ether verrührt, die Kristalle abgesaugt und mit Ether gewaschen.

25 Ausbeute: 1,7 g einer Verbindung 14 (gelbe Kristalle)

0,18 g 3-Aminopyridin wurden in 10 mL Tetrahydrofuran(THF) gelöst und mit 0,4 mL Triethylamin versetzt. Anschließend wurde 0,22 g der Verbindung 14 zugegeben und für 16h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde zur
30 Trockne eingedampft, in Ethylacetat aufgenommen, mit Wasser extrahiert, erneut eingedampft und das Produkt aus Ethylacetat kristallisiert.

Ausbeute: 0,07 g (gelbe Kristalle), Smp.: 215-216°C

Synthese von Beispiel 58

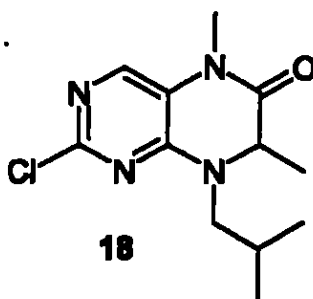
0,05 g der Verbindung 13 wurde in 10 mL Dichlormethan suspendiert, dann mit 0,15 mL DIPEA und 0,05 g TBTU versetzt. Anschließend wurde die Lösung für 30 min gerührt und mit 0,01 mL 4-Picolyamin versetzt. Nach 18 h wurde der Ansatz mit 20 mL Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und das Produkt mittels Kieselgelchromatographie gereinigt, anschließend aus Ethylacetat /Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 0,044 g (weiße Kristalle), Smp.: 238-240°C

10

Beispiel 65 und 125

Zur Synthese der Verbindungen 65. und 125 wird zunächst eine Zwischenverbindung 18



15

wie im folgenden beschrieben hergestellt.

28,3 g Isobutylamin, 36 g R,S-2-Brompropionsäureethylester und 28 g Kaliumcarbonat wurden in 150 ml Ethylacetat 6 h unter Rückfluß gekocht.

Nach Abkühlen wurde das Salz abgesaugt, die Mutterlauge eingedampft. Der Rückstand wurde mit 100 ml Toluol versetzt und zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 37,2 g einer Verbindung 15 (gelbes Öl)

38,4 g 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin wurden in 300 ml Diethylether vorgelegt, 30 g Kaliumhydrogencarbonat in 300 ml Wasser zugegeben und auf 0° C gekühlt. 37,0 g der Verbindung 15 wurden in 300 ml Diethylether gelöst und bei 0°-3° C zutropft. Nach 3 h wurden die Phasen getrennt, die organische Phase getrocknet und zur Trockene eingedampft.

25

Ausbeute: 71,6 g einer Verbindung 16

40,0 g der Verbindung 16 wurden in 300 ml Eisessig gelöst und auf 70° C erwärmt. Nach Entfernung der Heizquelle wurden 30 g Eisen portionsweise
5 zugegeben. Die Temperatur stieg auf 110° C an. Das Reaktionsgemisch wurde auf 90° C abgekühlt und 20 min. bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde heiß filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mit 300 ml Wasser und 300 ml Dichlormethan verrührt und über Kieselsäure filtriert. Die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über
10 MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wurde aus Petrolether ausgerührt.

Ausbeute: 26,7 g einer Verbindung 17

15,0 g der Verbindung 17 wurden in 100 ml DMA vorgelegt, 4,13 ml Methyljodid
15 zugegeben und auf 5° C gekühlt. 2,60 g NaH wurden als 60%ige Dispersion in Mineralöl portionsweise zugegeben. Die Temperatur stieg auf 13° C. Nach 30 min. wurden 300 ml Eiswasser zugegeben, die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und mit Petrolether gewaschen.

Ausbeute: 13,9 g einer Verbindung 18

20 ¹H-NMR (250 MHz): = 7.95 (1H, s), 4.30 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.30 (d, 3H), 0.96 (d, 3H), 0.92 (d, 3H).

Synthese von Beispiel 65

2,1 g der Verbindung 18 wurden in 10 mL Sulfolan mit 4-Aminobenzoesäure-
25 ethylester versetzt und für 2 h bei 160°C gerührt. Anschließend wurde mit Ether versetzt und die ausgefallenen Kristalle mit Ether gewaschen:

Ausbeute: 3,0 g einer Verbindung 19

3 g der Verbindung 19 wurden mit 200 mL Methanol und 25 mL 4N NaOH versetzt
30 und 4 h bei 60°C gerührt. Anschließend wurde mit Eisessig versetzt, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit Ether nachgewaschen.

Ausbeute: 2,3 g einer Verbindung 20 (weiße Kristalle)

0,1 g der Verbindung 20 wurde in 3 mL Dichlormethan und 3 mL DMF suspendiert, und anschließend mit 0,13 g DIPEA, 0,095 g TBTU und 0,045 g Hydroxybenzotriazol (HOBt) versetzt. Anschließend wurde die Lösung für 30 min gerührt und mit 0,035 g N-Methyl-3-Picolylamin versetzt. Nach 0,5 h wurde der Ansatz mit Wasser und 1 g Kaliumcarbonat versetzt, die wässrige Phase zweimal mit je 50 mL Ethylacetat extrahiert und das Produkt mittels Kieselgelchromatographie gereinigt und anschließend aus Ethanol/Aceton umkristallisiert.

10 Ausbeute: 0.08 g

Synthese von Beispiel 125

3,7 g der Verbindung 20, 3,8 g TBTU, 1,6 g HOBt, 5 mL DIPEA wurde in 40 mL DMF gelöst und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde eingeeengt, in 200 mL Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit je 5 mL 5%iger Kaliumcarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit Ethylacetat und Ether gewaschen.

Ausbeute: 1,85 g einer Verbindung 21 (gelbliche Kristalle)

20

0,486 g der Verbindung 21 wurden mit 0,33 g 1,2 Phenylendiamin in 10 mL Toluol 0,5 h unter Rückfluß gekocht, anschließend wurde der Ansatz eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 100 mL Ethylacetat versetzt, die org. Phase zweimal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt, die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und mit wenig Ethylacetat gewaschen.

25 Ausbeute: 0,25 g einer Verbindung 22 (weiße Kristalle)

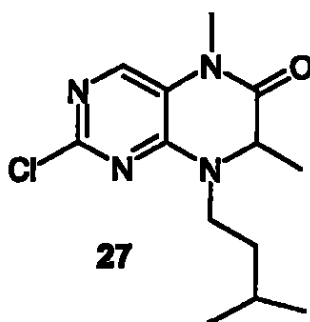
0,22g der Verbindung 22 wurden in 20 g Polyphosphorsäure 0,5 h bei 150°C gerührt, dann auf Eis gegeben und mit Ammoniak versetzt. Anschließend wurde zweimal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert, die org. Phase mit Wasser gewaschen und eingeeengt. Das ausgefallene Produkt (Kristalle) wurde abgesaugt und mit Ethylacetat und Ether gewaschen.

30

Ausbeute: 0,115 g gelbliche Kristalle, Smp.: 287°C (Zersetzung)

Beispiel 171

Zur Synthese der Verbindung 171 wird zunächst eine Zwischenverbindung 27



34,4 g N-Isopentyl-benzylamin, 36,2 g 2-Brom-propionsäureethylester und 42,0 g Kallumcarbonat wurden in 250 ml DMF vorgelegt und 3 h bei 110° C gerührt. Nach Abkühlen wurden die anorganischen Salze abfiltriert, das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser und Diethylether extrahiert, die org. Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft.
Ausbeute: 55,5 g einer Verbindung 23

55,5 g der Verbindung 23 wurden in 600 ml Ethanol vorgelegt, mit 20 ml 32%iger HCl und 6 g 10%iger Pd/C bei 20°C und 5 bar 20 min. hydriert. Anschließend wurde über Kieselgur filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit 400 ml Diethylether versetzt, der Niederschlag abgesaugt und mit Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 23,5 g einer Verbindung 24, Smp. 105°C

23,5 g der Verbindung 24 wurden in 200 ml Wasser gelöst, und mit 20,0 g (0,103 mol) 2,4 -Dichlor-5-nitropyrimidin in 400 ml Diethylether versetzt. Nach Kühlung des Reaktionsgemisches auf -10° C wurden 50,0 g (0,499 mol) Kallumcarbonat

portionsweise zugegeben. Es wurde 1 h bei -5°C und 1 h bei 0°C gerührt, dann auf Raumtemperatur erwärmt. Die Wasserphase wurde abgetrennt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft.

5 Ausbeute: 36,9 g einer Verbindung 25

20,0 g der Verbindung 25 wurden in 280 ml Eisessig gelöst und auf 70°C erwärmt. Nach entfernen der Heizquelle wurden 17 g Eisen zugegeben. Die Temperatur stieg auf 100°C an, dann wurde 30 min. bei dieser Temperatur
10 gerührt.

Anschließend wurde heiß filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mit 300 ml Dichlormethan und 30 ml 32%iger HCl versetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Wasser und wässriger Ammoniaklösung gewaschen,
15 getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit Diethylether ausgerührt.

Ausbeute: 10,5 g einer Verbindung 26, Smp.: $182^{\circ}\text{--}185^{\circ}\text{C}$

2,7 g der Verbindung 26 und 2,5 ml Methyljodid wurden in 27 ml DMA vorgelegt
20 und auf -10°C gekühlt. 0,45 g NaH, 60%ige Dispersion in Mineralöl, wurden zugegeben, 30 min. bei -5°C gerührt. Anschließend wurden 10 g Eis und 5 ml 2N HCl zugegeben und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat und Wasser extrahiert, die organische Phase getrocknet, zur Trockene eingedampft und über Kieselgel filtriert.

25 Ausbeute: 3,0 g der Verbindung 27 (Öl)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): = 7.67 (1H, s), 4.32-4.07 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 3H), 1.42 (d, 3H), 0.95 (m, 6H).

30 Synthese von Beispiel 171

0,28 g der Verbindung 27, 0,9 mL Sulfolan und 0,22 g p-Aminobenzoesäurebenzylamid wurden für 0,5 h bei 170°C gerührt, der Ansatz anschließend mit Ether versetzt und die Kristalle abfiltriert. Das Produkt wurde aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 0,15 g. Smp.: 228-240°C, (gelbliche Kristalle)

5

Analog zu vorstehend beschriebener Vorgehensweise werden u.a. die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der Formel (I) erhalten.

Die in Tabelle 1 verwendeten Abkürzungen X_2 , X_3 , X_4 , X_5 und X_6 stehen jeweils für eine Verknüpfung mit einer Position in der unter Tabelle 1 aufgeführten

10 allgemeinen Formel anstelle der entsprechenden Reste R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 .

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ⁵ od. R ⁶	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
8			H	rac.			200
9			H	rac.			188
10			H	rac.			190
11			H	rac.			
12			H	rac.			
13			H	rac.			145
14			H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

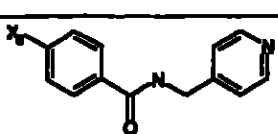
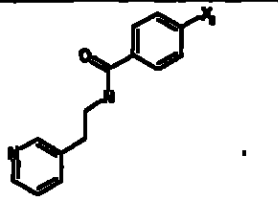
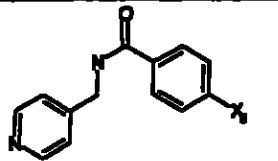
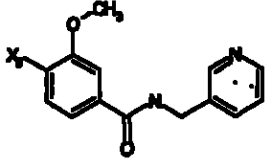
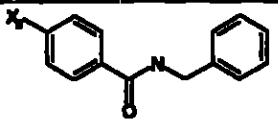
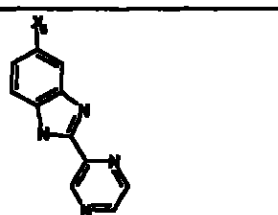
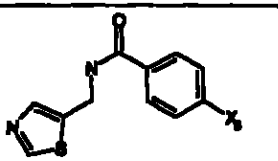
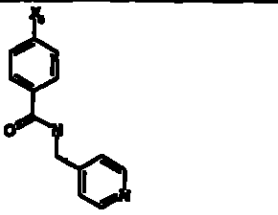
Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
16			H	rac.			56
18			H	rac.			250
17			H	rac.			204
18			H	rac.			
19			H	rac.			
20			H	R			221
21			H	rac.			172

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
22			H	rac.			221
23			H	rac.			
24			H	rac.			210
25			H	R			213
26			H	rac.			168
27			H	rac.			
28			H	S			
29			H	rac.			178

54
5X

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp, [C]
30	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	X_3-CH_3	H	R	$\begin{array}{c} H_3C-CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$		176
31	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	X_3-CH_3	H	rac.	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$		
32	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	rac.	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ H_3C-CH_3 \end{array}$		221
33	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	X_3-CH_3	H	R	$\begin{array}{c} H_3C-CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$		124
34	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H_3C-X_3	H	rac.	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ H_3C-CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$		138
35	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	$X_3-CH_2-CH_3$	H	rac.	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ H_3C-CH_3 \end{array}$		182
36	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	rac.	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ H_3C-CH_3 \end{array}$		189
37	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	rac.	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ H_3C-CH_3 \end{array}$		219

55
45

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ¹	R ²	R ³	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
38			H	rac.			179
39			H	rac.			211
40			H	rac.			
41			H	rac.			
42			H	R			100
43			H	rac.			176
44			H	rac.			203

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
45			H	rac.			185
46			H	rac.			
47			H	rac.			
48			H	rac.			
49			H	rac.			
50			H	rac.			212
51			H	S			
52			H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ² od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
53			H	rac.			
54			H	rac.			
55			H	rac.			191
56			H	rac.			158
57			H	rac.			230
58			H	rac.			
59			H	R			125

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ⁵ od. R ⁶	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
80		H	H	rac.			250
81			H	rac.			
82			H	rac.			188
83			H	rac.			178
84			H	rac.			
85			H	rac.			
88			H	R			225

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ⁵ od. R ⁶	R ⁵	R ⁶	Fp, °C
67			H	rac.			
68			H	rac.			
69			H	rac.			
70			H	rac.			
71			H	rac.			
72			H	rac.			
73			H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
74							167
75			H	rac.			
76			H	rac.			248
77			H	rac.			
78			H	rac.			172
79			H	rac.			170
80				rac.			222
81			H	rac.			187

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp./°C]
82			H	rac.			216
83							199
84				rac.			127
85			H	rac.			
86			H	rac.			189
87			H	rac.			250
88			H	rac.			233
89			H	rac.			180

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ² od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
90			H	rac.			164
91			H	rac.			
92			H	rac.			
93			H	rac.			
94			H	R			
95			H	rac.			150
96				rac.			300
97			H	rac.			243

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
98			H	rac.			209
99			H	rac.			182
100			H	rac.			
101			H	R			232
102			H	rac.			
103			H	rac.			
104			H	rac.			148

6x

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
105			H	rac.			209
106			H	rac.			286
107			H	rac.			
108			H	R			202
109			H	rac.			180
110			H	rac.			
111			H	rac.			250

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
112			H	rac.			
113			H	rac.			
114							237
115			H	rac.			135
116			H	rac.			
117			H	rac.			
118			H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp./[C]
119			H	rac.			213
120			H	rac.			198
121			H	rac.			
122			H	rac.			
123			H	rac.			
124			H	rac.			
125			H	rac.			287

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
126			H	rac.			185
127			H	rac.			
128			H	rac.			
129			H	rac.			247
130			H	rac.			
131							281
132			H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

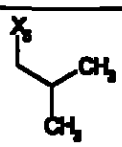
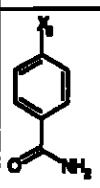
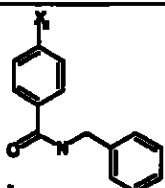
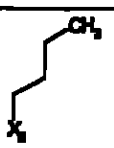
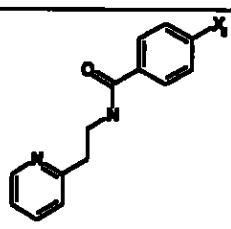
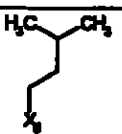
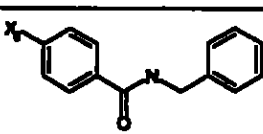
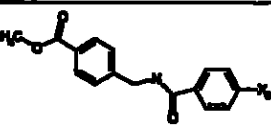
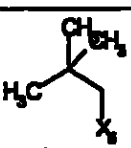
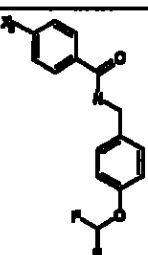
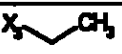
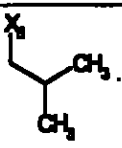
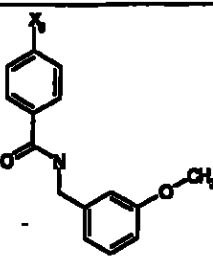
Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ² od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
133			H	rac.			
134			H	rac.			208
135			H	rac.			
136			H	R			192
137			H	rac.			212
138			H	rac.			
139			H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ² od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp./[C]
140			H	rac.			148
141			H	rac.			
142			H	rac.			
143			H	rac.			188
144							199
145			H	rac.			214
146			H	rac.			165

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ² od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
147			H	rac.			
148			H	rac.			
149			H	rac.			245
150			H	rac.			
151			H	rac.			
152			H	rac.			
153			H	rac.			
154			H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
155			H	rac.			
156			H	rac.			285
157			H	rac.			192
158			H	rac.			222
159			H	rac.			221
160							298
161			H	rac.			181
162			H	S			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
183							172
184			H	rac.			227
185			H	rac.			258
186							268
187			H	rac.			
188				rac.			169
189							260

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
170			H	rac.			213
171			H	rac.			228
172			H	rac.			181
173			H	rac.			182
174			H	rac.			
175			H	rac.			197
176			H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
177			H	rac.			218
178			H	rac.			200
179			H	rac.			197
180				rac.			143
181							234
182			H	rac.			
183			H	rac.			169

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
184			H	rac.			
185			H	rac.			188
186							202
187			H	rac.			200
188			H	rac.			
189			H	rac.			188
190							186

Tabelle 1 (Fortsetzung)

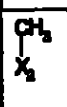
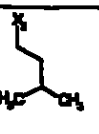
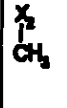
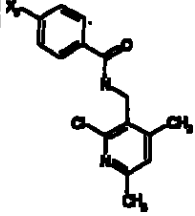
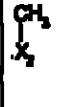
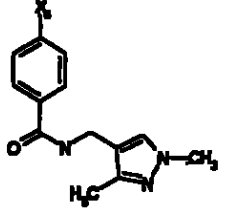
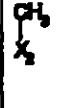
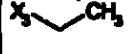
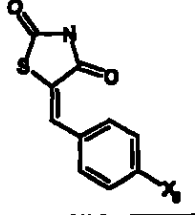
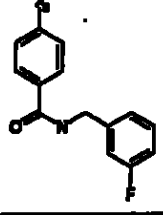
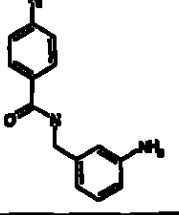
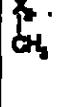
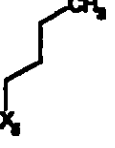
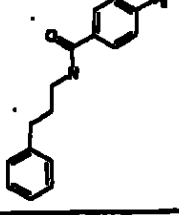
Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ² od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
191							263
192			H	rac.			
193			H	rac.			201
194			H	rac.			250
195			H	rac.			198
196			H	rac.			245
197			H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
198			H	rac.			
199			H	rac.			
200							198
201		H	H	rac.			
202			H	rac.			
203			H	rac.			198
204			H	rac.			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ¹	R ²	R ³	Konfig. R ² od. R ³	R ⁴	R ⁵	Fp. [°C]
205			H	rac.			-
206			H	rac.			-
207			H	rac.			184
208			H	rac.			253
209			H	rac.			240
210			H	rac.			-
211							266

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
212			H	rac.			
213			H	rac.			
214			H	rac.			
215			H	rac.			232
216			H	rac.			
217			H	rac.			
218			H	rac.			>250

Tabelle 1 (Fortsetzung)

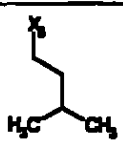
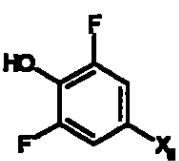
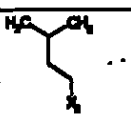
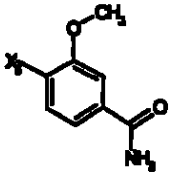
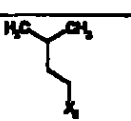
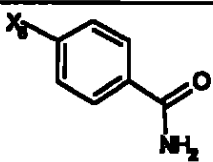
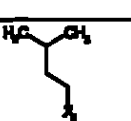
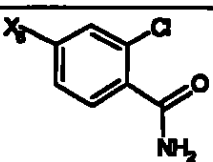
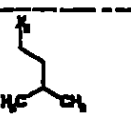
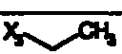
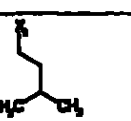
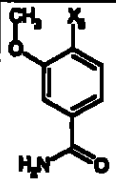
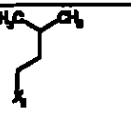
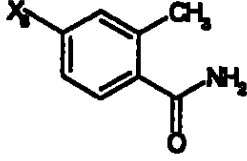
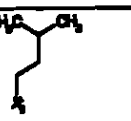
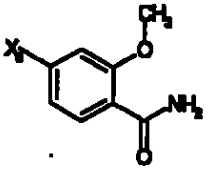
Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
219			H	rac.			280. (Zers.)
220			H	R			190
221			H	R			228
222			H	R			
223			H	R			243
224			H	R			258
225			H	R			
226			H	R			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
227			H	R			241
228			H	R			
229			H	R			300
230			H	R			200
231			H	R			232
232			H	R			149
234			H	R			197
235			H	R			228

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ⁵ od. R ⁶	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
236			H	R			182
237			H	R			
238			H	R			
239			H	R			
240			H	R			
241			H	R			194
242			H	R			200
243			H	R			158

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ¹	R ²	R ³	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
244			H	R			185
245			H	R			147
246			H	R			
247			H	R			85
248			H	R			
249			H	R			
250			H	R			168
251			H	R			168

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
252			H	R			245
253			H	R			
254			H	R			128
255			H	R			
256			H	R			181
257			H	R			217
258			H	R			
259			H	R			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

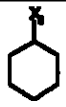
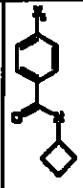
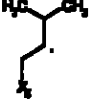
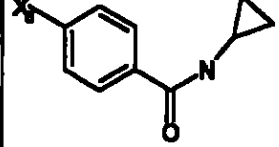
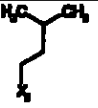
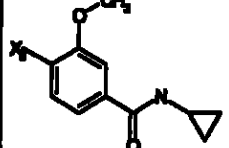
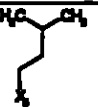
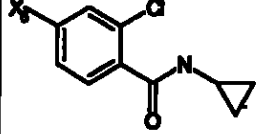
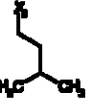
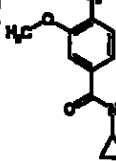
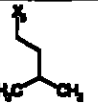
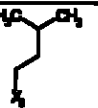
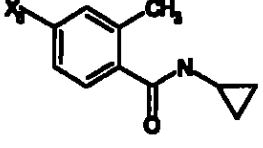
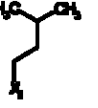
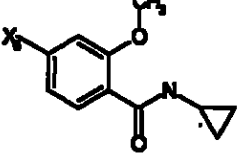
Bsp.	R ¹	R ²	R ³	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
260			H	R			
261			H	R			230
262			H	R			193
263			H	R			
264			H	R			152
265			H	R			207
266			H	R			229
267			H	R			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
268			H	R			183
269			H	R			
270			H	R			161
271			H	R			282
272			H	R			157
273			H	R			129
274			H	R			184
275			H	R			219

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ² od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
276			H	R			
277			H	R			200
278			H	R			200
279			H	R			
280			H	R			
281			H	R			
282			H	R			
283			H	R			277

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ² od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
284			H	R			197
285			H	R			
286			H	R			182
287			H	R			
288			H	R			163
289			H	R			212
290			H	R			
291			H	R			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
292			H	R			
293			H	R			200
294			H	R			144
295			H	R			221
296			H	R			150
297			H	R			
298			H	R			163
299			H	R			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
300			H	R			98
301			H	R			
302			H	R			
303			H	R			
304			H	R			
305			H	R			
306			H	R			
307			H	R			178

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ² od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
308			H	R			174
309			H	R			231
310			H	R			
311			H	R			
312			H	R			
313			H	R			
314			H	R			89
315			H	R			200

Tabelle 1 (Fortsetzung)

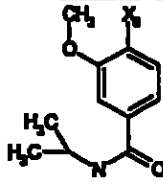
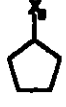
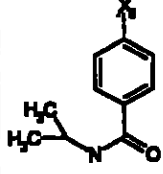
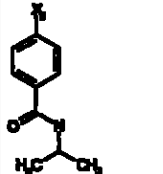
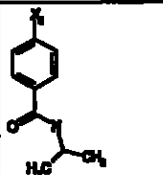
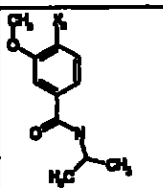
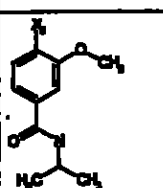
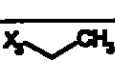
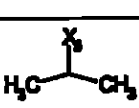
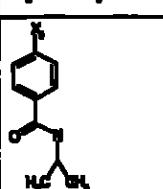
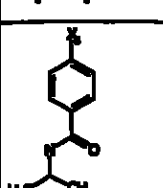
Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ⁵ od. R ⁶	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
316			H	R			210
317			H	R			131
318			H	R			
319			H	R			145
320			H	R			
321			H	R			
322			H	R			149
323			H	R			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ² od. R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp. [°C]
324			H	R			
325			H	R			
326			H	R			
327			H	R			
328			H	R			178
329			H	R			
330			H	R			
331			H	R			

Wie gefunden wurde, zeichnen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus.

Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die Inhibition spezifischer Zellzykluskinasen, insbesondere die inhibierende Wirkung auf die Proliferation kultivierter humaner Tumorzellen, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, wie z.B. Endothelzellen, eine Rolle spielen.

Wie durch FACS Analyse gezeigt werden konnte, ist die, durch die erfindungsgemäßen Verbindungen bewirkte, Proliferationsinhibition vermittelt durch einen Arrest der Zellen vor allem in der G2/M Phase des Zellzyklus. Die Zellen arretieren abhängig von den verwendeten Zellen für eine bestimmte Zeitspanne in dieser Zellzyklus Phase, bevor der programmierte Zelltod eingeleitet wird. Ein Arrest in der G2/M Phase des Zellzyklus wird z.B. durch die Inhibition spezifischer Zellzykluskinasen ausgelöst. Studien in Modellorganismen wie

Schizosaccharomyces pombe oder *Xenopus*, oder Untersuchungen in menschlichen Zellen haben gezeigt, dass der Übergang von der G2 Phase zur Mitose durch die CDK1/Cyclin B Kinase reguliert wird (Nurse, 1990). Diese Kinase, die auch als „mitosis promoting factor“ (MPF) bezeichnet wird, phosphoryliert und reguliert dadurch eine Vielzahl von Proteinen, wie z.B. nukleäre Lamine, Kinesin-ähnliche Motorproteine, Kondensine und Golgi Matrix Proteine, die eine wichtige Rolle beim Abbau der Kernhülle, bei der Centrosomen Separation, dem Aufbau des mitotischen Spindelapparates, der Chromosomen Kondensation und Abbau des Golgi Apparates, spielen (Nigg, E., 2001). Eine murine Zell-Linie mit einer temperatursensitiven CDK1 Kinasemutante zeigt nach Temperaturerhöhung einen raschen Abbau der CDK1-Kinase und einen darauffolgenden Arrest in der G2/M Phase (Th'ng et al., 1990). Die Behandlung von humanen Tumorzellen mit Inhibitoren gegen CDK1/Cyclin B wie z.B. Butyrolacton führt ebenfalls zu einem Arrest in der G2/M Phase und anschließender Apoptose (Nishio, et al. 1996). Eine weitere Kinase, die in der G2 und Mitose Phase eine Rolle spielt, ist Polo-like Kinase 1 (Plk1), die für die Reifung der Centrosomen, für die Aktivierung der Phosphatase Cdc25C, sowie für die Aktivierung des Anaphase Promoting Complex verantwortlich ist (Glover et al., 1998, Qian, et al., 2001). Die Injektion von Plk1 Antikörpern führt zu einem G2 Arrest in nicht transformierten Zellen während Tumorzellen in der Mitosephase arretieren (Lane und Nigg, 1996). Darüber hinaus wurde auch für die Proteinkinase aurora B eine

essentielle Funktion beim Eintritt in die Mitose beschrieben. Aurora B phosphoryliert Histon H3 an Ser11 und leitet damit die Chromosomenkondensation ein (Hsu, J.Y. et al., 2000). Ein spezifischer Zellzyklusarrest in der G2/M Phase kann aber auch z.B. durch Inhibition von spezifischen Phosphatasen wie z.B. Cdc25C (Russell and Nurse, 1986) ausgelöst werden. Hefen mit defektem cdc25 Gen arretieren in der G2 Phase, während eine Überexpression von cdc25 zu einem verfrühten Eintritt in die Mitosephase führt (Russell und Nurse, 1987). Ein Arrest in der G2/M Phase kann aber auch durch Inhibition von bestimmten Motorproteinen, sogenannten Kinesinen wie z.B. Eg5 (Mayer et al., 1999), oder durch Mikrotubuli stabilisierende oder destabilisierende Agentien (z.B. Colchicin, Taxol, Etoposid, Vinblastin, Vincristin) ausgelöst werden (Schiff und Horwitz, 1980).

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Isomere und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Erkrankungen, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind.

Zu solchen Erkrankungen gehören beispielsweise: Virale Infektionen (z.B. HIV und Kaposi Sarkoma); Entzündung und Autoimmun-Erkrankungen (z.B. Colitis, Arthritis, Alzheimer Erkrankung, Glomerulonephritis und Wund-Heilung); bakterielle, fungale und/oder parasitäre Infektionen; Leukämien, Lymphoma und solide Tumore; Haut-Erkrankungen (z.B. Psoriasis); Knochen-Erkrankungen; kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Restenose und Hypertrophie). Ferner sind sie nützlich als Schutz von proliferierenden Zellen (z.B. Haar-, Intestinal-, Blut- und Progenitor-Zellen) gegen DNA-Schädigung durch Strahlung, UV-Behandlung und/oder zytostatischer Behandlung (Davis et al., 2001).

Die neuen Verbindungen können zur Prävention, Kurz- oder Langzeitbehandlung der vorstehend genannten Erkrankungen, auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, die für dieselben Indikationen Verwendung finden, z.B. Cytostatika, verwendet werden.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde im Cytotoxizitätstest an kultivierten humanen Tumorzellen und/oder in einer FACS-Analyse, beispielsweise an HeLaS3-Zellen, bestimmt. Die Verbindungen zeigten in beiden Testmethoden

eine gute bis sehr gute Wirksamkeit, d.h. beispielsweise einen EC_{50} -Wert im HeLaS3-Cytotoxizitätstest kleiner 5 μ mol, in der Regel kleiner 1 μ mol.

Messung der Cytotoxizität an kultivierten humanen Tumorzellen

- 5 Zur Messung der Cytotoxizität an kultivierten humanen Tumorzellen wurden Zellen der zervikalen Carcinoma Tumorzell-Linie HeLaS3 (erhalten von American Type Culture Collection (ATCC)) in Ham's F12 Medium (Life Technologies) und 10% fetalem Rinderserum (Life Technologies) kultiviert und in der log-Wachstumsphase geerntet. Anschließend wurden die HeLaS3 Zellen in 96-well Platten (Costar) mit
- 10 einer Dichte von 1000 Zellen pro well eingebracht und über Nacht in einem Inkubator (bei 37°C und 5 % CO_2) inkubiert, wobei auf jeder Platte 6 wells nur mit Medium gefüllt wurden (3 wells zur Mediumkontrolle, 3 wells zur Inkubation mit reduzierten AlamarBlue). Die Wirksubstanzen wurden in verschiedenen Konzentrationen (gelöst in DMSO; Endkonzentration: 1%) zu den Zellen zugegeben (jeweils als
- 15 Dreifachbestimmung) Nach 72 Stunden Inkubation wurden zu jeden well 20 μ l AlamarBlue (AccuMed International) zugesetzt, und die Zellen für weitere 7 Stunden inkubiert. Zur Kontrolle wurde zu 3 wells je 20 μ l reduziertes Alamar Blue gegeben (AlamarBlue Reagenz, das für 30 min autoklaviert wurde). Nach 7 h Inkubation wurde der Farbumsatz des AlamarBlue Reagenz in den einzelnen wells in einem
- 20 Perkin Elmer Fluoreszenzspektrophotometer bestimmt (Excitation 530 nm, Emission 590 nm, Slits 15, Integrate time 0.1). Die Menge an umgesetzten AlamarBlue Reagenz repräsentiert die metabolische Aktivität der Zellen. Die relative Zellaktivität wurde in Prozent der Kontrolle (HeLa S3 Zellen ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Zellaktivität zu 50% hemmt (IC_{50}) abgeleitet. Die
- 25 Werte wurden hierbei aus dem Mittelwert von drei Einzelbestimmungen - unter Korrektur des Leerwertes (Mediumkontrolle)- berechnet.

FACS-Analyse

- Propidium Iodid (PI) bindet stoichiometrisch an doppelsträngige DNA, und ist damit
- 30 geeignet den Prozentsatz an Zellen in der G1, S, und G2/M Phase des Zellzyklus auf der Basis des zellulären DNA Gehaltes zu bestimmen. Zellen in der G0 und G1 Phase haben einen diploiden DNA Gehalt (2N), während Zellen in der G2 oder Mitose einen 4N DNA Gehalt haben.
- Für eine PI-Färbung wurden beispielsweise 0.4 Mio HeLaS3 Zellen auf eine 75 cm^2
- 35 Zellkulturflasche ausgesät, nach 24 h wurde entweder 1 % DMSO als Kontrolle

zugesetzt, bzw. die Substanz in verschiedenen Konzentrationen (in 1% DMSO). Die Zellen wurden für 24 h mit der Substanz bzw. mit DMSO inkubiert, bevor die Zellen mit 2 x PBS gewaschen und mit Trypsin /EDTA abgelöst wurden. Die Zellen wurden zentrifugiert (1000 Upm, 5 min, 4°C), und das Zellpellet 2 x mit PBS gewaschen, bevor die Zellen in 0.1 ml PBS resuspendiert wurden. Anschließend wurden die Zellen für 16 Stunden bei 4°C oder alternativ für 2 Stunden bei -20°C mit 80% Ethanol fixiert. Die fixierten Zellen (10^8 Zellen) wurden zentrifugiert (1000 Upm, 5min, 4°C), mit PBS gewaschen und anschließend nochmals zentrifugiert. Das Zellpellet wurde in 2 ml Triton X-100 in 0.25 % PBS resuspendiert, und 5 min auf Eis inkubiert, bevor 5 ml PBS zugeben wurden und erneut zentrifugiert wurde. Das Zellpellet wurde in 350 µl PI Färbelösung (0.1 mg/ml RNase A, 10 µg/ml Proclum Iodid in 1 x PBS) resuspendiert. Die Zellen wurden für 20 min im Dunkeln mit dem Färbepuffer inkubiert, bevor sie in Probenmessgefäße für das FACS Scan überführt werden. Die DNA Messung erfolgte in einem Becton Dickinson FACS Analyzer, mit einem Argonlaser (500 mW, Emission 488 nm), und dem DNA Cell Quest Programm (BD). Die logarithmische PI Fluoreszenz wurde mit einem band-pass Filter (BP 585/42) bestimmt. Die Quantifizierung der Zellpopulationen in den einzelnen Zellzyklusphasen erfolgte mit dem ModFit LT Programm von Becton Dickinson.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, - insbesondere Lösungen zur Injektion (s.c., i.v., i.m.) und Infusion - Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0,1 - 90 Gew.-%, bevorzugt 0,5 - 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen die ausreichend sind, um den unten angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen. Die genannten Dosen können, falls erforderlich, mehrmals täglich gegeben werden. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes,

wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten
 5 hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxyd oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus
 10 mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder
 15 Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dichtungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxyd, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

20 Injektions- und Infusionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise
 25 bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilfslösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen
 30 enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln ein kapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol
 35 beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Als Hilfstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sulfatablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

10

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder transdermal, insbesondere bevorzugt oral. Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden. Die Dosierung für die intravenöse Anwendung liegt bei 1 - 1000 mg pro Stunde, vorzugsweise zwischen 5 - 500 mg pro Stunde.

20

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzeldosen über den Tag zu verteilen.

30

Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

5

A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff	100 mg
	Milchzucker	140 mg
	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Magnesiumstearat	5 mg
		500 mg

10

15

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

20

B)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff	80 mg
	Milchzucker	55 mg
	Maisstärke	190 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
		400 mg

25

30

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C) Ampullenlösung

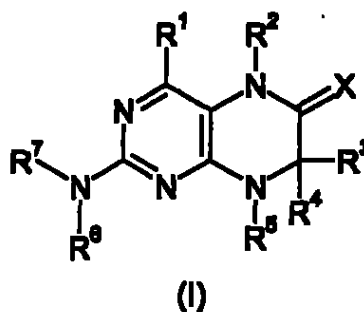
10

Wirkstoff	50 mg
Natriumchlorid	50 mg
Aqua pro inj.	5 ml

15 Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 - 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

5 1) Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



10 worin

R^1 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, NH_2 , XH , Halogen und einer gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituierten C_1 - C_3 -Alkyl-Gruppe,

15

R^2 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, CHO , XH , $-X-C_1-C_2$ -Alkyl und einer gegebenenfalls substituierten C_1 - C_3 -Alkyl-Gruppe,

R^3 , R^4 gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_3 - C_8 -Heterocycloalkyl, $-X$ -Aryl, $-X$ -Heteroaryl, $-X$ -Cycloalkyl, $-X$ -Heterocycloalkyl, $-NR^8$ -Aryl, $-NR^8$ -Heteroaryl, $-NR^8$ -Cycloalkyl, und $-NR^8$ -Heterocycloalkyl, oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, $COXR^8$, $CON(R^8)_2$, COR^8 und XR^8 , oder

25

R^3 und R^4 gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann,

R⁵ Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, Aryl, Heteroaryl und -C₃-C₆-Cycloalkyl, oder

R³ und **R⁵** oder **R⁴** und **R⁵** gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte

5 C₃-C₄-Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann,

R⁶ gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl,

R⁷ Wasserstoff oder -CO-X-C₁-C₄-Alkyl, und

10

X jeweils unabhängig voneinander, O oder S,

R⁸ jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl,

15 C₂-C₄-Alkynyl und Phenyl,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

20

bedeuten.

2) Verbindungen nach Anspruch 1, worin

25

X und **R⁸** die angegebene Bedeutung aufweisen, und

R¹ Wasserstoff,

30

R² ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer CHO, OH, und CH₃-Gruppe,

R^3 , R^4 gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_8 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, C_2 - C_8 -Alkynyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, oder R^3 und R^4 gemeinsam eine C_2 - C_8 -Alkylbrücke,

5

R^5 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl, und C_3 - C_8 -Cycloalkyl, oder

R^3 und R^5 oder R^4 und R^5 gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte

10 C_3 - C_4 -Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann, und

R^7 Wasserstoff

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer
15 Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

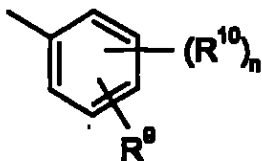
bedeuten.

20

3) Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei

R^1 - R^5 , R^7 , R^8 und X die angegebene Bedeutung aufweisen, und

R^6 ein Rest der allgemeinen Formel



25

worin

n 1, 2, 3 oder 4,

R^9 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl, $-CONH-C_1-C_{10}$ -Alkyl, $-O$ -Aryl, $-O$ -Heteroaryl, $-O$ -Cycloalkyl, $-O$ -Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl,

5 Cycloalkyl und Heterocycloalkyl oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-O-C_1-C_6$ -Alkyl- Q^1 , $-CONR^8-C_1-C_{10}$ -Alkyl- Q^1 , $-CONR^8-C_2-C_{10}$ -Alkenyl- Q^1 , $-CONR^8-Q^2$, Halogen, OH, $-SO_2R^8$, $-SO_2N(R^8)_2$, $-COR^8$, $-COOR^8$, $-N(R^8)_2$, $-NHCOR^8$, $CONR^8OC_1-C_{10}$ Alkyl Q^1 und $CONR^8OQ^2$,

10

Q^1 Wasserstoff, $-NHCOR^8$, oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer gegebenenfalls substituierten $-NH$ -Aryl-, $-NH$ -Heteroaryl-, Aryl-, Heteroaryl-, C_3-C_8 -Cycloalkyl- und Heterocycloalkyl-Gruppe,

15 Q^2 Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl-, C_3-C_8 -Heterocycloalkyl-, C_3-C_8 -Cycloalkyl und C_1-C_4 -Alkyl- C_3-C_8 -cycloalkyl-Gruppe,

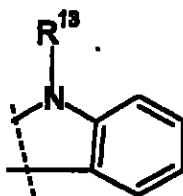
R^{10} gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkenyl und C_1-C_6 -Alkynyl, $-O-C_1-C_6$ -Alkyl, $-O-C_2-C_6$ -Alkenyl, $-O-C_2-C_6$ -Alkynyl, C_3-C_8 -Heterocycloalkyl und C_3-C_8 -Cycloalkyl, oder

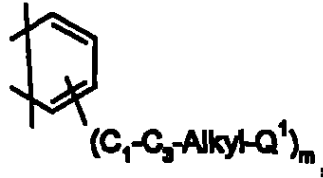
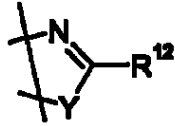
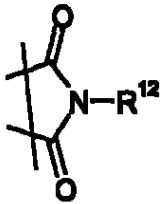
20

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, $-CONH_2$, $-COOR^8$, $-OCON(R^8)_2$, $-N(R^8)_2$, $-NHCOR^8$, $-NHCON(R^8)_2$, $-NO_2$ und Halogen,

25 oder

benachbarte Reste R^9 und R^{10} gemeinsam eine Brücke der allgemeinen Formel





Y O, S oder NR^{11} ,

m 0, 1 oder 2

5 R^{11} Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-Alkyl}$, und

R^{12} Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
gegebenenfalls substituiertem Phenyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl,
- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-Phenyl}$, - $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-Pyridyl}$, - $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-Pyrazinyl}$, - $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$
10 Pyrimidinyl und - $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-Pyridazinyl}$,

R^{13} $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$,

bedeuten.

15 gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer
Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch
unbedenklichen Säureadditionssalze,
bedeuten.

20

4) Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin
 $\text{R}^3\text{-R}^6$, R^8 und X die angegebene Bedeutung aufweisen, und

R^1 Wasserstoff,

R^2 CH_3 , und

25

R^7 Wasserstoff,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere,
ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,
bedeuten.

30

5) Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung als Arzneimittel.

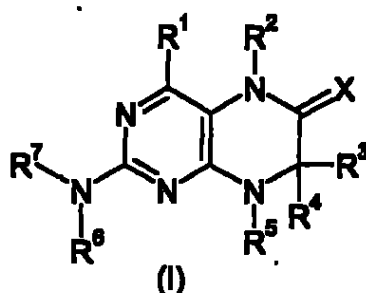
6) Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung als Arzneimittel mit antiproliferativer Wirkung.

7) Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Krebs, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen.

8) Methode zur Behandlung und/oder Prävention von Krebs, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß man einem Patienten eine effektive Menge einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 bis 4 verabreicht.

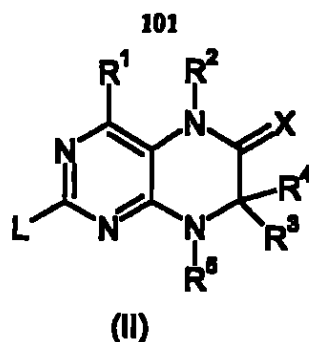
9) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 oder deren physiologisch verträgliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

10) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I),



wordn

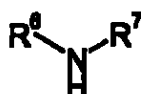
R¹-R⁷ und X die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



worin

R¹-R⁵ und X die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung aufweisen und L eine Abgangsgruppe ist,

5 mit einer gegebenenfalls substituierten Verbindung der allgemeinen Formel (III)

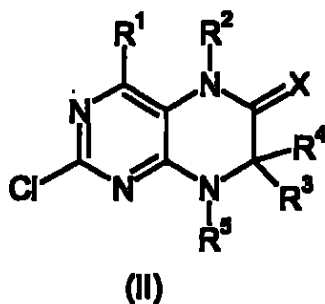


(III)

worin

10 R⁶ und R⁷ die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung aufweisen, umgesetzt wird.

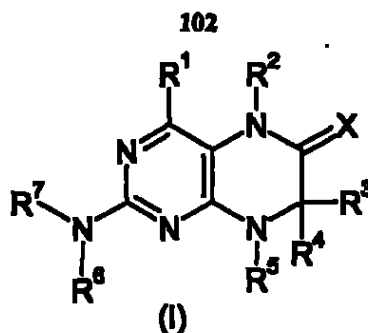
11) Verbindung der Formel (II),



15 worin

R¹-R⁵ und X die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung aufweisen.

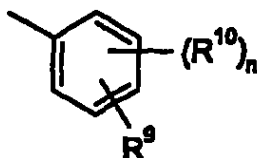
12) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I),



worin

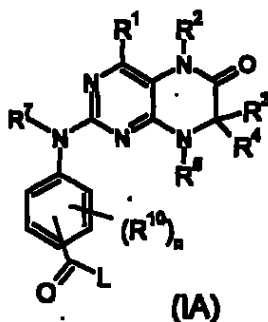
R^6 ein Rest der allgemeinen Formel,

5



R^6 ein gegebenenfalls substituierter Rest $-\text{CONH}-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -Alkylen oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CONR}^6-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -Alkyl- Q^1 , $-\text{CONR}^6-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -Alkenyl- Q^1 , $-\text{CONR}^6-\text{Q}^2$, und $-\text{COOR}^6$ bedeutet, und R^1 - R^5 , R^7 , R^{10} , n und X die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung aufweisen,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (IA)



worin

R^1 bis R^5 , R^7 , R^{10} und n die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung aufweisen, und

L eine Abgangsgruppe bedeutet,

20



WO 03/020722

PCT/EP02/09728

103

mit einem primären oder sekundären Amin zu dem entsprechenden Amid oder mit einem Alkohol zu dem entsprechenden Ester umgesetzt wird.

112

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/09728

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D487/04 A61K31/505 A61P35/00 A61P31/18

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

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, WPI 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,A	WO 02 076954 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION)03.10.2002) 3 October 2002 (2002-10-03) page 1 -page 8, line 11	1-12
Y	WO 01 19825 A (WARNER-LAMBERT COMPANY) 22 March 2001 (2001-03-22) cited in the application page 3 -page 7	1-12
A	EP 0 429 149 A (BERLEX LABORATORIES) 29 May 1991 (1991-05-29) page 24 page 9, line 34 -page 10, line 51	1-12
	-/-	

☒ 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	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"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
"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 29 January 2003	Date of mailing of the international search report 06/02/2003
--	--

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 6818 Patenthaus 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 681 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Kyriakakou, G
--	-------------------------------------

✓3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/09728

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 399 856 A (LIPHA LYONNAISE) 28 November 1990 (1990-11-28) page 2 page 5, line 38 -page 6, line 40	1-12
Y	US 5 698 556 A (CARCY L. CHAN) 16 December 1997 (1997-12-16) column 1 -column 6, line 31	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 02/09728

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claim 8 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/09728

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02076954	A	03-10-2002	WO 02076954 A1	03-10-2002
WO 0119825	A	22-03-2001	AU 5629500 A	17-04-2001
			BR 0013952 A	14-05-2002
			CN 1373763 T	09-10-2002
			HU 0202713 A2	28-12-2002
			NO 20021239 A	13-03-2002
			WO 0119825 A1	22-03-2001
EP 429149	A	29-05-1991	AT 188475 T	15-01-2000
			CA 2029651 A1	18-05-1991
			DE 69033414 D1	10-02-2000
			DE 69033414 T2	03-08-2000
			DK 429149 T3	13-06-2000
			EP 0429149 A1	29-05-1991
			ES 2145733 T3	16-07-2000
			GR 3033079 T3	31-08-2000
			JP 3026020 B2	27-03-2000
			JP 3170482 A	24-07-1991
			US 5602252 A	11-02-1997
			US 6025489 A	15-02-2000
			US 5854419 A	29-12-1998
EP 399856	A	28-11-1990	FR 2645152 A1	05-10-1990
			AT 126229 T	15-08-1995
			AU 630178 B2	22-10-1992
			AU 5221890 A	04-10-1990
			CA 2013324 A1	30-09-1990
			CZ 9001520 A3	11-11-1998
			DD 296927 A5	19-12-1991
			DE 69021444 D1	14-09-1995
			DE 69021444 T2	14-03-1996
			DK 399856 T3	18-09-1995
			EP 0399856 A1	28-11-1990
			ES 2078324 T3	16-12-1995
			GR 3017245 T3	30-11-1995
			HR 920759 A1	30-06-1995
			HU 53646 A2	28-11-1990
			IE 68689 B1	10-07-1996
			IL 93914 A	27-02-1994
			JP 1994320 C	22-11-1995
			JP 2304089 A	17-12-1990
			JP 7025761 B	22-03-1995
			LV 5821 B4	20-10-1997
			LV 5821 A4	20-04-1997
			NO 901430 A ,B,	01-10-1990
			NZ 233130 A	29-01-1992
			OA 9441 A	15-10-1992
			PT 93600 A ,B	20-11-1990
			SI 9010633 A ,B	28-02-1997
			SU 1836344 A3	23-08-1993
			US 5167949 A	01-12-1992
			US 5270465 A	14-12-1993
			YU 63390 A1	31-10-1991
			ZA 9002397 A	30-01-1991
US 5698556	A	16-12-1997	NONE	

116

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkommen

PCT/EP 02/09728

A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D487/04 A61K31/505 A61P35/00 A61P31/18

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoffe (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGEZEICHNETE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Seit. Anspruch Nr.
P,A	WO 02 076954 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 03.10.2002 3. Oktober 2002 (2002-10-03) Seite 1 -Seite 8, Zeile 11	1-12
Y	WO 01 19825 A (WARNER-LAMBERT COMPANY) 22. März 2001 (2001-03-22) In der Anmeldung erwähnt Seite 3 -Seite 7	1-12
A	EP 0 429 149 A (BERLEX LABORATORIES) 29. Mai 1991 (1991-05-29) Seite 24 Seite 9, Zeile 34 -Seite 10, Zeile 51	1-12
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Beilage Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik darstellt, 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 angegeben)

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

29. Januar 2003

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

06/02/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patentan 2
NL - 2230 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 840-8540, Tx. 31 651 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-8018

Bevollmächtigter Bediensteter

Kyriakakou, G

17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkommen

PCT/EP 02/09728

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 399 856 A (LIPHA LYONNAISE) 28. November 1990 (1990-11-28) Seite 2 Seite 5, Zeile 38 -Seite 6, Zeile 40	1-12
Y	US 5 698 556 A (CARCY L. CHAN) 16. Dezember 1997 (1997-12-16) Spalte 1 -Spalte 6, Zeile 31	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/09728

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 Anspruch 8 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.
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine einvoile internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 8.4 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.

119

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu selben Patentanträge gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 02/09728

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02076954	A	03-10-2002	WO 02076954 A1	03-10-2002
WO 0119825	A	22-03-2001	AU 5629500 A	17-04-2001
			BR 0013952 A	14-05-2002
			CN 1373763 T	09-10-2002
			HU 0202713 A2	28-12-2002
			NO 20021239 A	13-03-2002
			WO 0119825 A1	22-03-2001
EP 429149	A	29-05-1991	AT 188475 T	15-01-2000
			CA 2029651 A1	18-06-1991
			DE 69033414 D1	10-02-2000
			DE 69033414 T2	03-08-2000
			DK 429149 T3	13-06-2000
			EP 0429149 A1	29-05-1991
			ES 2145733 T3	16-07-2000
			GR 3033079 T3	31-08-2000
			JP 3026020 B2	27-03-2000
			JP 3170482 A	24-07-1991
			US 5602252 A	11-02-1997
			US 6025489 A	15-02-2000
			US 5854419 A	29-12-1998
EP 399856	A	28-11-1990	FR 2645152 A1	05-10-1990
			AT 126229 T	15-08-1995
			AU 630178 B2	22-10-1992
			AU 5221890 A	04-10-1990
			CA 2013324 A1	30-09-1990
			CZ 9001520 A3	11-11-1998
			DD 296927 A5	19-12-1991
			DE 69021444 D1	14-09-1995
			DE 69021444 T2	14-03-1996
			DK 399856 T3	18-09-1995
			EP 0399856 A1	28-11-1990
			ES 2078324 T3	16-12-1995
			GR 3017245 T3	30-11-1995
			HR 920759 A1	30-06-1995
			HU 53646 A2	28-11-1990
			IE 68689 B1	10-07-1996
			IL 93914 A	27-02-1994
			JP 1994320 C	22-11-1995
			JP 2304089 A	17-12-1990
			JP 7025761 B	22-03-1995
			LV 5821 B4	20-10-1997
			LV 5821 A4	20-04-1997
			NO 901430 A ,B,	01-10-1990
			NZ 233130 A	29-01-1992
			OA 9441 A	15-10-1992
			PT 93600 A ,B	20-11-1990
			SI 9010633 A ,B	28-02-1997
			SU 1836344 A3	23-08-1993
			US 5167949 A	01-12-1992
			US 5270465 A	14-12-1993
			YU 63390 A1	31-10-1991
			ZA 9002397 A	30-01-1991
US 5698556	A	16-12-1997	KEINE	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM
Germany

Date of mailing (day/month/year) 28 November 2002 (28.11.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1-1250-PCT	
International application No. PCT/EP02/09728	International filing date (day/month/year) 30 August 2002 (30.08.02)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 04 September 2001 (04.09.01)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al	

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>
04 Sept 2001 (04.09.01)	101 43 272.0	DE	11 Nove 2002 (11.11.02)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Hortensia SANTIAGO (Fax : 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

Eingang CD Patents
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM
ALLEMAGNE

SB	gesehen	erledigt

Date of mailing(day/month/year)
13 March 2003 (13.03.03)

Applicant's or agent's file reference
1-1250-PCT

ERFASST

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/EP02/009728

International filing date(day/month/year)
30 August 2002 (30.08.02)

Priority date(day/month/year)
04 September 2001 (04.09.01)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

KP, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

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

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 13 March 2003 (13.03.03) under No. WO 03/020722.

4. TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for 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 if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, 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*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. 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).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The applicant is hereby notified that, at the time of establishment of this Notice, the time limit under Rule 46.1 for making amendments under Article 19 has not yet expired and the International Bureau had received neither such amendments nor a declaration that the applicant does not wish to make amendments.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Telephone No.(41-22) 338.91.11

122

EASY

PCT-ANTRAG

1-1250-PCT

Original (für EINRECHNUNG) - gedruckt am 28.08.2002 03:01:20 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 erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.06.2002)
0-5	Antragsversuchen Der Unterzeichnete 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	1-1250-PCT
I	Bezeichnung der Erfindung	NEUE DIHYDROPTERIDINONE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
II-5	Anschrift:	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	06132/77-2879
II-9	Telefaxnr.	06132/77-4377
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HOFFMANN, Matthias
III-1-5	Anschrift:	Sonnenweg 17 D-88441 MITTELBIERACH Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

123

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	GRAUERT, Matthias
III-2-5	Anschrift:	Osterbergstrasse 10 D-88400 BIBERACH Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BREITFELDER, Steffen
III-3-5	Anschrift:	Weihergasse 21 D-88433 ASSMANNSHARDT Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	EICKMEIER, Christian
III-4-5	Anschrift:	Ayestrasse 10/2 D-88441 MITTELBIBERACH Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-5	Anmelder und/oder Erfinder	
III-5-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-5-2	Anmelder für	Nur US
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	POHL, Gerald
III-5-5	Anschrift:	Akazienweg 12 D-88400 BIBERACH Deutschland
III-5-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-5-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-6	Anmelder und/oder Erfinder	
III-6-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-6-2	Anmelder für	Nur US
III-6-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	LEHMANN-LINTZ, Thorsten
III-6-5	Anschrift:	Ameisenberg 1 D-88416 OCHSENHAUSEN Deutschland
III-6-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-6-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

III-7	Anmelder und/oder Erfinder	Anmelder und Erfinder
III-7-1	Diese Person ist	Nur US
III-7-2	Anmelder für	
III-7-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	REDEMANN, Norbert
III-7-5	Anschrift:	Koehlesrain 48 D-88400 BIBERACH Deutschland
III-7-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-7-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-8	Anmelder und/oder Erfinder	Anmelder und Erfinder
III-8-1	Diese Person ist	Nur US
III-8-2	Anmelder für	
III-8-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SCHNAPP, Gisela
III-8-5	Anschrift:	Esterbuch 5 D-88400 BIBERACH-RINDENMOOS Deutschland
III-8-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-8-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-9	Anmelder und/oder Erfinder	Anmelder und Erfinder
III-9-1	Diese Person ist	Nur US
III-9-2	Anmelder für	
III-9-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	STEEGMAIER, Martin
III-9-5	Anschrift:	Schloeglgasse 12/B5 A-1120 WIEN Österreich
III-9-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-9-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	AT
III-10	Anmelder und/oder Erfinder	Anmelder und Erfinder
III-10-1	Diese Person ist	Nur US
III-10-2	Anmelder für	
III-10-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BAUER, Eckhart
III-10-5	Anschrift:	Nickelshalde 11 D-88400 BIBERACH Deutschland
III-10-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-10-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-11	Anmelder und/oder Erfinder	Anmelder und Erfinder
III-11-1	Diese Person ist	Nur US
III-11-2	Anmelder für	
III-11-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	QUANT, Jens, Jürgen
III-11-5	Anschrift:	Hafergasse 32 A-2353 GUNTRAMSDORF Österreich
III-11-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-11-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	AT

125

IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellenschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	gemeinsamer Vertreter
IV-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
IV-1-2	Anschrift:	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	06132/77-2879
IV-1-4	Telefaxnr.	06132/77-4377
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 MZ 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 BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK 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 BZ CA CH&LI 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 US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

V-8	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 und V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.8 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-8 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-8	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE	
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-1-1	Anmeldedatum	04 September 2001 (04.09.2001)	
VI-1-2	Nummer	101 43 272.0	
VI-1-3	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 Neuheitsbedingung	-	
IX	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	6	-
IX-2	Beschreibung	94	-
IX-3	Ansprüche	9	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	110	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-13	Prioritätsbeleg(e)	Unterlage(n) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette

127

6/6

PCT-ANTRAG

1-1250-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 28.08.2002 03:01:20 PM

IX-10	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll	
IX-30	Sprache der Int. Anmeldung	Deutsch
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters	
X-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
X-1-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Kläs
X-1-3	Eigenschaft	ppa.
X-2	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters	
X-2-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
X-2-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Andersch
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	Gelindertes 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 Recherchengebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

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

128

PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG)

1-1250-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 28.06.2002 03:01:20 PM

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

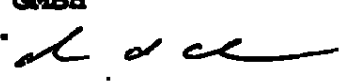
0	Vom Anmeldeamt auszufüllen			
0-1	Internationales Aktenzeichen.			
0-2	Eingangsstempel des Anmeldeamts			
0-4	Formular - PCT/RO/101 (Anlage) PCT Blatt für die Gebührenberechnung erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.06.2002)		
0-8	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1-1250-PCT		
1	Anmelder	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG, et al.		
12	Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren	Höhe der Gebühr/Multiplikator	Gesamtbeträge (EUR)	
12-1	Übermittlungsgebühr T	⇒	100	
12-2-1	Recherchegebühr 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	80		
12-5	Zusatzblattgebühr (X)	10		
12-6	Gesamtbetrag der weiteren Gebühren b2	800		
12-7	b1 + b2 = B	1.244		
12-8	Bestimmungsgebühren Anzahl der in der internationalen Anmeldung vorgenommenen Bestimmungen	94		
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	⇒	1.587	
12-17	Gesamtbetrag der zu zahlenden Gebühren (T+S+B+P)	⇒	2.632	
12-18	Zahlungsart	Abbuchungsauftrag		
12-20	Anweisungen betreffend laufendes Konto Das Anmeldeamt:	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)		
12-20-1	Die Bevollmächtigung, den o.g. Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.	✓		

129

**PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE
GEBÜHRENBERECHNUNG)**

1-1250-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 28.08.2002 09:01:20 PM

12-20-2	Die Bevollmächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des Gesamtbetrags zu belasten bzw. gutzuschreiben.	✓
12-21	Nummer des laufenden Kontos	2800.0140
12-22	Datum	28 August 2002 (28.08.2002)
12-23	Name und Unterschrift	BOEHRINGER INGELHEIM GMBH pps.  i.A.  Dr. Kläber Dr. Anderach

PRÜFPROTOKOLL UND BEMERKUNGEN

13-2-7	Prüfergebnisse Inhalt	Gelb! Die Vollmacht oder eine Kopie der allgemeinen Vollmacht muß beigelegt werden, es sei denn, alle Anmelder unterzeichnen den Antrag
		Grün? Die internationale Anmeldung enthält keine Zeichnung(en). Bitte überprüfen.
13-2-8	Prüfergebnisse Gebühren	Grün? Bitte bestätigen, daß das Gebührenverzeichnis in der zur Zeit geltenden Fassung benutzt wurde
13-2-9	Prüfergebnisse Zahlung	Grün? Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht

130

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Abender: ANMELDEAMT

PCT

An		
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		
Bingerstrasse 173		
D-55216 Ingelheim		
ALLEMAGNE		
Eingang: 11 Nov. 2002		
SB	gesehen	erledigt
PN		

MITTEILUNG, FÜR DIE KEIN BESONDERES
FORMBLATT VORGESEHEN IST

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1-1250-PCT	Abenddatum (Tag/Monat/Jahr) 07 NOV 2002
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/ 09728	ANTWORT FÄLLIG siehe Punkt 1 unten
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 30/08/2002

1. ☒ ANTWORT FÄLLIG innerhalb von baldmöglichst Monaten/Tagen ab obigem Abenddatum

☐ KEINE ANTWORT FÄLLIG, siehe aber unten _____

☐ WICHTIGE MITTEILUNG

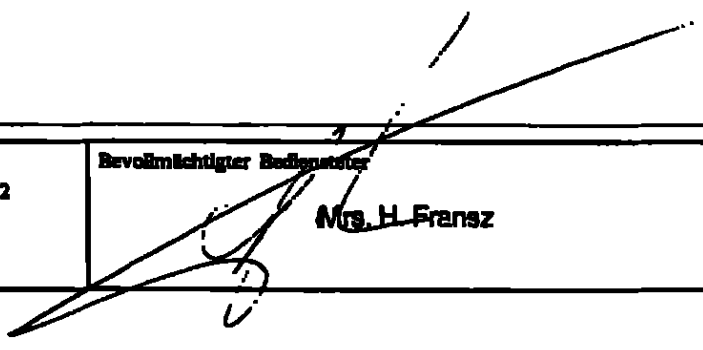
☐ NUR ZUR INFORMATION

2. MITTEILUNG _____

Wir machen Sie darauf aufmerksam, dass die Adressen den folgenden Anmelder nicht mit den Adressen auf dem Formblatt PCT/RO/101 übereinstimmen:

EICKMEIER, Christian
LEHMANN-LINTZ, Thorsten
STEEGMAIER, Martin

Wir bitten um Erklärung.

Name und Postanschrift des Anmeldeamts  Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Beauftragter  Mrs. H. Fransz
--	---

POSTEINGANG
A Marken und Wettbewerbsrecht

06. Juni 2003

PATENT COOPERATION TREATY

Eingang CD Patent

11. Juni 2003

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

SB	gesehen	erledigt
AK	<i>✓</i>	

Re.	Best.	Erf.	Abl.
WV			

NOTIFICATION OF THE RECORDING
KOD. OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM
Germany

ERFASST

Date of mailing (day/month/year) 23 May 2003 (23.05.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1-1250-PCT	
International application No. PCT/EP02/09728	International filing date (day/month/year) 30 August 2002 (30.08.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM
Germany

State of Nationality
DE

State of Residence
DE

Telephone No.
06132/77-2879

Facsimile No.
06132/77-4377

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM
Germany

State of Nationality
DE

State of Residence
DE

Telephone No.
06132/77-2879

Facsimile No.
06132/77-4377

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The change of name of the applicant also applies to the common representative.

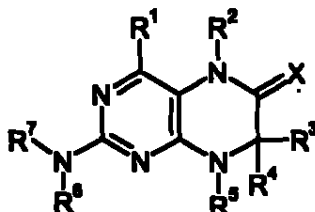
4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer M. OUCHOUK (Fax : 338 89 75)
Facsimile No. (41-22) 338 89 75	Telephone No. (41-22) 338 85 88

**Nuevas dihidro-pteridinonas, procedimientos para su preparación
y su utilización como medicamentos**

El presente invento se refiere a nuevas dihidro-pteridinonas de la fórmula
5 general (I)



teniendo los radicales X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ los significados mencionados en
las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, a sus isómeros,
10 a procedimientos para la preparación de estas dihidro-pteridinonas
así como a su utilización como medicamentos.

Antecedentes del invento

Ciertos derivados de pteridinona se conocen por el estado de la técnica como
15 sustancias activas con efecto antiproliferativo. El documento de solicitud de patente
internacional WO 01/019825 describe la utilización de derivados de pteridinona para el
tratamiento de enfermedades causadas por tumores y virus.

La resistencia desarrollada por muchos tipos de tumores exige el desarrollo de
nuevos medicamentos destinados a reprimir tumores.

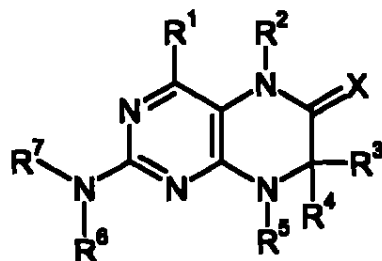
20 Es la misión del presente invento poner a disposición nuevos compuestos con
efecto antiinflamatorio y antiproliferativo.

Descripción detallada del invento

Sorprendentemente, se encontró que los compuestos de la fórmula general (I),
25 en los que los radicales X y R¹ hasta R⁷ tienen los significados seguidamente
mencionados, actúan como agentes inhibidores de específicas cinasas del ciclo
celular. Por consiguiente, los compuestos conformes al invento se pueden utilizar por
ejemplo para el tratamiento de enfermedades, que están en conexión con la actividad
de específicas cinasas del ciclo celular y se caracterizan por una proliferación celular
30 excesiva o anómala.

El presente invento se refiere por lo tanto a compuestos de la fórmula general
(I)

- 2 -



(I)

en los que

- R¹** significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, NH₂, XH, halógeno y un grupo alquilo C₁-C₃ eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,
- R²** significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, CHO, XH, -X-alquilo C₁-C₂ y un grupo alquilo C₁-C₃ eventualmente sustituido,
- R³ y R⁴** iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, -X-arilo, -X-heteroarilo, -X-cicloalquilo, -X-heterocicloalquilo, -NR⁸-arilo, -NR⁸-heteroarilo, -NR⁸-cicloalquilo, y -NR⁸-heterocicloalquilo, eventualmente sustituidos, o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, halógeno, COXR⁸, CON(R⁸)₂, COR⁸ y XR⁸, o
- R³ y R⁴** significan en común un puente de alquilo de 2 a 5 miembros, que puede contener de 1 a 2 heteroátomos,
- R⁵** significa hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, arilo, heteroarilo y cicloalquilo C₃-C₆, eventualmente sustituidos, o
- R³ y R⁶ ó R⁴ y R⁶** significan en común un puente de alquilo C₃-C₄ saturado o insaturado, que puede contener de 1 a 2 heteroátomos,
- R⁶** significa arilo o heteroarilo, eventualmente sustituido,
- R⁷** significa hidrógeno o -CO-X-alquilo C₁-C₄, y
- los **X** en cada caso independientemente unos de otros, significan O ó S,
- los **R⁸** en cada caso independientemente unos de otros, significan hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄ y fenilo, eventualmente sustituidos, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Se prefieren los compuestos de la fórmula (I) en los que

X y R⁶ presentan los significados indicados, y

R¹ significa hidrógeno,

R² significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de uno de los grupos CHO, OH y CH₃,

5

R³, R⁴ iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, eventualmente sustituidos, o

R³ y R⁴ significan en común un puente de alquilo C₂-C₆,

10 R⁵ significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆ y cicloalquenilo C₃-C₆ eventualmente sustituidos, o

R³ y R⁵ ó R⁴ y R⁵ significan en común un puente de alquilo C₂-C₄ saturado o insaturado, que puede contener de 1 a 2 heteroátomos, y

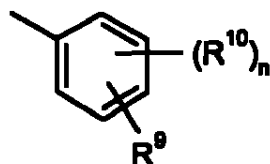
15 R⁷ significa hidrógeno,

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula (I), en los que

20 R¹-R⁵, R⁷, R⁸ y X presentan los significados indicados y

R⁶ significa un radical de la fórmula general



en el que

n significa 1, 2, 3 ó 4,

25 R⁹ significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -CONH-alquileo C₁-C₁₀, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, eventualmente sustituidos, o

significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de -O-alquil C₁-C₆-Q¹,

30 -CONR⁸-alquil C₁-C₁₀-Q¹, -CONR⁸-alquenil C₂-C₁₀-Q¹, -CONR⁸-Q², halógeno, OH, -SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -COR⁸, -COOR⁸, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, -CONR⁸O-alquil C₁-C₁₀-Q¹ y -CONR⁸OQ²,

Q^1 significa hidrógeno, $-NHCOR^8$, o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de uno de los grupos $-NH$ -arilo, $-NH$ -heteroarilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_6 y heterocicloalquilo, eventualmente sustituidos,

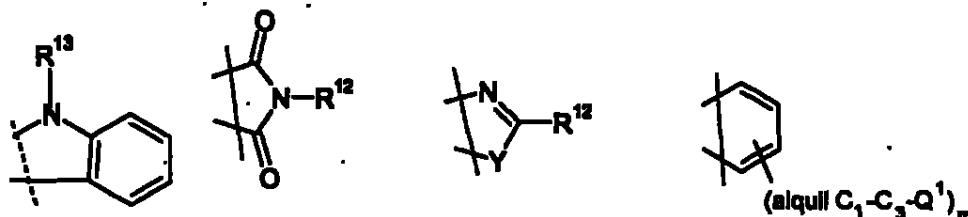
Q^2 significa hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de uno de los grupos arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 y alquil C_1-C_4 -cicloalquilo C_3-C_6 , eventualmente sustituidos,

los R^{10} iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 , $-O$ -alquilo C_1-C_6 , $-O$ -alquenilo C_2-C_6 , $-O$ -alquinilo C_2-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 , eventualmente sustituidos, o

un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, $-CONH_2$, $-COOR^8$, $-OCON(R^8)_2$, $-N(R^8)_2$, $-NHCOR^8$, $-NHCON(R^8)_2$, $-NO_2$ y halógeno,

o

radicales R^8 y R^{10} contiguos significan en común un puente de la fórmula general



15

Y significa O , S ó NR^{11} ,

m significa 0 , 1 ó 2 ,

R^{11} significa hidrógeno o alquilo C_1-C_2 , y

R^{12} significa hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, alquil C_1-C_3 -fenilo, alquil C_1-C_3 -piridilo, alquil C_1-C_3 -pirazinilo, alquil C_1-C_3 -pirimidinilo y alquil C_1-C_3 -piridazinilo,

R^{13} significa alquilo C_1-C_6

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

En particular, son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en los que R^3-R^8 , R^9 y X presentan los significados indicados y

R^1 significa hidrógeno,

R^2 significa CH_3 , y

R^7 significa hidrógeno,

30

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Un objeto adicional del invento lo constituyen compuestos de la fórmula (I), en los que X y R¹-R⁷ presentan los significados indicados, para su utilización como medicamentos.

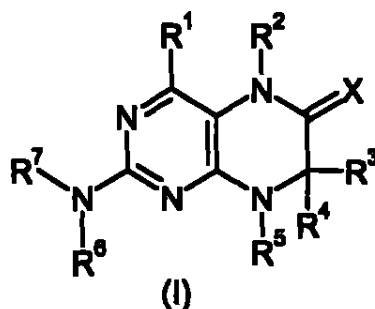
Conforme al invento tienen una importancia especial los compuestos de la fórmula (I), en los que X y R¹-R⁷ presentan los significados indicados, para su utilización como medicamentos con un efecto antiproliferativo.

Un objeto adicional del invento lo constituye la utilización de un compuesto de la fórmula (I), en el que X y R¹-R⁷ presentan los significados indicados, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención del cáncer, de infecciones, así como de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

Un objeto adicional del invento lo constituye un método para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, de infecciones, así como de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, caracterizado porque a un paciente se le administra una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), en el que X y R¹-R⁷ presentan los significados indicados.

Un objeto adicional del invento lo constituyen formulaciones farmacéuticas, que como sustancia activa contienen uno o varios compuestos de la fórmula general (I), en los que X y R¹-R⁷ presentan los significados indicados, o sus sales fisiológicamente compatibles, eventualmente en combinación con sustancias auxiliares y/o de vehículo usuales.

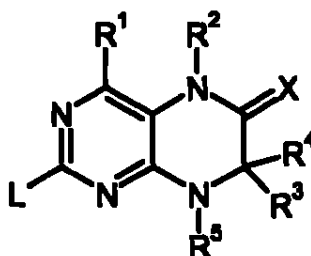
Un objeto adicional del invento lo constituye un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I),



en el que

R¹-R⁷ y X presentan los significados precedentemente mencionados, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (II)

- 6 -

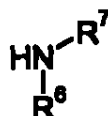


(II)

en el que

R^1 - R^5 y X presentan los significados precedentemente mencionados y L es un grupo lábil,

- 5 se hace reaccionar con un compuesto eventualmente sustituido de la fórmula general (III)

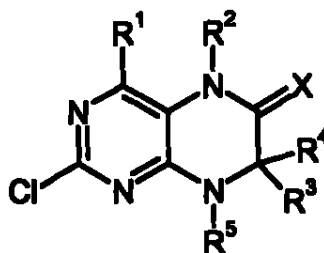


(III)

en la que

R^6 y R^7 presentan los significados precedentemente mencionados.

- 10 Un objeto adicional del invento lo constituye un compuesto de la fórmula (II),



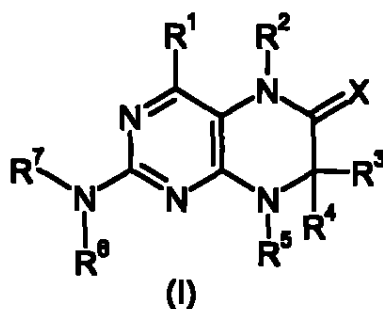
(II)

en el que

R^1 - R^5 y X presentan los significados precedentemente mencionados. Los compuestos de la fórmula (II) constituyen importantes productos intermedios para la preparación de los compuestos conformes al invento de la fórmula (I).

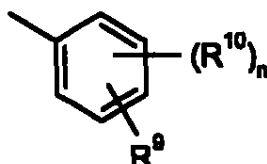
- 15 Un objeto adicional del invento lo constituye un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I),

- 7 -



en el que

R^6 significa un radical de la fórmula general,



5

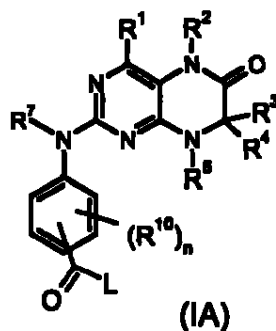
R^6 significa un radical -CONH-alcileno C_1-C_{10} eventualmente sustituido o

un radical seleccionado entre el conjunto que consta de -CONR⁸-alquil $C_1-C_{10}-Q^1$,

-CONR⁸-alqueni $C_2-C_{10}-Q^1$, -CONR⁸-Q² y -COOR⁸, y

R^1-R^5 , R^7 , R^{10} , n y X presentan los significados precedentemente mencionados,

10 caracterizado porque un compuesto de la fórmula (IA)



en el que

R^1 hasta R^5 , R^7 y R^{10} presentan los significados precedentemente mencionados y

15 L significa un grupo lábil,

se hace reaccionar con una amina primaria o secundaria para formar la correspondiente amida, o con un alcohol para formar el correspondiente éster.

En calidad de grupos alquilo así como de grupos alquilo, que son parte constituyente de otros radicales, se mencionan grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 1 a 10 átomos de carbono, de modo preferido 1-6, de modo especialmente preferido 1-4 átomos de carbono,

20

por ejemplo se mencionan: metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo. Siempre y cuando que no se mencione otra cosa distinta, por las denominaciones propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo precedentemente mencionadas se abarcan todas las formas isómeras posibles. Por ejemplo, la denominación propilo abarca los dos radicales isómeros n-propilo e iso-propilo, la denominación butilo abarca n-butilo, iso-butilo, sec.-butilo y terc.-butilo, la denominación pentilo abarca iso-pentilo, neopentilo, etc.

En los grupos alquilo precedentemente mencionados, eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por otros radicales. Por ejemplo, estos grupos alquilo pueden estar sustituidos con los átomos de halógeno flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren los sustituyentes fluoro y cloro. Es especialmente preferido el sustituyente cloro. Eventualmente también pueden estar reemplazados todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo.

Asimismo, en los grupos alquilo precedentemente mencionados, siempre y cuando que no se describa otra cosa distinta, eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por ejemplo con un radical eventualmente sustituido, que se selecciona entre el conjunto que consta de CN, OCOCH_3 , arilo, de modo preferido fenilo, heteroarilo, de modo preferido tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, heterocicloalquilo saturado o insaturado, de modo preferido pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o tetrahidro-oxazinilo, un radical amino, de modo preferido metil-amino, bencil-amino, fenil-amino o heteroaril-amino, sistemas anulares bicíclicos saturados o insaturados, de modo preferido bencimidazolilo y cicloalquilo, de modo preferido ciclohexilo o ciclopropilo.

Como puentes de alquilo, siempre y cuando que no se indique otra cosa distinta, se señalan grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 2 a 5 átomos de carbono, por ejemplo puentes de propileno, isopropileno, n-butileno, iso-butileno, sec.-butileno y terc.-butileno. Se prefieren especialmente los puentes de propileno y butileno. En los mencionados puentes de alquilo eventualmente de 1 a 2 átomos de C pueden estar reemplazados por uno o varios heteroátomos, seleccionados entre el conjunto formado por oxígeno, nitrógeno o azufre.

Como grupos alquenilo (también si son parte constituyente de otros radicales) se señalan grupos alquileo ramificados y sin ramificar con 2 a 10 átomos de carbono, de modo preferido 2 - 6 átomos de carbono, de modo especialmente preferido 2 - 3 átomos de carbono, siempre y cuando que éstos tengan por lo menos un doble enlace. Por ejemplo se mencionan: etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, etc. Siempre y

cuando que no se mencione otra cosa distinta, por las denominaciones propenilo, butenilo, etc., precedentemente mencionadas se abarcan todas las posibles formas isómeras. Por ejemplo, la denominación de butileno abarca n-butenilo, 1-metil-propenilo, 2-metil-propenilo, 1,1-dimetil-etenilo, 1,2-dimetil-etenilo, etc.

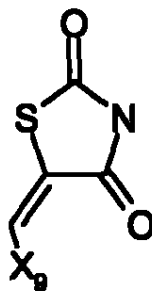
- 5 En los grupos alquenilo precedentemente mencionados, siempre y cuando que no se describa otra cosa distinta, eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por otros radicales. Por ejemplo, estos grupos alquilo pueden estar sustituidos con los átomos de halógeno flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren los sustituyentes fluoro y cloro. Es especialmente preferido el sustituyente cloro.
- 10 Pueden estar reemplazados eventualmente también todos los átomos de hidrógeno del grupo alquenilo.

- Como grupos alquinilo (también si son parte constituyente de otros radicales) se designan grupos alquinilo ramificados y sin ramificar con 2 a 10 átomos de carbono, siempre y cuando que tengan por lo menos un enlace triple, por ejemplo etinilo, propargilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, etc., de modo preferido etinilo o propinilo.
- 15 En los grupos alquinilo precedentemente mencionados, siempre y cuando que no se describa otra cosa distinta, eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por otros radicales. Por ejemplo, estos grupos alquilo pueden estar sustituidos con los átomos de halógeno flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren los sustituyentes fluoro y cloro. Es especialmente preferido el sustituyente cloro.

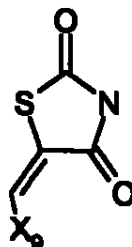
- 20 Pueden estar reemplazados eventualmente también todos los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo.

- El concepto de aro representa un sistema anular aromático con 6 a 14 átomos de carbono, de modo preferido 6 ó 10 átomos de carbono, de modo preferido fenilo, que, siempre y cuando que no se describa otra cosa distinta, puede llevar por ejemplo uno o varios de los sustituyentes seguidamente mencionados: OH, NO₂, CN, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, halógeno, por ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo, de modo preferido fluoro o cloro, alquilo C₁-C₁₀, de modo preferido alquilo C₁-C₆, de modo preferido alquilo C₁-C₃, de modo especialmente preferido metilo o etilo, -O-alquilo C₁-C₃, de modo preferido -O-metilo ó -O-etilo, -N-metil-tetrahidro-oxazinilo, -COOH, -COO-alquilo C₁-C₄, de modo preferido -COOCH₂CH₃, -COO-C(CH₃)₃ ó -COOCH₃, -CONH₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₀, pudiendo este alquilo estar sustituido eventualmente de modo adicional, -CONH-cicloalquilo C₃-C₆ eventualmente sustituido, de modo preferido -CONH-ciclopentilo eventualmente sustituido, -CONH-heterocicloalquilo eventualmente sustituido, de modo preferido piperidinilo, pirrolidinilo
- 30
- 35

o piperazinilo, -CONH-heteroarilo eventualmente sustituido, de modo preferido
-CONH-piridilo eventualmente sustituido, -CONH-arilo eventualmente sustituido, de
modo preferido -CONH-fenilo eventualmente sustituido, -CONMe-alkulo C₁-C₃,
pudiendo este alquilo estar eventualmente sustituido de modo adicional, de modo
5 preferido -CONMeCH₂-piridilo, bencimidazol o un radical de la fórmula



Como anillos de heteroarilo mono- o bi-cíclicos de 5-10 miembros, en los que
hasta tres átomos de C pueden estar reemplazados por uno o varios heteroátomos
seleccionados entre el conjunto formado por oxígeno, nitrógeno o azufre, se
10 mencionan por ejemplo furano, tiofeno, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol,
piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, oxazol, isoxazol, tiazol, tiadiazol,
oxadiazol, pudiendo cada uno de los heterociclos precedentemente mencionados estar
eventualmente condensado además con un anillo de benceno, de modo preferido
bencimidazol, y pudiendo estos heterociclos, siempre y cuando que no se describa
15 otra cosa distinta, llevar por ejemplo uno o varios de los sustituyentes seguidamente
mencionados: OH, NO₂, CN, -CHF₂, -OCF₃, -NH₂, halógeno, de modo preferido
fluoro o cloro, alquilo C₁-C₁₀, de modo más preferido alquilo C₁-C₃, de modo aún más
preferido alquilo C₁-C₃, de modo especialmente preferido metilo o etilo, -O-alquilo
C₁-C₃, de modo preferido -O-metilo ó -O-etilo, -metil-N-tetrahidro-oxazirilo, -COOH,
20 -COO-alkulo C₁-C₄, de modo preferido -COO-C(CH₃)₃ ó -COOCH₃, -CONH₂, fenilo
eventualmente sustituido, heteroarilo eventualmente sustituido, de modo preferido
piridilo o pirazinilo eventualmente sustituido,
-CONH-alkulo C₁-C₁₀, pudiendo este alquilo a su vez estar eventualmente sustituido,
-CONH-cicloalquilo C₃-C₆ eventualmente sustituido, de modo preferido
25 -CONH-ciclopentilo eventualmente sustituido, -CONH-heteroarilo eventualmente
sustituido, de modo preferido -CONH-piridilo eventualmente sustituido, -CONH-arilo
eventualmente sustituido, de modo preferido -CONH-fenilo eventualmente sustituido,
-CONMe-alkulo C₁-C₃, pudiendo este alquilo a su vez estar eventualmente sustituido,
de modo preferido -CONMeCH₂-piridilo, bencimidazol o un radical de la fórmula



Como radicales cicloalquilo se señalan radicales cicloalquilo saturados o insaturados con 3 - 8 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo, de modo preferido ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, pudiendo cada uno de los radicales cicloalquilo precedentemente mencionados llevar eventualmente de modo adicional uno o varios sustituyentes, de modo preferido =O, o estar condensado con un anillo de benceno.

"=O" significa un átomo de oxígeno unido a través de un doble enlace.

10 Como radicales heterocicloalquilo, siempre y cuando que no se describa otra cosa distinta en las definiciones, se mencionan heterociclos saturados o insaturados de 5, 6 ó 7 miembros, que como heteroátomos pueden contener nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo tetrahydrofurano, tetrahydrofuranona, γ -butirolactona, α -pirano, γ -pirano, dioxolano, tetrahidropirano, dioxano, dihidro-tiofeno, tiolano, ditiolano, 15 pirrolina, pirrolidina, pirazolina, piridazolina, imidazolina, imidazolidina, tetrazol, piperidina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, triazina, tetrazina, morfolina, tiomorfolina, diazepano, oxazina, tetrahydro-oxazinilo, isotiazol, pirazolidina, de modo preferido pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o tetrahydro-oxazinilo, pudiendo el heterociclo estar eventualmente sustituido.

20 Como halógeno se señalan en términos generales fluoro, cloro, bromo o yodo.

Como grupo lábil L se señala, de igual o diferente modo, un grupo lábil tal como por ejemplo cloro, bromo, yodo, metano-sulfonilo, trifluorometano-sulfonilo o p-tolueno-sulfonilo, de modo preferido cloro.

25 Los compuestos conformes al invento se pueden presentar en forma de los isómeros ópticos individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales, diastereoisómeros o racematos, en forma de los tautómeros, así como en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos - tales como por ejemplo sales por adición de ácidos con hidrácidos halogenados, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, o ácidos orgánicos tales como por ejemplo ácido oxálico, fumárico, diglicólico o 30 metano-sulfónico.

El sustituyente R^1 puede significar un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, NH_2 , XH , de modo preferido OH , halógeno, de modo preferido fluoro o cloro y un grupo alquilo C_1-C_3 sustituido, de modo preferido metilo o etilo, eventualmente sustituido con uno o varios, de modo preferido uno, dos o tres átomos de halógeno, de modo preferido fluoro o cloro. En particular de modo preferido el sustituyente R^1 significa hidrógeno.

El sustituyente R^2 puede significar un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, CHO , XH , de modo preferido OH , $-X$ -alquilo C_1-C_2 , de modo preferido $-O-CH_3$ ó $-O-CH_2CH_3$, y un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente sustituido, constando el grupo alquilo de modo preferido de 1 a 2 átomos de carbono, de modo preferido en particular de un átomo de carbono y pudiendo estar eventualmente sustituido, de modo preferido con átomos de halógeno, de modo preferido en particular con átomos de flúor. De modo más preferido en particular el sustituyente R^2 significa metilo.

Los sustituyentes R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y significar un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_{10} eventualmente sustituido, de modo preferido alquilo C_1-C_6 , de modo más preferido alquilo C_1-C_4 , de modo especialmente preferido metilo, etilo o propilo, de modo preferido en particular metilo o etilo, alquenilo C_2-C_{10} , de modo preferido etenilo o propenilo, de modo más preferido etenilo, alquinilo C_2-C_{10} , de modo preferido etinilo o propinilo, arilo, de modo preferido fenilo eventualmente sustituido, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_6 , de modo preferido ciclopropilo y ciclobutilo, heterocicloalquilo C_3-C_6 , $-X$ -arilo, $-X$ -heteroarilo, $-X$ -cicloalquilo, $-X$ -heterocicloalquilo, $-NR^5$ -arilo, $-NR^5$ -heteroarilo, $-NR^5$ -cicloalquilo y $-NR^5$ -heterocicloalquilo, o

un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, halógeno, $COXR^5$, $CON(R^5)_2$, COR^5 y XR^5 , de modo preferido hidrógeno.

Los radicales R^3 y R^4 pueden significar en común un puente de alquilo de 2 a 5 miembros, de modo preferido un puente de etileno, propileno o butileno, pudiendo el puente de propileno o butileno contener de 1 a 2 heteroátomos, de modo preferido oxígeno, nitrógeno o azufre, de modo especialmente preferido un puente de etileno. De modo preferido en particular, el sustituyente R^3 significa metilo o etilo. El sustituyente R^4 significa de modo preferido en particular hidrógeno o metilo. Son especialmente preferidos los compuestos en los que R^3 y R^4 significan metilo. Todos los radicales mencionados en los significados que se dan para R^3 y R^4 pueden estar eventualmente sustituidos.

144

- El radical R^5 puede significar hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_{10} eventualmente sustituido, de modo preferido alquilo C_1-C_6 -arilo o alquilo C_1-C_6 -heteroarilo, de modo preferido alquilo C_1-C_6 , de modo especialmente preferido alquilo C_1-C_6 , de modo preferido en particular propilo, butilo, pentilo, hexilo, $-CH_2$ -hexilo, $-(CH_2)_{1-2}$ -propenilo o $(CH_2)_4-OCOCH_3$,
5 alquenilo C_2-C_{10} , de modo preferido propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo, de modo más preferido propenilo o hexenilo, alquinilo C_2-C_{10} , de modo preferido propinilo, butinilo o pentinilo, de modo más preferido propinilo,
10 arilo, de modo preferido fenilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_6 , de modo preferido ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo y cicloalquenilo C_3-C_6 , de modo preferido ciclohexenilo o ciclopentenilo, o los sustituyentes R^3 y R^5 ó R^4 y R^5 forman en común un puente de alquilo C_3-C_4 saturado o insaturado, que puede contener de 1 a 2 heteroátomos, de modo preferido
15 oxígeno, azufre o nitrógeno.

Todos los radicales mencionados en el significado dado para R^5 pueden estar eventualmente sustituidos.

El sustituyente R^6 puede significar arilo, o heteroarilo, eventualmente sustituido, de modo preferido arilo, de modo más preferido fenilo.

- 20 De modo preferido en particular, el sustituyente R^6 significa un radical fenilo, que puede estar sustituido con uno de los radicales R^8 y R^{10} seguidamente descritos, pudiendo el anillo de fenilo llevar uno de los radicales R^8 , de modo preferido en posición para, y uno, dos, tres o cuatro, de modo preferido uno o dos, de los radicales R^{10} , de modo preferido en posición orto o meta.

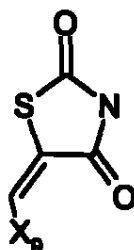
- 25 El sustituyente R^7 puede significar hidrógeno o $-CO-X$ -alquilo C_1-C_4 , de modo preferido hidrógeno.

Los X significan en cada caso independientemente uno de otro O ó S, de modo preferido O.

- Los radicales R^8 mencionados en las definiciones de los sustituyentes R^3 y R^4
30 significan en cada caso, independientemente unos de otros, hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 y fenilo, eventualmente sustituidos, de modo preferido hidrógeno o alquilo C_1-C_2 .

El sustituyente R^8 puede significar un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_6 eventualmente sustituido, de modo preferido alquilo C_1-C_4 , de modo más preferido metilo, etilo o propilo, de modo especialmente preferido metilo, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , -CONH-alquileo C_1-C_{10} , de modo preferido
5 -CONH-alquileo C_1-C_3 , de modo más preferido -CONH-alquileo C_1-C_2 , -O-arilo, de modo preferido -O-arilo C_6-C_{10} , de modo especialmente preferido -O-fenilo, -O-heteroarilo, -O-cicloalquilo, de modo preferido -O-cicloalquilo C_3-C_6 , de modo especialmente preferido -O-ciclopropilo, -O-heterocicloalquilo, arilo, de modo preferido arilo C_6-C_{10} , de modo preferido fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, de modo
10 preferido cicloalquilo C_3-C_6 , de modo especialmente preferido ciclopropilo, y heterocicloalquilo, o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de -O-alquil $C_1-C_6-Q^1$, -CONR⁸-alquil $C_1-C_{10}-Q^1$, -CONR⁸-alquenil $C_1-C_{10}-Q^1$, -CONR⁸-Q², halógeno, por ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo, OH, -SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -COR⁸, -COOR⁸, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, -CONR⁸-O-alquil $C_1-C_{10}-Q^1$ y
15 -CONR⁸OQ²,
teniendo Q¹ y Q² los significados precedentemente mencionados.

De modo preferido R⁸ significa uno de los siguientes radicales
-CONH-alquilo C_1-C_{10} , de modo preferido -CONH-alquilo C_1-C_3 , de modo especialmente preferido -CONH-alquilo C_1-C_2 , pudiendo este alquilo estar a su vez
20 eventualmente sustituido con CN, arilo eventualmente sustituido, de modo preferido fenilo eventualmente sustituido, heteroarilo, de modo preferido tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo o piraznilo, heterocicloalquilo saturado o insaturado, de modo preferido pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o tetrahidro-oxazinilo, un radical amino, de modo preferido metil-amino, bencil-amino, fenil-amino o
25 heteroaril-amino, sistemas anulares bicíclicos saturados o insaturados, de modo preferido bencilimidazolilo y cicloalquilo, de modo preferido ciclohexilo. Además, R⁸ significa de modo preferido -CONH-heteroarilo, de modo más preferido -CONH-piridilo, -CONH-cicloalquilo C_3-C_{10} , de modo preferido -CONH-ciclopropilo, -CONH-ciclobutilo o
30 -CONH-ciclopentilo, en particular de modo preferido
-CONH-ciclopropilo; -CONH-heterocicloalquilo C_3-C_{10} , -CONH-arilo C_6-C_{10} , de modo preferido -CONH-fenilo, -COO-alquilo C_1-C_3 , de modo especialmente preferido COOCH₃, COOH, halógeno, de modo preferido F o cloro, OH o un radical de la fórmula

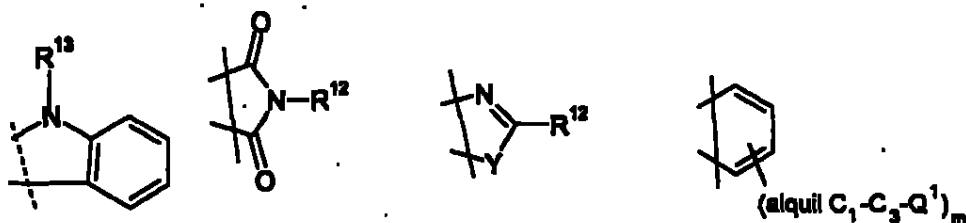


Todos los radicales reseñados en la definición de R^9 pueden estar eventualmente sustituidos, de modo preferido con uno o varios de los radicales que se seleccionan entre el conjunto que consta de OH, OCH₃, Cl, F, CH₃, COOH, CONHCH₂Ph y CONHCH₂-pirazini-CH₃.

Los sustituyentes R^{10} pueden ser en cada caso iguales o diferentes y significan un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C₁-C₆ eventualmente sustituido, de modo preferido alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₆, de modo preferido alquenilo C₂-C₃ y alquinilo C₂-C₆, de modo preferido alquinilo C₂-C₃, -O-alquilo C₁-C₆, de modo preferido -O-alquilo C₁-C₃, -O-alquenilo C₂-C₆, -O-alquinilo C₂-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆, eventualmente sustituidos, o un radical que se selecciona entre el conjunto que consta de hidrógeno, -CONH₂, -COOR⁸, -OCON(R⁸)₂, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, -NHCON(R⁸)₂, -NO₂ y halógeno, por ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo.

De modo preferido, el sustituyente R^{10} significa hidrógeno, metilo, metoxi, fluoro o cloro, de modo especialmente preferido hidrógeno o metoxi, en particular de modo preferido metoxi.

Radicales R^9 y R^{10} contiguos pueden significar en común un puente de la fórmula general



significando

Y O, S ó NR¹¹, de modo preferido NR¹¹,

m 0, 1 ó 2, de modo preferido 1,

R^{11} hidrógeno o alquilo C₁-C₂, de modo preferido hidrógeno o metilo, de modo especialmente preferido hidrógeno,

R^{12} hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de fenilo,

piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, alquil C₁-C₃-fenilo, alquil C₁-C₃-piridilo, alquil C₁-C₃-pirazinilo, alquil C₁-C₃-pirimidinilo y alquil C₁-C₃-piridazinilo, eventualmente sustituidos, de modo preferido fenilo, piridilo y pirazinilo y R¹³ alquilo C₁-C₆, de modo preferido metilo o etilo.

- 5 La preparación de los compuestos conformes al invento se puede efectuar de acuerdo con los procedimientos de síntesis A y B descritos seguidamente, teniendo los sustituyentes de las fórmulas generales (A1) hasta (A6) los significados que se han mencionado con anterioridad. Estos procedimientos han de entenderse como una explicación del invento sin lmitar al mismo a su objeto.

10

Procedimiento A

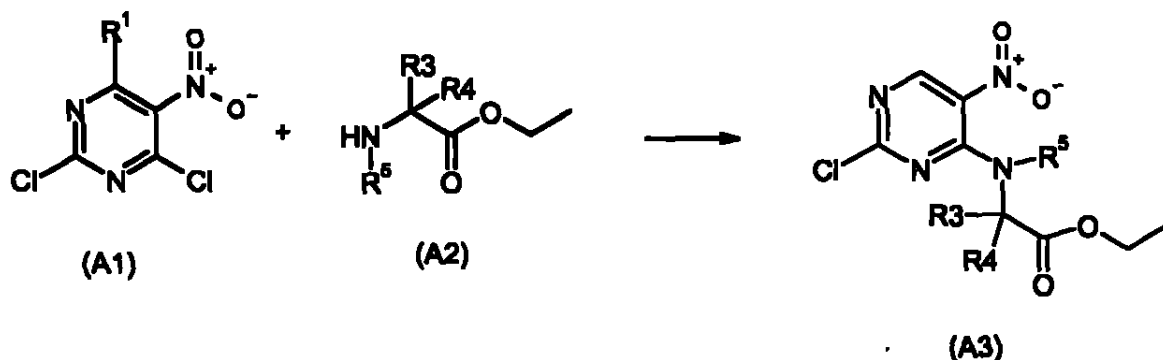
Etapas 1A

- Un compuesto de la fórmula (A1) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (A2) para formar un compuesto de la fórmula (A3) (Esquema 1A). Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con los documentos WO 0043369 ó WO 0043372. El compuesto (A1) es obtenible comercialmente, por ejemplo de la entidad City Chemical LLC, 139, Allings Crossing Road, West Haven, CT, 06516, EE.UU.. El compuesto (A2) se puede preparar de acuerdo con prescripciones conocidas por la bibliografía:

- 20 (a) F. Effenberger, U. Burkhart, J. Willfahrt, *Liebigs Ann. Chem.* 1986, 314-333;
b) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 6373-6374;
c) R. K. Olsen, *J. Org. Chem.* 1970, 35, 1912-1915;
d) F.E. Dutton, B.H. Byung *Tetrahedron Lett.* 1998, 30, 5313-5316;
e) J. M. Ranajuhí, M. M. Joulle *Synth. Commun.* 1996, 26, 1379-1384).

25

Esquema 1A



En la Etapa 1A, 1 equivalente del compuesto (A1) y de 1 a 1,5 equivalentes, de

18

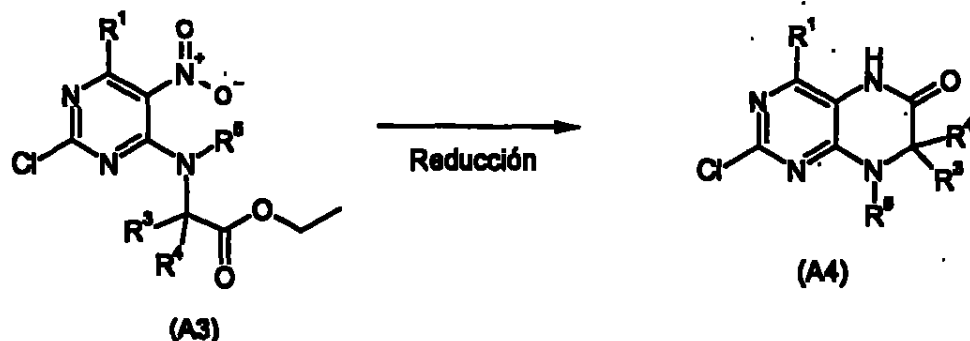
modo preferido 1,1 equivalentes de una base, de modo preferido carbonato de potasio, hidrógeno-carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidrógeno-carbonato de sodio, carbonato de calcio, de modo especialmente preferido carbonato de potasio, se agitan en un agente diluyente inerte, por ejemplo acetona, acetona acuosa, tetrahidrofurano, dietil-éter o dioxano, de modo preferido acetona o dietil-éter, de modo especialmente preferido acetona.

A una temperatura de 0 a 15°C, de modo preferido de 5 a 10°C, se añade gota a gota 1 equivalente de un aminoácido de la fórmula (A2) disuelto en un disolvente orgánico, por ejemplo acetona, tetrahidrofurano, dietil-éter o dioxano, de modo preferido acetona. La mezcla de reacción se calienta mediano agitación a una temperatura de 18°C a 30°C, de modo preferido a alrededor de 22°C, y a continuación se sigue agitando durante 10 a 24 horas adicionales, de modo preferido alrededor de 12 horas. Después de ello el agente diluyente se separa por destilación, el residuo se reúne con agua y la mezcla se extrae con dos a tres veces más de un disolvente orgánico, por ejemplo dietil-éter o acetato de etilo, de modo preferido acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan y el disolvente se separa por destilación. El residuo (compuesto A3) se puede emplear en la Etapa 2 sin purificación previa.

Etapa 2A

El Compuesto (A3) obtenido en la Etapa 1A se reduce en el grupo nitro y se cicliza para dar el compuesto de la fórmula (A4) (Esquema 2A).

Esquema 2^a



25

En la Etapa 2A 1 equivalente del compuesto de nitro (A3) se disuelve en un ácido, de modo preferido ácido acético glacial, ácido fórmico o ácido clorhídrico, de modo preferido ácido acético glacial, y se calienta a 50 hasta 70°C, de modo preferido

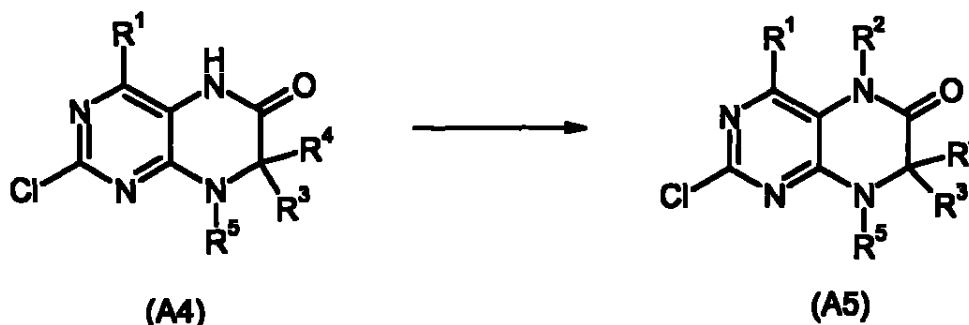
149

a alrededor de 60°C. A continuación se añade un agente de reducción, por ejemplo zinc, estaño o hierro, de modo preferido polvo de hierro, hasta la terminación de la reacción exotérmica y se agita durante 0,2 a 2 horas, de modo preferido durante 0,5 horas, a 100 hasta 125°C, de modo preferido a alrededor de 117°C. Después de haber enfriado a la temperatura ambiente, la sal de hierro se separa por filtración y el disolvente se separa por destilación. El residuo se recoge en disolvente o en una mezcla de disolventes, por ejemplo acetato de etilo o una mezcla de diclorometano y metanol 9/1 y en una solución semisaturada de NaCl, y se filtra por ejemplo a través de tierra de infusorios (Kieselgur). La fase orgánica se seca y se concentra. El residuo (compuesto (A4)) se puede purificar por cromatografía o mediante cristalización o se puede emplear como producto bruto en la Etapa 3A de la síntesis.

Etapa 3A

El Compuesto (A4) obtenido en la Etapa 2A se puede hacer reaccionar mediante sustitución electrófila de acuerdo con el Esquema 3A para formar el compuesto de la fórmula (A5)

Esquema 3 A



20

En la Etapa 3A, 1 equivalente de la amida de la fórmula (A4) se disuelve en un disolvente orgánico, por ejemplo dimetil-formamida o dimetil-acetamida, de modo preferido dimetil-acetamida y se enfría a aproximadamente -5 hasta 5°C, de modo preferido a 0°C.

25

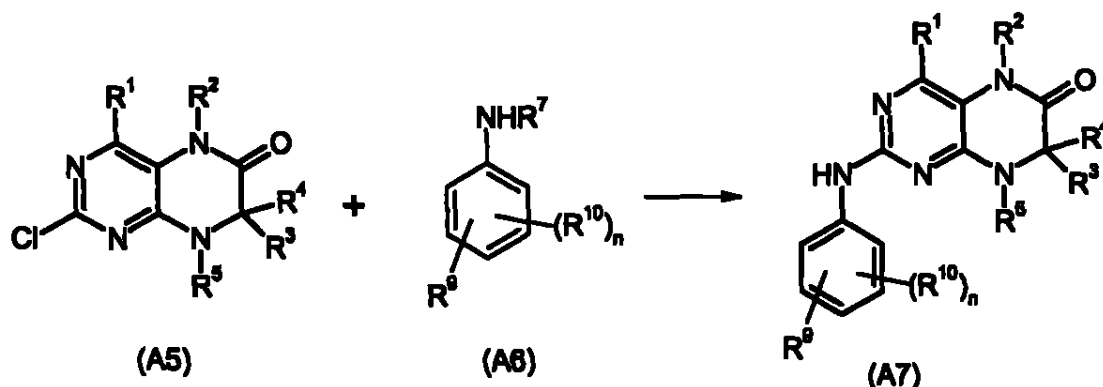
A continuación se añaden de 0,9 a 1,3 equivalentes de hidruro de sodio y de 0,9 a 1,3 equivalentes de un halogenuro de alquilo, por ejemplo yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agita durante 0,1 - 3 horas, de modo preferido durante aproximadamente 1 hora, a aproximadamente 0 hasta 10°C, de modo preferido a

aproximadamente 5°C, y eventualmente se puede dejar reposar durante otras 12 horas a este intervalo de temperaturas. La mezcla de reacción se concentra y se extrae con agua y con un disolvente orgánico, de modo preferido diclorometano o acetato de etilo. Las fases orgánicas se concentran. El residuo (compuesto (A5)) se puede purificar por cromatografía, de modo preferido a través de gel de sílice.

Etapas 4A

La aminación del compuesto (A5) obtenido en la Etapa 3A para dar el compuesto de la fórmula (A7) (Esquema 4A) se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos conocidos por la bibliografía de las variantes 4.1 A (a) M.P.V. Boarland, J.F.W. McOmle *J. Chem. Soc.* 1951, 1218-1221; b) F.H.S. Curd, F.C. Rose *J. Chem. Soc.* 1948, 343-348; 4.2 A (a) Banks *J. Am. Chem. Soc.* 1944, 66, 131 b) Ghosh y Dolly *J. Indian Chem. Soc.* 1981, 58, 512-513.

Esquema 4A



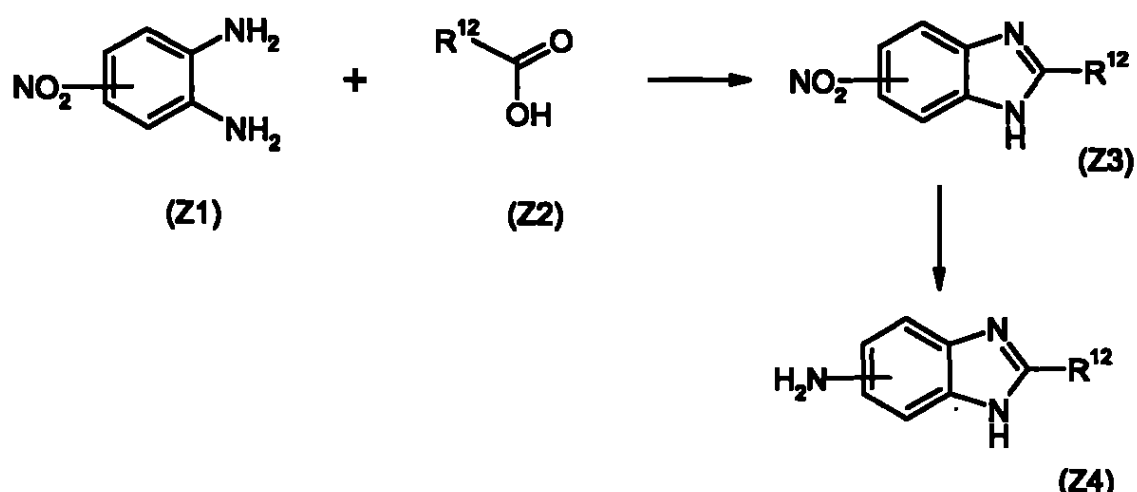
Por ejemplo, en la variante 4.1 A, 1 equivalente del compuesto (A5) y de 1 a 3 equivalentes, de modo preferido alrededor de 2 equivalentes del compuesto (A6) se calientan a 100 hasta 220°C, de modo preferido a aproximadamente 160°C, sin ningún disolvente o en un disolvente orgánico tal como por ejemplo sulfolano, dimetilformamida, dimetil-acetamida, tolueno, N-metil-pirrolidona, dimetil-sulfóxido o dioxano, de modo preferido sulfolano, en el transcurso de 0,1 a 4 horas, de modo preferido 1 hora. Después de haber enfriado, por adición de disolventes orgánicos o mezclas de tales disolventes, por ejemplo una mezcla de dietil-éter y metanol, acetato de etilo, cloruro de metileno o dietil-éter, de modo preferido una mezcla de dietil-éter y metanol 9/1, el producto (A7) se cristaliza o se purifica por cromatografía.

Por ejemplo, en la variante 4.2 A, 1 equivalente del compuesto (A5) y de 1 a 3

equivalentes del compuesto (A6) se agitan con un ácido, por ejemplo con 1-10 equivalentes de ácido clorhídrico al 10-38 % y/o con un alcohol, por ejemplo etanol, propanol, butanol, de modo preferido etanol, a reflujo durante 1 a 48 horas, de modo preferido alrededor de 5 horas.

5 El producto (A7) precipitado se separa por filtración y eventualmente se lava con agua, se seca y se cristaliza a partir de un apropiado disolvente orgánico.

En el caso de que R^8 tenga el significado de un bencimidazol eventualmente sustituido, la preparación de los compuestos (A6) se puede efectuar de acuerdo con métodos conocidos por la bibliografía, por ejemplo de modo correspondiente al
10 siguiente esquema:



Por consiguiente, se agitan por ejemplo 33 mmol del compuesto (Z1), 49 mmol
15 del compuesto (Z2) y 49 mmol de 1-etoxicarbonil-2-etoxi-dihidro-quinolina (EEDQ) en 50 ml de un disolvente orgánico, de modo preferido dimetil-formamida, a aproximadamente 100 hasta 130°C, de modo preferido a aproximadamente 115°C, durante 1 a 4 horas, de modo preferido durante aproximadamente 3 horas. A continuación, la solución de reacción enfriada se vierte en 50 hasta 400 ml, de modo
20 preferido aproximadamente 200 ml, de una mezcla de agua y acetato de etilo (relación de mezcla aproximadamente 1:1). Los cristales de (Z3) resultantes se filtran con succión y se lavan. A continuación se agitan 4,2 mmol del compuesto (Z3), junto con 12,5 mmol de cloruro de estaño(II) y 30 mmol de carbonato de potasio, en aproximadamente 50 ml de un agente diluyente orgánico, de modo preferido acetato
25 de etilo, a aproximadamente 22°C, durante 4 a 48 horas, de modo preferido durante aproximadamente 24 horas. Después de haber añadido 22 g de tierra de Infusorios se

extrae con un agente diluyente orgánico o con una mezcla de tales disolventes, de modo preferido con una mezcla de diclorometano y metanol (9:1), los extractos reunidos se concentran y el precipitado de (Z4) resultante o los cristales de (Z4) resultantes se aíslan.

5

Etapas 5A

En el caso de que R^6 posea el significado de $-\text{CONR}^6\text{-alquil } C_1\text{-}C_{10}\text{-Q}^1$, $-\text{CONH-alquileo } C_1\text{-}C_6$ ó $\text{CONR}^6\text{-Q}^2$, teniendo los sustituyentes los significados precedentemente mencionados, la preparación de los compuestos conformes al invento se puede efectuar de acuerdo con métodos conocidos por la bibliografía, por ejemplo de modo correspondiente al Esquema 5A.

10

El compuesto (A7') obtenido en la Etapa 4A se puede hacer reaccionar ya sea por saponificación y subsiguiente aminación para formar la amida de la fórmula general (A10) (Esquema (5A), variante 5.1A), o bien por saponificación, con subsiguiente transformación en el cloruro de ácido (A9) y posterior aminación (Esquema (5A), variante 5.2A).

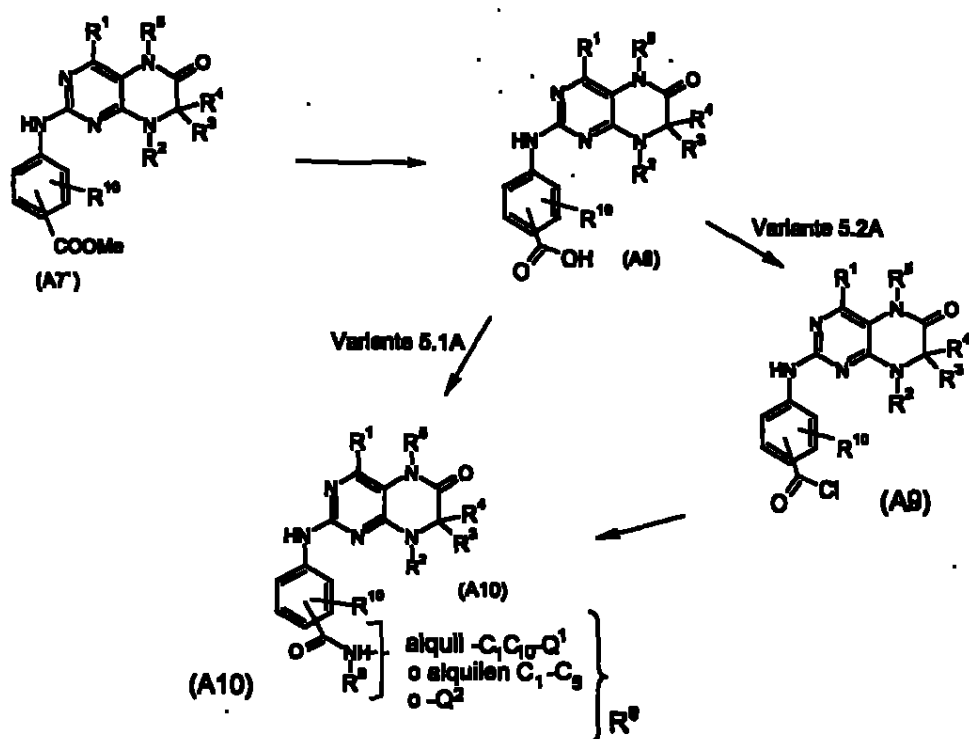
15

20

25

30

Esquema 5A



Variante 5.1 A:

5 En la variante 5.1 A se calientan por ejemplo 20 mmol del éster (A7') en aproximadamente 100 ml de una base, de modo preferido una solución 1 N de hidróxido de sodio o de hidróxido de litio, y en aproximadamente 500 ml de un alcohol, por ejemplo con etanol, dioxano o metanol, de modo preferido metanol, hasta la conversión química completa del éster. A continuación, el alcohol se separa por

10 destilación. El residuo se recoge en aproximadamente 200 ml de agua y se acidifica medlando enfriamiento con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, de modo preferido con ácido clorhídrico 2 N. El producto (A8) se separa por filtración y se seca.

Por ejemplo, se disuelven aproximadamente 0,5 mmol del compuesto (A8), junto con aproximadamente 0,5 mmol de O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametil-uronio

15 (TBTU) y aproximadamente 1,4 mmol de diisopropil-etil-amina (DIPEA) en aproximadamente 5 ml de un agente diluyente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano, dimetil-formamida, N-metil-pirrolidona, dimetil-acetamida, de modo preferido dimetil-formamida. Después de haber añadido aproximadamente 0,75 mmol de una amina que forma el sustituyente R⁹, la mezcla de reacción se agita durante 0,1 a 24 horas, de

20 modo preferido aproximadamente 12 horas a 20°C hasta 100°C. A través, por

ejemplo, de una cristalización o purificación por cromatografía se obtiene el producto de la fórmula (A10).

Variante 5.2 A:

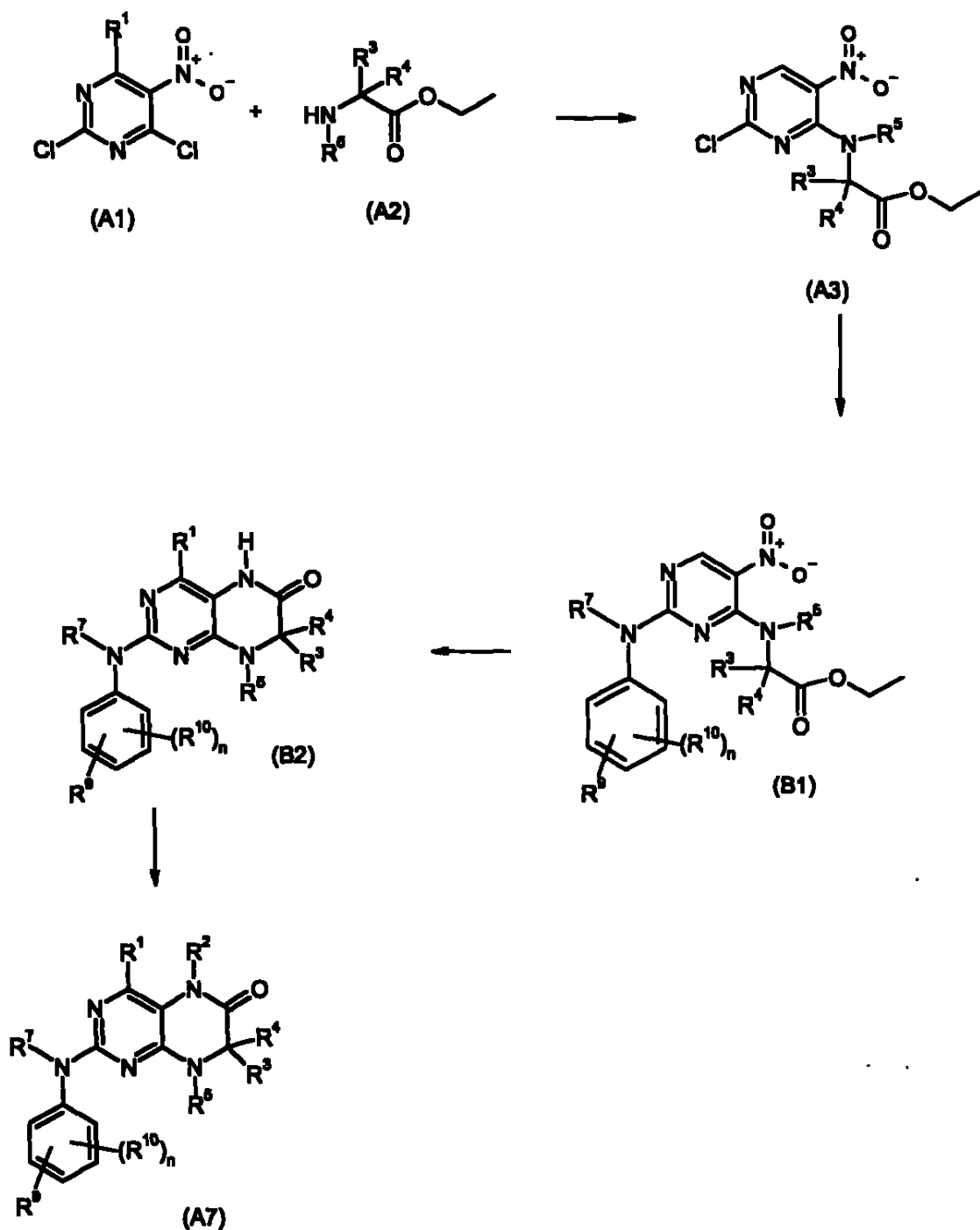
- 5 En la variante 5.2 A se agitan por ejemplo aproximadamente 1 mmol del ácido (A8) en aproximadamente 2,7 ml de cloruro de tionilo. La mezcla se calienta a 40°C hasta 80°C, de modo preferido a aproximadamente 50°C, y a temperatura constante se le añaden a la mezcla de reacción, mediando agitación, de 2 a 10 gotas, de modo preferido aproximadamente 3 gotas, de dimetil-formamida. A continuación, se agita a
- 10 90°C hasta el final de la reacción. El cloruro de tionilo en exceso se separa por destilación.

- Aproximadamente 1 mmol del cloruro de ácido (A9) resultante se disuelven en aproximadamente 30 ml de un agente diluyente orgánico, por ejemplo diclorometano. Después de la adición de una amina que forma el sustituyente Rⁿ se agita a
- 15 aproximadamente 22°C. El precipitado resultante se separa por filtración y se lava con agua. El residuo remanente se lava con un agente diluyente orgánico, por ejemplo metanol. Las aguas madres se purifican, por ejemplo por cromatografía, y se concentran. Queda remanente el producto (A10).

20 **Procedimiento B**

- Alternativamente a los procedimientos antes descritos, se pueden efectuar como se representa en el Esquema B, de acuerdo con métodos conocidos por la bibliografía a continuación de la Etapa 1A, en primer lugar una aminación del compuesto (A3) y una subsiguiente ciclización del producto (B1) para formar el
- 25 compuesto (B2). La sustitución ulterior del compuesto (B2) para formar el compuesto (A7) se puede efectuar por ejemplo análogamente a la Etapa 3A.

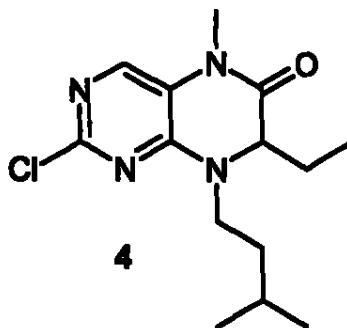
Esquema B



Los nuevos compuestos de la fórmula general (I) se pueden sintetizar por analogía a los siguientes Ejemplos de síntesis. Estos Ejemplos han de entenderse no obstante solamente como un modo de proceder ilustrativo para dar una explicación más amplia del invento, sin limitar al mismo a su objeto.

Ejemplo 63 y Ejemplo 109 :

Para la síntesis de los compuestos 63 y 109 se prepara en primer lugar un compuesto Intermedio 4



como seguidamente se describe.

- 5 38,9 ml (0,283 mol) del éster etílico de ácido 2-bromo-butírico y 36,4 g (0,283 mol) de carbonato de potasio se dispusieron previamente en 350 ml de acetato de etilo, y a continuación se añadieron gota a gota con rapidez 46,7 ml (0,402 mol) de Isoamil-
amina, disueltos en 70 ml de acetato de etilo. Se hirvió a reflujo durante 20 h. La sal
10 resultante se separó por filtración, el material filtrado se concentró por evaporación, se mezcló con 50 ml de tolueno y de nuevo se concentró por evaporación hasta sequedad.
Rendimiento: 54,3 g de un compuesto 1 (aceite de color rojo).
- 15 54,3 g del compuesto 1, disueltos en 400 ml de acetona, y 30,7 g (0,222 mol) de carbonato de potasio se enfriaron a 8°C mediando agitación, se mezclaron con 43,1 g (0,222 mol) de 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina en 250 ml de acetona y a continuación se agitaron a TA (temperatura ambiente) durante 24 h.
La suspensión resultante se concentró por evaporación, el residuo se extrajo con agua
20 y con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y con una solución de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró por evaporación hasta sequedad.
Rendimiento: 87,3 g de un compuesto 2 (aceite de color pardo).
- 25 44,1 g del compuesto 2 se disolvieron en 800 ml de ácido acético glacial, se calentaron a 65°C y se mezclaron en porciones con 36 g de polvo de hierro. Después de ello, se agitó a 70°C durante 3 h, el material precipitado se separó por filtración y el material filtrado se concentró por evaporación.
El residuo se extendió sobre gel de sílice en una mezcla de diclorometano y metanol 90:10, se concentró por evaporación y se purificó mediante cromatografía en columna

(agente eluyente: mezcla de acetato de etilo y ciclohexano 1:1).

El residuo se precipitó a partir de una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo.

Rendimiento: 16,1 g de un compuesto 3 (polvo de color beige).

- 5 16,1 g del compuesto 3 se disolvieron en 75 ml de dimetil-acetamida y se enfriaron a 5°C mediando agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se añadieron 2,51 g (0,063 mol) de NaH, en forma de una dispersión al 60 % en un aceite mineral, subiendo la temperatura transitoriamente a 16°C. Después de 30 min., se añadieron 3,94 ml (0,063 mol) de yoduro de metilo, disueltos en 75 ml de dimetil-acetamida, y se agitaron a 22°C durante 24 h.

El disolvente se concentró por evaporación, se mezcló con 200 ml de agua y el precipitado resultante se filtró con succión, y a continuación se extrajo por agitación con éter de petróleo.

Rendimiento: 15,1 g de un compuesto 4 (polvo de color amarillo).

- 15 ¹H-NMR (250 MHz): = 7,80 (1H, s), 4,35 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 3H), 0,90 (m, 6H), 0,70 (t, 3H)

Síntesis del Ejemplo 63

- 20 2,5 g del compuesto 4, 1,43 g de ácido 4-amino-3-metoxi-benzoico, 1,25 ml de ácido clorhídrico concentrado, 150 ml de agua destilada y 37,5 ml de etanol se hirvieron a reflujo durante 10 h. El material precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se extrajo por agitación con metanol. A continuación, el material precipitado se recrystalizó con éter de petróleo y dimetil-éter.

Rendimiento: 1,6 g de un compuesto 5 (polvo de color blanco)

- 25 0,2 g del compuesto 5, 5 ml de bencil-amina, 0,16 g de TBTU y 0,17 g de DIPEA se disolvieron en 2 ml de dimetil-formamida (DMF) y se agitaron a la temperatura ambiente durante 48 h. A continuación, la mezcla de reacción se recogió en cloruro de metileno, se lavó con agua y la fase orgánica se concentró. Al añadir una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo 9:1, el producto precipita en forma de cristales de color beige claro.

Rendimiento: 0,18 g. Punto de fusión: 178°C.

Síntesis del Ejemplo 109

- 35 5 g de 2-amino-5-nitro-anilina, 6,03 g de ácido 4-piridil-carboxílico y 12,1 g de EEDQ

se disuelven en 50 ml de DMF y se agitan durante 1,75 h a 115°C, luego el DMF se separa por destilación en vacío y la mezcla de reacción se calienta a continuación a 180°C durante 1 h. El residuo se recoge en 30 ml de DMF, y se mezcla con 200 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. La papilla cristalina resultante se separa por filtración y se lava con agua, acetato de etilo y dietil-éter.

Rendimiento: 5,8 g de un compuesto 6

2 g del compuesto 6 se mezclan con 0,2 g de Pd/C al 5 % en 30 ml de etanol, y se hidrogenan en presencia de hidrógeno. A continuación se concentra y se cristaliza en etanol y tolueno.

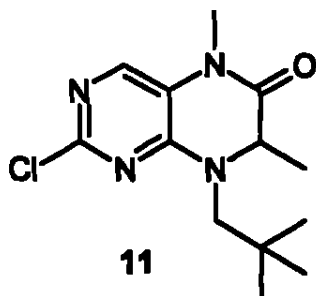
Rendimiento: 1,75 g de un polvo de color blanco de un compuesto 7.

0,2 g del compuesto 5, 0,28 g del compuesto 7, 0,001 g de terc.-butilato de sodio, 2,5 ml de etilen-glicol-dimetil-éter, 0,006 g de acetato de paladio(II) y 0,22 g de 2-(di-terc.-butil-fosfino)bifenilo se disuelven en 1,5 ml de N-metil-pirrolidona (NMP). Luego se calienta a 160°C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se purifica a continuación sobre 20 g de gel de sílice, y el producto se cristaliza en dietil-éter, acetato de etilo y éter de petróleo.

Rendimiento: 0,04 g de cristales de color amarillo. Punto de fusión: 180°C

Ejemplos 218, 58 y 4:

Para la síntesis de los compuestos 218, 58 y 4, se prepara en primer lugar un compuesto intermedio 11



como se describe en lo que sigue.

55,8 g de DL-éster metílico de alanina x HCl se disolvieron en 500 ml de metanol, luego se añadieron 76,1 ml de una solución al 30 % de metilato de sodio y la sal se separó por filtración. Al material filtrado se le añadieron 37,8 g de trimetil-acetaldehído,

luego se dejó reposar durante 22 h. Después de ello se efectuó la adición de 9,5 g de Pd al 10 %/C, y se hidrogenó durante 3,1 h a 0,5 bar y 20°C. La mezcla de reacción se filtró con succión a través de tierra de infusorios y se concentró por evaporación. El residuo se recogió en dietil-éter, las sales se filtraron a través de tierra de infusorios y el material filtrado se concentró por evaporación.

5 Rendimiento: 55,8 g de un compuesto 8 (líquido transparente)

48,5 g de 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina se dispusieron previamente en 400 ml de dietil-éter, se añadieron 41,0 g de hidrógeno-carbonato de potasio en 400 ml de agua, se enfrió a -5°C. 43,3 g del compuesto 8 se disolvieron en 400 ml de dietil-éter y se añadieron gota a gota a -5°C. Se agitó durante 1 h a -5°C y durante 2 h a 0°C, a continuación se calentó a la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se dejó reposar durante 24 h. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró por evaporación hasta sequedad.

10

15 Rendimiento: 79,2 g de un compuesto 9 (resina de color amarillo)

79,0 g del compuesto 9 se disolvieron en 1.000 ml de ácido acético glacial y se calentaron a 70°C. Después de haber retirado la fuente de calefacción, se añadieron en porciones 52 g de hierro. La temperatura subió a aproximadamente 110°C, y se agitó durante 1 h a esta temperatura. La suspensión se filtró en caliente y el material filtrado se concentró por evaporación.

20

El residuo se recogió en acetato de etilo y se mezcló con 150 ml de HCl concentrado, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo múltiples veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se concentraron por evaporación, se extendieron sobre gel de sílice y se purificaron mediante cromatografía en columna (agente eluyente: mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo 1:1).

25

Puesto que la sustancia aislada estaba todavía grandemente impurificada, se purificó de nuevo a través de gel de sílice. El compuesto deseado se separó por cristalización y los cristales se filtraron con succión. Las aguas madres se concentraron por evaporación y se recrystalizaron en una mezcla de acetato de etilo y dietil-éter.

30

Rendimiento: 17,63 g de un compuesto 10.

7,6 g del compuesto 10 y 6,4 ml de yoduro de metilo se dispusieron previamente en 75 ml de dimetil-acetamida (DMA) y se enfriaron a -15°C. Se añadieron en porciones 1,25 g de NaH, en forma de una dispersión al 60 % en un aceite mineral, se agitó durante 30 min a -10 hasta -5°C. A continuación se añadieron 150 ml de una mezcla

35

de hielo y agua, los cristales se filtraron con succión, y se lavaron con agua y con éter de petróleo. Los cristales se recogieron en diclorometano, se filtraron a través de tierra de infusorios y el material filtrado se concentró por evaporación hasta sequedad. Se recrystalizó en éter de petróleo.

- 5 Rendimiento: 6,3 g del compuesto 11 (cristales de color beige).
¹H-NMR (250 MHz): = 7,73 (1H, s), 4,35 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,55 (d, 1H), 1,31 (d, 3H), 0,95 (s, 9H).

Síntesis del Ejemplo 218

- 10 0,2 g del compuesto 11, 3,5-difluoro-4-hidroxil-anilina y 0,75 ml de sulfolano se calentaron durante 15 min a 130°C, durante 15 min a 140°C y durante 10 min a 170°C. A continuación se mezcló con dietil-éter, la solución sobrenadante se separó por decantación y el residuo se cristalizó en una mezcla de metanol y dietil-éter y se recrystalizó de nuevo en metanol.
- 15 Rendimiento: 0,15 g de cristales de color blanco. Punto de fusión: >250°C.

Síntesis del Ejemplo 4

- 6,3 g del compuesto 11 se disolvieron en 25 ml de sulfolano a 100°C, luego se mezclaron con 4,0 g del éster etílico de ácido 4-amino-benzoico y se calentaron a
- 20 170°C durante 1 h. A continuación la tanda se mezcló con 50 ml de dietil-éter. Después de haberse iniciado la cristalización, se añadieron 50 ml adicionales de dietil-éter y 50 ml de metanol. Los cristales se recrystalizaron en metanol.
- Rendimiento: 6,6 g de un compuesto 12 (cristales de color amarillento), punto de fusión: a partir de 65°C se inicia una descomposición.

- 25 3,55 g del compuesto 12 se suspendieron en 250 ml de metanol y a 60°C se mezclaron con 25 ml de una solución 4 N de hidróxido de sodio. Después de 6 h se añadieron 15 ml de ácido acético glacial, los cristales resultantes se separaron por filtración y se lavaron con una mezcla de metanol y dietil-éter.
- 30 Rendimiento: 1,2 g de un compuesto 13 (cristales de color blanco).

- 1,5 g del compuesto 13 se disolvieron en 7,5 ml de cloruro de tionilo y se calentaron a 80°C durante 1 h. Luego se separó por destilación con respecto del cloruro de tionilo, el residuo se mezcló agitando con dietil-éter, los cristales se filtraron con succión y se
- 35 lavaron con dietil-éter.

Rendimiento: 1,7 g de un compuesto 14 (cristales de color amarillo).

0,18 g de 3-amino-piridina se disolvieron en 10 ml de tetrahidrofurano (THF) y se mezclaron con 0,4 ml de trietil-amina. A continuación, se añadieron 0,22 g del compuesto 14 y se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. La tanda se concentró por evaporación hasta sequedad, se recogió en acetato de etilo, se extrajo con agua, se concentró nuevamente por evaporación y el producto se cristalizó en acetato de etilo.

Rendimiento: 0,07 g (cristales de color beige), punto de fusión: 215-216°C.

10

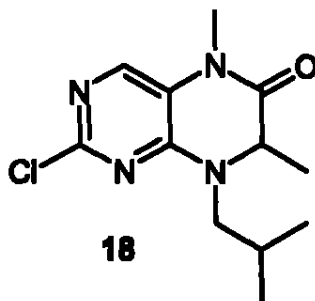
Síntesis del Ejemplo 58

0,05 g del compuesto 13 se suspendieron en 10 ml de diclorometano, y luego se mezclaron con 0,15 ml de DIPEA y 0,05 g de TBTU. A continuación, la solución se agitó durante 30 min., y se mezcló con 0,01 ml de 4-picolil-amina. Después de 18 h, la tanda se mezcló con 20 ml de agua, la fase orgánica se separó y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, y a continuación se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo.

Rendimiento: 0,044 g (cristales de color blanco), punto de fusión: 238-240°C.

20 Ejemplos 65 y 125

Para la síntesis de los compuestos 65 y 125, se prepara en primer lugar un compuesto intermedio 18



tal como se describe a continuación.

25

28,3 g de isobutil-amina, 38 g del R,S-éster etílico de ácido 2-bromo-propiónico y 28 g de carbonato de potasio se hirvieron a reflujo durante 6 h en 150 ml de acetato de etilo. Después de haber enfriado, la sal se filtró con succión, las aguas madres se concentraron por evaporación. El residuo se mezcló con 100 ml de tolueno y se concentró por evaporación hasta sequedad.

30

Rendimiento: 37,2 g de un compuesto 15 (aceite de color amarillo).

38,4 g de 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina se dispusieron previamente en 300 ml de dietil-éter, se añadieron 30 g de hidrógeno-carbonato de potasio en 300 ml de agua y se
5 enfrió a 0°C. 37,0 g del compuesto 15 se disolvieron en 300 ml de dietil-éter y se añadieron gota a gota a 0-3°C. Después de 3 h las fases se separaron, la fase orgánica se secó y se concentró por evaporación hasta sequedad.

Rendimiento: 71,6 g de un compuesto 16.

10 40,0 g del compuesto 16 se disolvieron en 300 ml de ácido acético glacial y se calentaron a 70°C. Después de haber retirado la fuente de calefacción, se añadieron en porciones 30 g de hierro. La temperatura subió a 110°C. La mezcla de reacción se enfrió a 90°C y se agitó a esta temperatura durante 20 min. A continuación se filtró en caliente y el material filtrado se concentró por evaporación. El residuo se agitó con 300
15 ml de agua y con 300 ml de diclorometano y se filtró a través de tierra de infusorios. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró por evaporación hasta sequedad. Se extrajo por agitación a partir de éter de petróleo.

Rendimiento: 26,7 g de un compuesto 17.

20

15,0 g del compuesto 17 se dispusieron previamente en 100 ml de DMA, se añadieron 4,13 ml de yoduro de metilo y se enfriaron a 5°C. 2,60 g de NaH se añadieron en porciones como una dispersión al 60 % en un aceite mineral. La temperatura subió a 13°C. Después de 30 min, se añadieron 300 ml de una mezcla de hielo y agua, los
25 cristales precipitados se filtraron con succión y se lavaron con éter de petróleo.

Rendimiento: 13,9 g de un compuesto 18.

¹H-NMR (250 MHz): = 7,95 (1H, s), 4,30 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 0,96 (d, 3H), 0,92 (d, 3H).

30 Síntesis del Ejemplo 65

2,1 g del compuesto 18 se mezclaron en 10 ml de sulfolano con el éster etílico de ácido 4-amino-benzoico y se agitaron durante 2 h a 160°C. A continuación, se mezcló con dietil-éter y los cristales precipitados se lavaron con dietil-éter.

Rendimiento 3,0 g de un compuesto 19.

35

3 g del compuesto 19 se mezclaron con 200 ml de metanol y 25 ml de NaOH 4 N y se agitaron a 60°C durante 4 h. A continuación se mezcló con ácido acético glacial, los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron posteriormente con dietil-éter.

5 Rendimiento: 2,3 g de un compuesto 20 (cristales de color blanco).

0,1 g del compuesto 20 se suspendieron en 3 ml de diclorometano y 3 ml de DMF, y a continuación se mezclaron con 0,13 g de DIPEA, 0,095 g de TBTU y 0,045 g de hidroxí-benzotriazol (HOBt). A continuación, la solución se agitó durante 30 min., y se
10 mezcló con 0,035 g de N-metil-3-picolil-amina. Después de 0,5 h, la tanda se mezcló con agua y con 1 g de carbonato de potasio, la fase acuosa se extrajo dos veces, cada vez con 50 ml de acetato de etilo, y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y a continuación se recrystalizó en una mezcla de etanol y acetona.

Rendimiento: 0,08 g.

15

Síntesis del Ejemplo 125

3,7 g del compuesto 20, 3,8 g de TBTU, 1,6 g de HOBt y 5 ml de DIPEA se disolvieron en 40 ml de DMF y se agitaron durante 4 h a la temperatura ambiente. La tanda se concentró, se recogió en 200 ml de acetato de etilo y se extrajo dos veces cada vez
20 con 5 ml de una solución al 5 % de carbonato de potasio. La fase orgánica se concentró, los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo y con dietil-éter.

Rendimiento: 1,65 g de un compuesto 21 (cristales de color amarillento).

25 0,486 g del compuesto 21 se hirvieron a reflujo durante 0,5 h con 0,33 g de 1,2-fenilendiamina en 10 ml de tolueno, a continuación la tanda se concentró. El residuo se mezcló con 100 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se extrajo dos veces con agua. La fase orgánica se concentró, los cristales precipitados se filtraron con succión y se lavaron con un poco de acetato de etilo.

30 Rendimiento: 0,25 g de un compuesto 22 (cristales de color blanco).

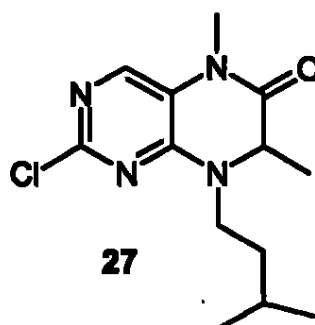
0,22 g del compuesto 22 se agitaron en 20 g de un ácido polifosfórico durante 0,5 h a 150°C, luego se vertieron sobre hielo y se mezclaron con amoníaco. A continuación se extrajo dos veces cada vez con 100 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con
35 agua y se concentró. El producto precipitado (en forma de cristales) se filtró con

succión y se lavó con acetato de etilo y con dietil-éter.

Rendimiento: 0,115 g de cristales de color amarillento, punto de fusión: 287°C (con descomposición).

5 Ejemplo 171

Para la síntesis del compuesto 171, se dispone previamente un compuesto intermedio 27



34,4 g de N-Isopentil-bencil-amina, 36,2 g del éster etílico de ácido 2-bromo-propiónico y 42,0 g de carbonato de potasio se dispusieron previamente en 250 ml de DMF y se agitaron durante 3 h a 110°C. Después de haber enfriado, las sales inorgánicas se separaron por filtración, y el material filtrado se concentró por evaporación. El residuo se extrajo con agua y dietil-éter, la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró por evaporación hasta sequedad.

15 Rendimiento: 55,5 g de un compuesto 23.

55,5 g del compuesto 23 se dispusieron previamente en 600 ml de etanol, se hidrogenaron con 20 ml de HCl al 32 % y 6 g de Pd al 10 %/C a 20°C y a 5 bar durante 20 min. A continuación, se filtró a través de tierra de infusorios y se concentró por evaporación. El residuo se mezcló con 400 ml de dietil-éter, el precipitado se filtró con succión y se lavó con dietil-éter.

Rendimiento: 23,5 g de un compuesto 24, punto de fusión 105°C.

23,5 g del compuesto 24 se disolvieron en 200 ml de agua y se mezclaron con 20,0 g (0,103 mol) de 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina en 400 ml de dietil-éter. Después de haber enfriado la mezcla de reacción a -10°C, se añadieron en porciones 50,0 g (0,499 mol) de carbonato de potasio. Se agitó durante 1 h a -5°C y durante 1 h a 0°C, luego se calentó a la temperatura ambiente. La fase de agua se separó, la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró por evaporación hasta sequedad.

Rendimiento: 36,9 g de un compuesto 25.

20,0 g del compuesto 25 se disolvieron en 280 ml de ácido acético glacial y se calentaron a 70°C. Después de haber retirado la fuente de calefacción se añadieron 17 g de hierro. La temperatura subió a 100°C, y luego se agitó a esta temperatura durante 30 min.

A continuación se filtró en caliente y el material filtrado se concentró por evaporación. El residuo se mezcló con 300 ml de diclorometano y 30 ml de HCl al 32 %, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano, las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y con una solución acuosa de amoníaco, se secaron y se concentraron por evaporación hasta sequedad. El residuo se extrajo por agitación con dietil-éter. Rendimiento: 10,5 g de un compuesto 26, punto de fusión: 182-185°C.

2,7 g del compuesto 26 y 2,5 ml de yoduro de metilo se dispusieron previamente en 27 ml de DMA y se enfriaron a -10°C. Se añadieron 0,45 g de NaH, en forma de una dispersión al 60 % en un aceite mineral, y se agitó durante 30 min a -5°C. A continuación se añadieron 10 g de hielo y 5 ml de HCl 2 N y se concentró por evaporación. El residuo se extrajo con acetato de etilo y con agua, la fase orgánica se secó, se concentró por evaporación hasta sequedad y se filtró a través de gel de sílice. Rendimiento: 3,0 g del compuesto 27 (como un aceite).

¹H-NMR (250 MHz): = 7,67 (1H, s), 4,32-4,07 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,42 (d, 3H), 0,95 (m, 6H).

Síntesis del Ejemplo 171

0,28 g del compuesto 27, 0,9 ml de sulfolano y 0,22 g de bencil-amida de ácido p-amino-benzoico se agitaron a 170°C durante 0,5 h, a continuación la tanda se mezcló con dietil-éter y los cristales se separaron por filtración. El producto se recristalizó en etanol. Rendimiento: 0,15 g, punto de fusión: 228-240°C (cristales de color amarillento).

30

Análogamente al modo de proceder precedentemente descrito se obtienen, entre otros, los compuestos de la fórmula (I) que se exponen en la Tabla 1.

Las abreviaturas X₂, X₃, X₄, X₅ y X₆ utilizadas en la Tabla 1 representan en cada caso una unión con una posición en la fórmula general que se expone en la Tabla 1 en lugar de los correspondientes radicales R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶.

35

Tabla 1

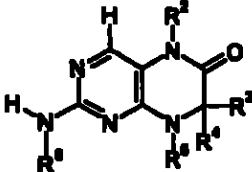
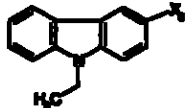
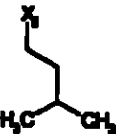
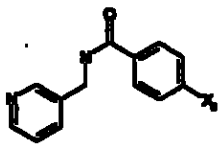
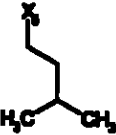
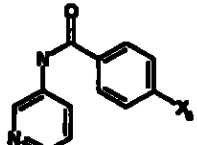
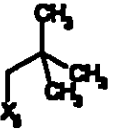
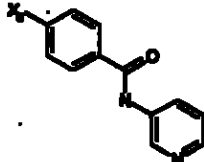
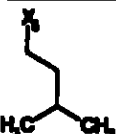
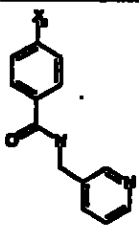
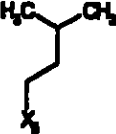
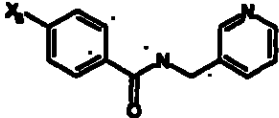
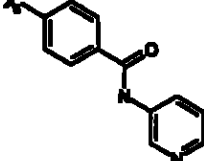
								
Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]	
1	X ₂ CH ₃	H	H	Rac.	CH ₃ X ₅			
2	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			208	
3	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			241	
4	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.				
5	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			175	
6	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			190	
7	X ₂ CH ₃	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -X ₃	H	Rac.				

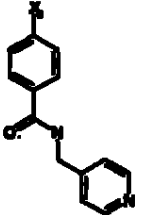
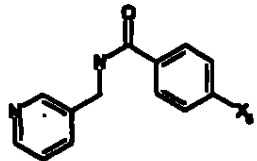
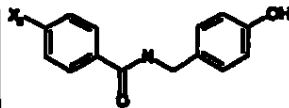
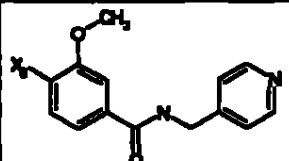
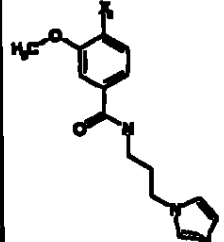
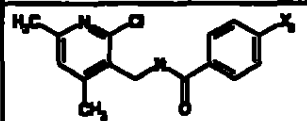
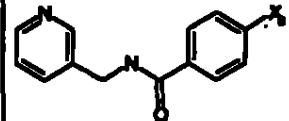
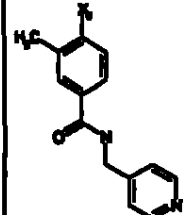
Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
8	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			200
9	CH ₃ X ₂	X-CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			168
10	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			190
11	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			
12	X ₂ CH ₃	X-CH ₃	H	Rac.			
13	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			145
14	CH ₃ X ₂	X-CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
15	X ₂ CH ₃	H ₃ C-CH ₂ -X ₃	H	Rac.			55
16	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			250
17	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			204
18	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			
19	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			
20	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			221
21	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			172

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
22	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		221
23	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ -cyclopropyl		
24	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.	H ₃ C-CH(X ₃)-CH ₃		210
25	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R	H ₃ C-CH(X ₃)-CH ₃		213
26	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		188
27	X ₂ CH ₃	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ -cyclopropyl		
28	X ₂ CH ₃	X ₃ -CH ₃	H	S	H ₃ C-CH(X ₃)-CH ₃		
29	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		178

170

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ² o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
30	X ₂ CH ₃	X-CH ₃	H	R			175
31	X ₂ CH ₃	X-CH ₃	H	Rac.			
32	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			221
33	X ₂ CH ₃	X-CH ₃	H	R			124
34	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			136
35	CH ₃ X ₂	X-CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			162
36	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			169
37	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			219

171

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
38	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		179
39	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		211
40	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		
41	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.	X ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		
42	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R	X ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		100
43	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.	X ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		175
44	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		203

Tabla 1 (continuación)

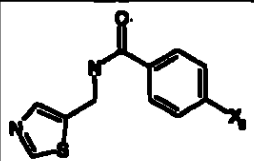
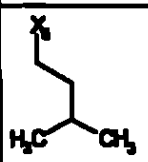
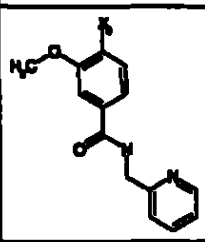
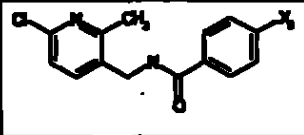
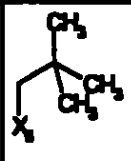
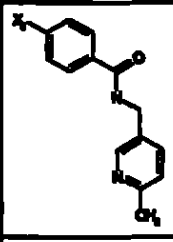
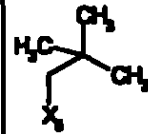
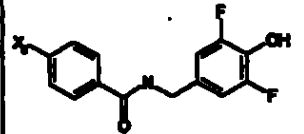
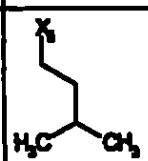
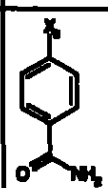
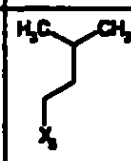
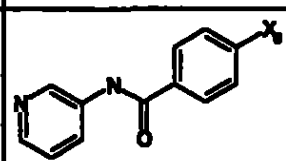
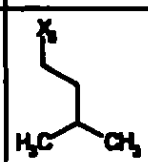
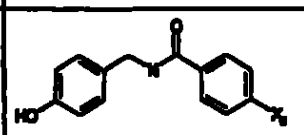
Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
45	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			165
46	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			
47	X ₂ CH ₃	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			
48	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			
49	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			
50	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			212
51	X ₂ CH ₃	X ₃ -CH ₃	H	S			
52	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
53	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			
54	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			
55	CH ₃ X ₂		H	Rac.			191
56	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			158
57	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			230
58	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			
59	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			125

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
60	X ₂ CH ₃	H	H	Rac.			250
61	CH ₃ X ₂		H	Rac.			
62	CH ₃ X ₂		H	Rac.			169
63	CH ₃ X ₂		H	Rac.			178
64	CH ₃ X ₂		H	Rac.			
65	CH ₃ X ₂		H	Rac.			
66	X ₂ CH ₃		H	R			225

MT

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
67	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			
68	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			
69	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			
70	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			
71	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			
72	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			
73	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			

Tabla 1 (continuación)

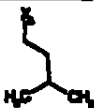
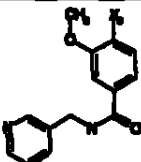
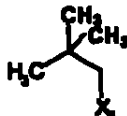
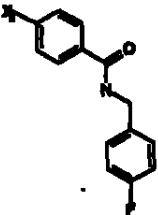
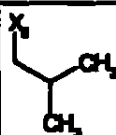
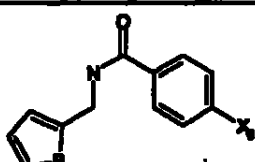
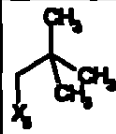
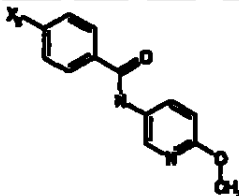
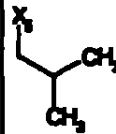
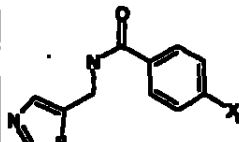
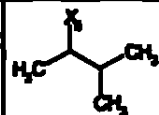
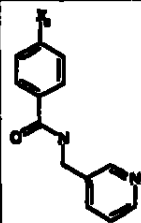
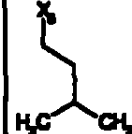
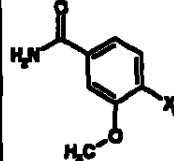
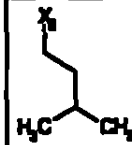
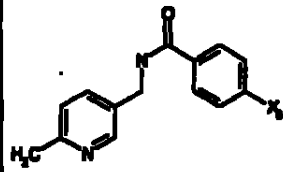
Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
74	CH ₃ X ₂						187
75	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			
76	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			248
77	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			
78	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			172
79	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			170
80	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	X ₃ -CH ₃	Rac.			222
81	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			187

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
82	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			215
83	CH ₃ X ₂						189
84	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	X-CH ₃	Rac.			127
85	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X	H	Rac.			
86	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			169
87	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			250
88	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			233
89	CH ₃ X ₂	X-CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			160

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
90	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			154
91	X ₂ CH ₃	H ₃ C-CH ₂ -X	H	Rac.			
92	CH ₃ X ₂	X-CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			
93	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X	H	Rac.			
94	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X	H	R			
95	CH ₃ X ₂	X-CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			150
96	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	X-CH ₃	Rac.			300
97	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X	H	Rac.			243

Table 1 (continuación)

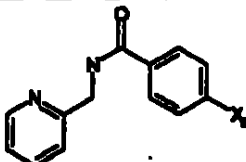
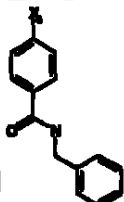
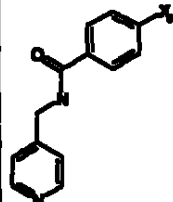
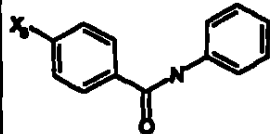
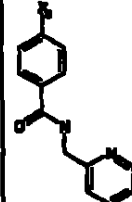
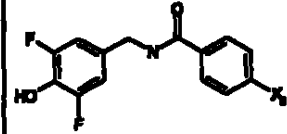
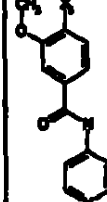
Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
98	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ H ₃ C-CH-CH ₃		209
99	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ H ₃ C-CH-CH ₃		182
100	X ₂ CH ₃	X ₃ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		
101	X ₂ CH ₃	X ₃ -CH ₃	H	R	H ₃ C-CH-CH ₃ X ₃		232
102	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.	H ₃ C-CH-CH ₃ X ₃		
103	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ CH-CH ₃ CH ₃		
104	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ H ₃ C-CH-CH ₃		146

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
105	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			209
106	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			286
107	X ₂ CH ₃	X-CH ₃	H	Rac.			
108	X ₂ CH ₃	X-CH ₃	H	R			202
109	CH ₃ X ₂	X-CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			180
110	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			
111	X ₂ CH ₃	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -X ₂	H	Rac.			250

181

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
112	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			
113	X ₂ CH ₃	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			
114	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	X-CH ₃				237
115	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			135
116	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			
117	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			
118	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			

Tabla 1 (continuación)

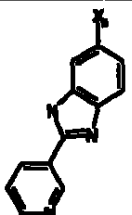
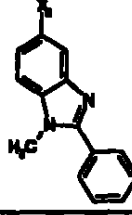
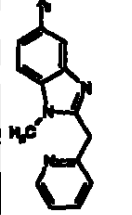
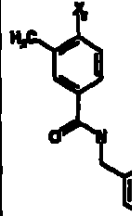
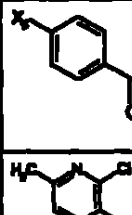
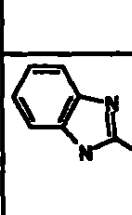
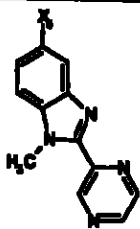
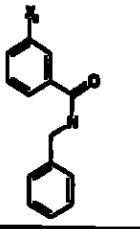
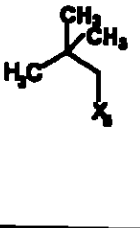
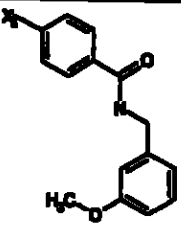
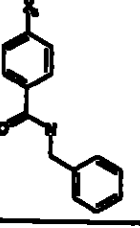
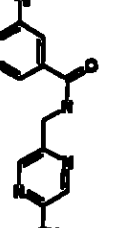
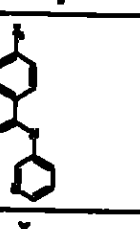
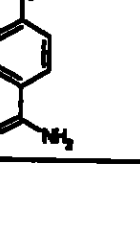
Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
119	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		213
120	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		198
121	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		
122	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		
123	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		
124	X ₂ CH ₃	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		
125	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		287

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
126	CH ₃ X ₂	X-CH ₂ -CH ₃	H	Rac.	X-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		195
127	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.	X-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		
128	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X	H	Rac.			
129	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.	X-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		247
130	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.	X-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		
131	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	X-CH ₃		X-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		281
132	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.	X-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		

184

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
133	CH ₂ X ₃	X ₁ -CH ₃	H	Rac.			
134	CH ₃ X ₂	X ₁ -CH ₃	H	Rac.			208
135	X ₂ CH ₃	X ₁ -CH ₃	H	Rac.			
136	X ₂ CH ₃	X ₁ -CH ₃	H	R			182
137	X ₂ CH ₃	X ₁ -CH ₃	H	Rac.			212
138	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₁	H	Rac.			
139	CH ₃ X ₂	X ₁ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			

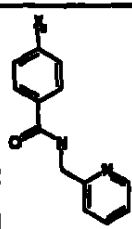
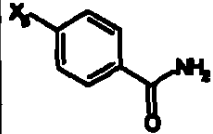
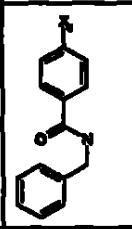
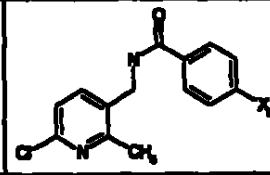
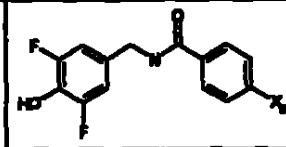
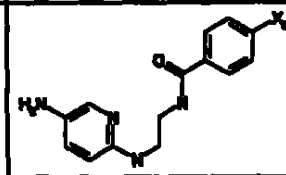
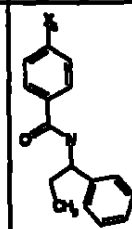
185

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
140	CH ₃ X ₂	X-CH ₂ -CH ₃	H	Rac.	X-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		148
141	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X	H	Rac.			
142	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X	H	Rac.			
143	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			186
144	CH ₃ X ₂				X-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		199
145	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			214
146	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			155

186

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
147	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂	H	Rac.	X ₃ -CH(CH ₃) ₂		
148	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.	H ₃ C-C(CH ₃) ₂ -X ₃		
149	X ₂ CH ₃	X ₃ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		245
150	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.	H ₃ C-CH(X ₃)-CH ₂ -CH ₃		
151	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂		
152	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂		
153	X ₂ CH ₃	X ₃ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		
154	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.	X ₃ -cyclopropyl		

187

Tabla 1 (continuación)

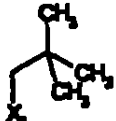
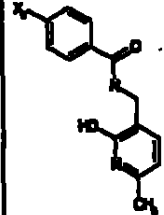
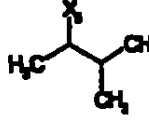
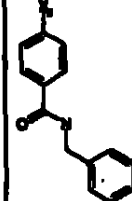
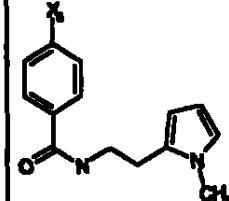
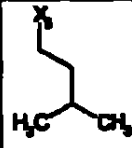
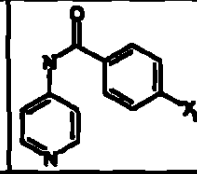
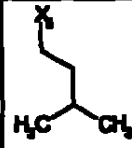
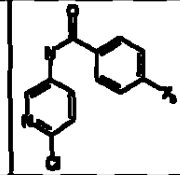
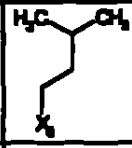
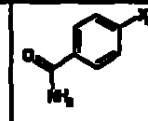
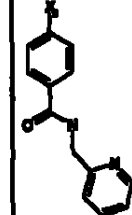
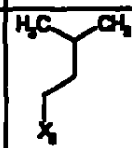
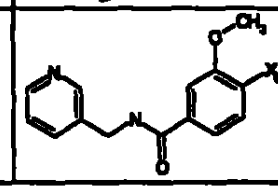
Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
155	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			
156	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			265
157	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂	H	Rac.			192
158	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂	H	Rac.			222
159	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂	H	Rac.			221
160	X ₂ CH ₃	X ₃ -CH ₂	X ₄ -CH ₂				298
161	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂	H	Rac.			181
162	X ₂ CH ₃	X ₃ -CH ₂	H	S			

Tabla 1 (continuación)

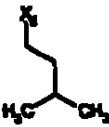
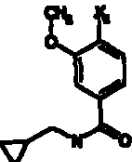
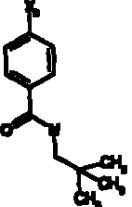
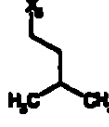
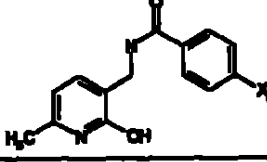
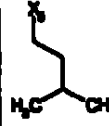
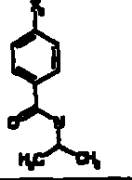
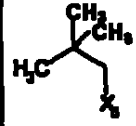
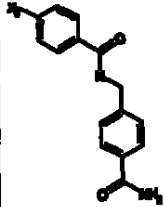
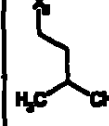
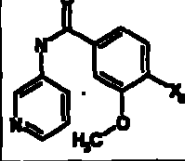
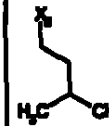
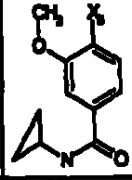
Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
163	CH ₃ X ₂						172
164	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			227
165	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			258
166	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	X-CH ₃				266
167	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X	H	Rac.			
168	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	X-CH ₃	Rac.			159
169	CH ₃ X ₂						250

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
170	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			213
171	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			228
172	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			181
173	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			182
174	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			
175	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			197
176	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			

Tabla 1 (continuación)

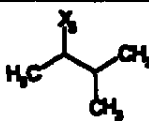
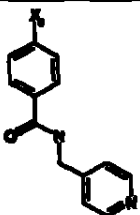
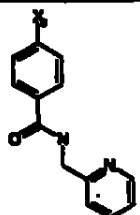
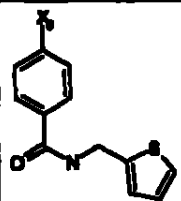
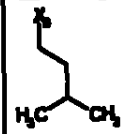
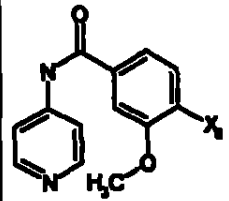
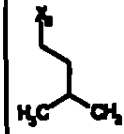
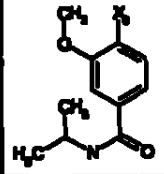
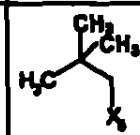
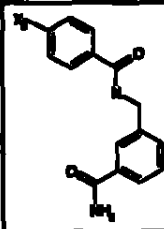
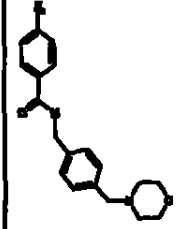
Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
177	CH ₃ X ₂	X-CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			218
178	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			200
179	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			197
180	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	X-CH ₃	Rac.			143
181	CH ₃ X ₂						234
182	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			
183	CH ₃ X ₂	X-CH ₃	H	Rac.			169

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
184	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			
185	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			198
186	CH ₃ X ₂						202
187	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			200
188	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			
189	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			198
190	CH ₃ X ₂						196

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
191	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	X ₄ -CH ₃				253
192	X ₂ CH ₃	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -X ₃	H	Rac.			
193	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			201
194	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			250
195	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			198
196	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			245
197	X ₂ CH ₃	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
198	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			
199	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			
200	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	X ₁ -CH ₃				198
201	X ₂ CH ₃	H	H	Rac.			
202	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			
203	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			198
204	X ₂ CH ₃	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -X ₃	H	Rac.			

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
205	X ₂ CH ₃	H ₃ C-CH ₂ -X ₃	H	Rac.			
206	X ₂ CH ₃	H ₃ C-CH ₂ -X ₃	H	Rac.			
207	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			184
208	X ₂ CH ₃	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			253
209	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.			240
210	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			
211	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	X ₃ -CH ₃				266

Tabla 1 (continuación)

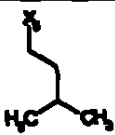
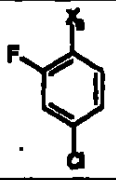
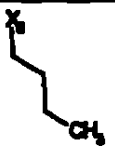
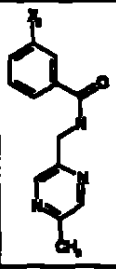
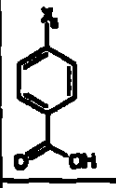
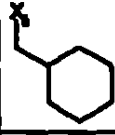
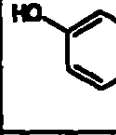
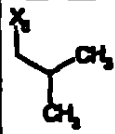
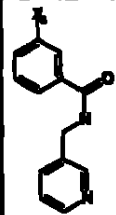
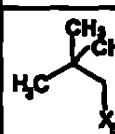
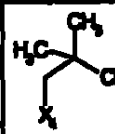
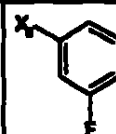
Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
212	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂	H	Rac.			
213	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			
214	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			
215	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			232
216	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	H	Rac.			
217	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			
218	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			>250

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
219	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	Rac.			260 (deac.)
220	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			190
221	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			228
222	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			
223	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			243
224	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			258
225	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			
226	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
227	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			241
228	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			
229	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			300
230	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			200
231	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			232
232	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			149
234	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			197
235	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			226

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
236	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			182
237	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
238	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			
239	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			
240	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
241	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			194
242	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			200
243	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			156

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
244	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			195
245	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			147
246	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			
247	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			85
248	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			
249	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
250	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			158
251	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			188

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
252	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			245
253	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
254	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			128
255	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
256	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			181
257	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			217
258	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
259	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			

Tabla 1 (continuación)

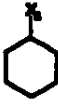
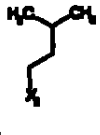
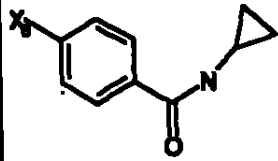
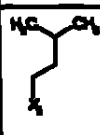
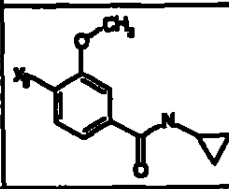
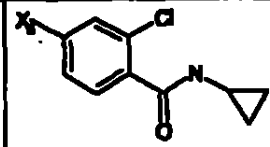
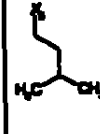
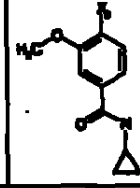
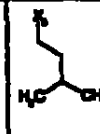
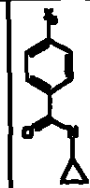
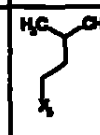
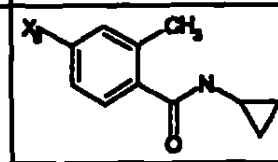
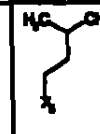
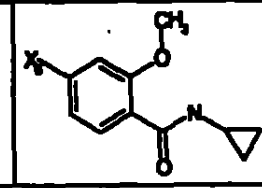
Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
260	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
261	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			230
262	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			183
263	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			
264	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			152
265	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			207
266	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			229
267	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
268	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			183
269	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			
270	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			181
271	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			282
272	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			157
273	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			129
274	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			184
275	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			219

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
276	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
277	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			200
278	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			200
279	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
280	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			
281	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			
282	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
283	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			277

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
284	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			187
285	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
286	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			182
287	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			
288	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			163
289	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			212
290	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			
291	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
292	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			
293	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			200
294	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			144
295	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			221
296	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			150
297	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
298	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			163
299	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
300	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			98
301	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
302	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			
303	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			
304	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
305	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
306	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
307	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			179

Tabla 1 (continuación)

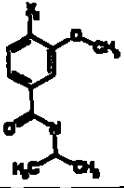
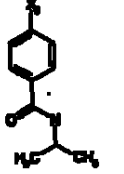
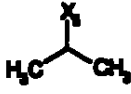
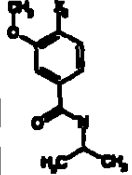
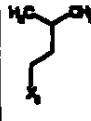
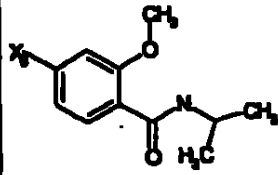
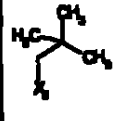
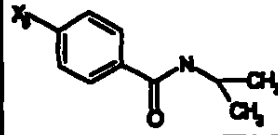
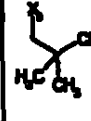
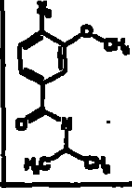
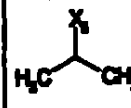
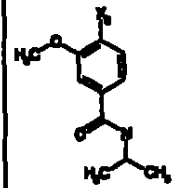
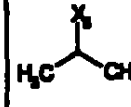
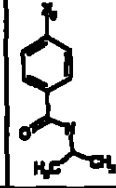
Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
308	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			174
309	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			231
310	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
311	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			
312	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			
313	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
314	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			69
315	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			200

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
316	CH ₃ , X ₂	H ₃ C-X ₂	H	R			210
317	CH ₃ , X ₂	H ₃ C-X ₂	H	R			131
318	CH ₃ , X ₂	H ₃ C-X ₂	H	R			
319	CH ₃ , X ₂	H ₃ C-X ₂	H	R			145
320	CH ₃ , X ₂	H ₃ C-X ₂	H	R			
321	CH ₃ , X ₂	H ₃ C-X ₂	H	R			
322	CH ₃ , X ₂	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	R			149
323	CH ₃ , X ₂	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	R			

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
324	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			
325	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
326	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
327	CH ₃ X ₂	H ₃ C-X ₃	H	R			
328	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			176
329	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			
330	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			
331	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	R			

Tabla 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
332	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₂	H	R			
333	X ₂ CH ₃	H ₃ C-X ₃	H	R			
334	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	X ₄ -CH ₃				250
335	CH ₃ X ₂	X ₃ -CH ₃	X ₄ -CH ₃				238
En la Tabla precedente, las abreviaturas X ¹ hasta X ⁶ en los radicales indicados representan el enlace que une el respectivo radical con el correspondiente grupo R ¹ hasta R ⁶ .							

Tal como se encontró, los compuestos de la fórmula general (1) se distinguen por numerosas posibilidades de aplicación en el sector terapéutico. Han de resaltarse las posibilidades de aplicación, para las que desempeñan un cierto cometido la

5 Inhibición de específicas cinasas del ciclo celular, en particular el efecto inhibitor sobre la proliferación de células tumorales humanas cultivadas, pero también sobre la proliferación de otras células, tales como p.ej. células endoteliales. tal como se pudo mostrar mediante un análisis FACS, la inhibición de la proliferación, producida por los compuestos conformes al invento, es mediada por una detención de las células sobre

10 todo en la fase G2/M del ciclo celular. Las células, dependiendo de cuáles sean las células utilizadas, detienen durante un intervalo de tiempo determinado en esta fase del ciclo celular, antes de que se inicie la muerte celular programada. Una detención en la fase G2/M del ciclo celular es provocada p.ej. por la inhibición de específicas cinasas del ciclo celular. Estudios realizados en organismos de modelo, tales como

Schizosaccharomyces pombe o *Xenopus*, o investigaciones en células humanas han puesto de manifiesto, que la transición desde la fase G2 hacia la mitosis es regulada por la cinasa CDK1/ciclina B (Nurse, 1990). Esta cinasa, que también es denominada como "factor promotor de mitosis" (MPF, de *mitosis promoting factor*), fosforila y regula con ello un gran número de proteínas, tales como p.ej. laminas nucleares, proteínas motrices similares a cinesina, condensinas y proteínas de matriz de Golgi, que desempeñan un importante cometido en el caso de la descomposición de la envoltura del núcleo, en la separación de centrosomas, en la constitución del aparato de husillo mitótico, en la condensación de cromosomas y en la descomposición del aparato de Golgi (Nigg. E., 2001). Un linaje celular murino con una mutante de cinasa CDK1 sensible a la temperatura, muestra después de un aumento de la temperatura, una rápida descomposición de la cinasa de CDK1 y una detención subsiguiente en la fase G2/M (Th'ng y colaboradores, 1990). El tratamiento de células tumorales humanas con agentes inhibidores contra CDK1/ciclina B, tales como p.ej. butirolactona, conduce asimismo a una detención en la fase G2/M y a una subsiguiente apoptosis (Nishio, y colaboradores, 1996). Una cinasa adicional, que desempeña un cometido en las fases G2 y de mitosis es la cinasa 1 similar a Polo (Plk1, de *Polo-like Kinase 1*), que es responsable de la maduración de los centrosomas, de la activación de la fosfatasa Cdc25C, así como de la activación del complejo promotor de la anafase (Glover y colaboradores, 1998, Qian, y colaboradores, 2001). La inyección de anticuerpos de Plk1 conduce a una detención de G2 en células no transformadas, mientras que las células tumorales se detienen en la fase de mitosis (Lane y Nigg, 1996). Además de ello, se describió también para la cinasa de proteína aurora B una función esencial al entrar en la mitosis. La aurora B fosforila a la histona H3 junto a Ser11 e inicia con ello la condensación de cromosomas (Hsu, J.Y. y colaboradores, 2000). Una específica detención del ciclo celular en la fase G2/M se puede provocar también p.ej. por inhibición de fosfatases específicas, tales como p.ej. Cdc25C (Russell y Nurse, 1986). Las levaduras con un gen *cdc25* defectuoso se detienen en la fase G2 mientras que una expresión excesiva de *cdc25* conduce a una entrada anticipada en la fase de mitosis (Russell y Nurse, 1987). Una detención en la fase G2/M se puede provocar también por inhibición de determinadas proteínas motrices, las denominada cinesinas, tales como p.ej. Eg5 (Mayer y colaboradores, 1999), o mediante agentes que estabilizan o desestabilizan a los microtúbulos (p.ej. colquicina, taxol, etoposido, vinblastina, vincristina) (Schiff y Horwitz, 1980).

Por causa de sus propiedades biológicas, los compuestos conformes al invento

de la fórmula general I, sus isómeros y sus sales fisiológicamente compatibles, son apropiados para el tratamiento de enfermedades, que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala.

5 A tales enfermedades pertenecen por ejemplo: Infecciones víricas (p.ej. causadas por un HIV y el sarcoma de Kaposi); inflamación y enfermedades autoinmunitarias (p.ej. colitis, artritis, enfermedad de Alzheimer, glomerulonefritis y curación de las heridas); infecciones bacterianas, fúngicas y/o parasitarias; leucemias, linfomas y tumores sólidos; enfermedades cutáneas (p.ej. psoriasis); enfermedades de los huesos; enfermedades cardiovasculares (p.ej. reestenosis e hipertrofia). Además, 10 los compuestos son útiles como protección de células en proliferación (p.ej. células de cabellos, intestinales, sangre y progenitoras) contra un deterioro del ADN por irradiación, tratamiento con UV (rayos ultravioletas) y/o un tratamiento citostático (Davis y colaboradores, 2001).

Los nuevos compuestos se pueden utilizar para la prevención, el tratamiento a 15 corto plazo y a largo plazo de las enfermedades precedentemente mencionadas, incluso en combinación con otras sustancias activas, que encuentran utilización para las mismas indicaciones, p.ej. agentes citostáticos.

El efecto de los compuestos conformes al invento se determinó en el ensayo de la citotoxicidad en células tumorales humanas cultivadas y/o en un análisis FACS, 20 por ejemplo en células HeLaS3. Los compuestos mostraron en ambos métodos de ensayo una actividad desde buena hasta muy buena, es decir por ejemplo un valor de EC_{50} (concentración eficaz del 50 %) en un ensayo de citotoxicidad con HeLaS3, menor que 5 μmol , por regla general menor que 1 μmol .

25 Medición de la citotoxicidad en células tumorales humanas cultivadas

Para la medición de la citotoxicidad en células tumorales humanas cultivadas, se cultivaron células del linaje de células tumorales de carcinoma cervical HeLaS3 (obtenidas de la American Type Culture Collection (ATCC)) en el medio F12 de Ham (Life Technologies) y suero de ternero fetal al 10 % (Life Technologies) y se cosecharon en la fase de crecimiento logarítmico. A continuación las células HeLaS3 30 se introdujeron en placas de 96 pocillos (Costar) con una densidad de 1.000 células por pocillo, y se incubaron durante una noche en una incubadora (a 37°C y 5 % de CO_2), llenándose en cada una de las placas 6 pocillos solamente con el medio (3 pocillos para el testigo con medio, 3 pocillos para la incubación con AlamarBlue reducido). Las sustancias activas se añadieron a las células en diferentes 35

concentraciones (disueltas en DMSO; concentración final: 1%) (en cada caso como determinación en triplicado). Después de haber incubado durante 72 horas se añadieron a cada pocillo 20 µl de AlamarBlue (de AccuMed International), y las células se incubaron durante 7 horas adicionales. Como testigo se añadieron a 3 pocillos en cada caso 20 µl de AlamarBlue reducido (reactivo AlamarBlue que se había tratado en autoclave durante 30 min). Después de haber incubado durante 7 h, el viraje del color del reactivo AlamarBlue en los pocillos individuales se determinó en un espectrofotómetro de fluorescencia Perkin Elmer (excitación a 530 nm, emisión a 590 nm, rendijas (*slits*)15, tiempo integrado 0,1). La cantidad del reactivo AlamarBlue convertido representa la actividad metabólica de las células. La actividad celular relativa se calculó en tantos por ciento del testigo (células HeLaS3 sin inhibidor) y se dedujo la concentración de sustancia activa que inhibe a la actividad celular en un 50 % (IC⁵⁰). Los valores se calcularon en este caso a partir del valor medio de tres determinaciones individuales - mediando corrección del valor en vacío (testigo con medio) -.

Análisis FACS

El yoduro de propidio (PI, de *Propidium iodid*) se fija estequiométricamente a un ADN bicatenario y por consiguiente es apropiado para determinar el tanto por ciento de células en las fases G1, S y G2/M del ciclo celular sobre la base del contenido en ADN celular. Las células en las fases G0 y G1 tienen un cierto contenido de ADN diploide (2 N), mientras que las células en la fase G2 o de mitosis tienen un contenido de ADN 4 N. Para una coloración con PI se sembraron por ejemplo 0,4 millones de células HeLaS3 sobre un frasco de cultivo celular de 75 cm², después de 24 h o bien se añadió 1 % de DMSO como testigo o la sustancia se añadió en diferentes concentraciones (en DMSO al 1 %). Las células se incubaron con la sustancia o con DMSO durante 24 h, antes de que estas células se lavasen con 2 x PBS (solución salina tamponada con fosfato) y se desprendiesen con una mezcla de tripsina y EDTA. Las células se centrifugaron (a 1.000 rpm, durante 5 min., a 4°C) y el sedimento celular se lavó 2 veces con PBS, antes de que las células se volviesen a suspender en 0,1 ml de PBS. A continuación, las células se fijaron con etanol al 80 % durante 16 horas a 4°C o alternativamente durante 2 horas a -20°C. Las células fijadas (10⁶ células) se centrifugaron (a 1.000 rpm, durante 5 min, a 4°C), se lavaron con PBS y a continuación se centrifugaron nuevamente. El sedimento celular se volvió a suspender en 2 ml de Triton X-100 en PBS al 0,25 %, y se incubó sobre hielo durante 5 min.,

antes de que se añadiesen 5 ml de PBS y se centrifugase renovadamente. El sedimento celular se volvió a suspender en 350 µl de una solución de tinción con PI (0,1 mg/ml de RNasa A, 10 µg/ml de yoduro de propidio en 1 x PBS). Las células se incubaron durante 20 min en la oscuridad con el tampón de tinción antes de que se transfiriesen a recipientes para la medición de muestras para el sistema de exploración FACS Scan. La medición del ADN se efectuó en un analizador FACS de Becton Dickinson (BD), con un láser de argón (500 mW, emisión a 488 nm), y con el programa DNA Cell Quest (BD). La fluorescencia logarítmica de PI se determinó con un filtro de paso de banda (BP 585/42). La cuantificación de las poblaciones celulares en las fases individuales del ciclo celular se efectuó con el programa ModFit LT de Becton Dickinson.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden pasar a utilizarse a solas o en combinación con otras sustancias activas conformes al invento, eventualmente también en combinación con otras sustancias activas farmacológicamente. Formas de administración apropiadas son por ejemplo las de tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, - en particular soluciones para la inyección (s.c. (subcutánea), i.v. (intravenosa), i.m. (intramuscular) y la infusión - zumos, emulsiones o polvos dispersables. En este caso la proporción del o los compuesto(s) activo(s) farmacéuticamente debe estar situada en cada caso en el intervalo de 0,1 - 90 % en peso, de modo preferido de 0,5 - 50 % en peso de la composición total, es decir en cantidades que son suficientes, para conseguir el intervalo de dosificaciones seguidamente indicado. Las dosis mencionadas, caso de que sea necesario, se pueden administrar varias veces por día. Las tabletas correspondientes se pueden obtener por ejemplo por mezclamiento de la o las sustancia(s) activa(s) con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes, tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para conseguir el efecto de depósito (liberación retardada), tales como carboximetil-celulosa, acetato-ftalato de celulosa, o poli(acetato de vinilo). Las tabletas pueden constar también de varias capas.

Correspondientemente, se pueden producir grageas por recubrimiento de núcleos, preparados de manera análoga a las tabletas, con agentes usualmente utilizados en revestimientos de grageas, por ejemplo kolliidon o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o un azúcar. Para conseguir un efecto de depósito o

para evitar incompatibilidades, el núcleo puede constar también de varias capas. De igual manera, también la envoltura de las grageas, con el fin de conseguir un efecto de liberación retardada, puede constar de varias capas, pudiendo utilizarse las sustancias auxiliares antes mencionadas con ocasión de las tabletas.

- 5 Los zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas conformes al invento pueden contener adicionalmente todavía un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerol o un azúcar, así como un agente mejorador del sabor, p.ej. sustancias aromatizantes, tales como vainillina o extracto de naranja. Éstos pueden contener además de ello agentes coadyuvantes de suspensión o
- 10 agentes espesantes, tales como carboximetil-celulosa de sodio, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias de protección, tales como p-hidroxil-benzoatos.

- Las soluciones para inyección e infusión se producen de un modo usual, p.ej. mediando adición de agentes isotonzantes, agentes de conservación, tales como p-
- 15 hidroxil-benzoatos, o estabilizadores, tales como sales de metales alcalinos del ácido etilén-diamina-tetraacético, eventualmente mediando utilización de agentes emulsionantes y/o agentes dispersantes, pudiéndose emplear, por ejemplo en el caso de utilizarse agua como agente de dilución, eventualmente disolventes orgánicos como solubilizantes o disolventes auxiliares, y se envasan en frascos para inyección o
- 20 bien en ampollas o frascos para infusión.

 Las cápsulas que contienen una o varias sustancias activas o combinaciones de sustancias activas, se pueden producir por ejemplo mezclando las sustancias activas con vehículos inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolas dentro de cápsulas de gelatina.

- 25 Los supositorios apropiados se pueden producir por ejemplo por mezclamiento con agentes de vehículo previstos para ello, tales como grasas neutras o un polietilenglicol o bien sus derivados.

- Como sustancias auxiliares se han de mencionar por ejemplo agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos, tales como parafinas (p.ej. fracciones del petróleo), aceites de origen vegetal (p.ej. aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o poli-funcionales (p.ej. etanol o glicerol), sustancias de vehículo, tales como
- 30 p.ej. polvos finos de piedras naturales (p.ej. caolines, tierras arcillosas, talco, greda), polvos finos de piedras sintéticas (p.ej. ácido silícico y silicatos muy dispersos), azúcares (p.ej. azúcar de caña, lactosa y glucosa), agentes emulsionantes (p.ej.
- 35 lignina, lejías residuales del procedimiento al sulfito, metil-celulosa, un almidón y una

poli(vinil-pirrolidona) y agentes de deslizamiento (p.ej. estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril-sulfato de sodio).

La aplicación se efectúa de un modo usual, de modo preferido por vía oral o transdérmica, en particular de modo preferido por vía oral. En el caso de la administración por vía oral, las tabletas, evidentemente aparte de las sustancias de vehículo mencionadas, pueden contener también aditivos, tales como p.ej. citrato de sodio, carbonato de sodio y fosfato de dicalcio juntamente con sustancias aditivas suplementarias diferentes tales como almidones, de modo preferido almidón de patata, gelatinas y sustancias similares. Además, se pueden utilizar conjuntamente agentes de deslizamiento, tales como estearato de magnesio, lauril-sulfato de sodio y talco, para la compresión de tabletas. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas, aparte de las sustancias auxiliares antes mencionadas, se pueden mezclar con diferentes agentes mejoradores del sabor o colorantes. Para el caso de la administración por vía parenteral se pueden emplear soluciones de las sustancias activas mediando utilización de materiales de vehículo líquidos apropiados. La dosificación para la administración por vía intravenosa está situada entre 1 y 1.000 mg por hora, de modo preferido entre 5 y 500 mg por hora.

A pesar de todo, puede ser eventualmente necesario apartarse de las cantidades mencionadas, y concretamente dependiendo del peso corporal o del tipo de la vía de administración, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo de su formulación y del momento o intervalo de tiempo en el que se efectúa la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente contentarse con menos que la cantidad mínima antes mencionada, mientras que en otros casos se debe sobrepasar el límite antes mencionado. En el caso de la aplicación de cantidades mayores, puede ser recomendable distribuir estas cantidades en varias tomas individuales a lo largo del día.

Los siguientes Ejemplos de formulación ilustran el presente invento, pero sin limitarlo en su extensión.

30

35

Ejemplos farmacéuticos de formulación

5	A)	<u>Tabletas</u>	<u>por tableta</u>
		Sustancia activa	100 mg
		Lactosa	140 mg
		Almidón de maíz	240 mg
		Poli(vinil-pirrolidona)	15 mg
		Estearato de magnesio	5 mg
			500 mg

10

La sustancia activa finamente molida, la lactosa y una parte de almidón de maíz se mezclan entre sí. La mezcla se tamiza, después de lo cual se humedece con una solución de poli(vinil-pirrolidona) en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. El granulado, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se comprime para formar tabletas con una forma y un tamaño apropiada/o.

20	B)	<u>Tabletas</u>	<u>por tableta</u>
		Sustancia activa	80 mg
		Lactosa	55 mg
		Almidón de maíz	190 mg
		Celulosa microcristalina	35 mg
		Poli(vinil-pirrolidona)	15 mg
		Carboximetil-almidón de sodio	23 mg
25		Estearato de magnesio	2 mg
			400 mg

La sustancia activa finamente molida, una parte del almidón de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la poli(vinil-pirrolidona) se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza y se transforma con el resto del almidón de maíz y con agua para formar un granulado, que se seca y se tamiza. A ello se añade el carboximetil-almidón de sodio y el estearato de magnesio, se mezcla y la mezcla se comprime para formar tabletas con un tamaño apropiado.

35

C) Solución para ampollas

Sustancia activa	50 mg
Cloruro de sodio	50 mg
Agua para inyectar	5 ml

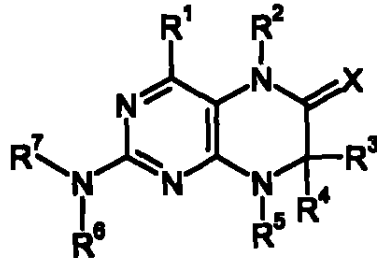
5

La sustancia activa se disuelve en agua al pH propio o eventualmente a un pH de 5,5-6,5 y se mezcla con cloruro de sodio como agente isotonzante. La solución obtenida se filtra hasta quedar exenta de pirógenos y el material filtrado se envasa en condiciones asépticas dentro de ampollas, que a continuación se esterilizan y se cierran por fusión a la llama. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de la sustancia activa.

10

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I),



(I)

5

en los que

R^1 significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, NH_2 , XH , halógeno y un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,

10 R^2 significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, CHO , XH , $-X$ -alquilo C_1-C_2 y un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente sustituido,

R^3 y R^4 iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , $-X$ -arilo, $-X$ -heteroarilo, $-X$ -cicloalquilo,

15 $-X$ -heterocicloalquilo, $-NR^5$ -arilo, $-NR^5$ -heteroarilo, $-NR^5$ -cicloalquilo, y

$-NR^5$ -heterocicloalquilo, eventualmente sustituidos, o

un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, halógeno, $COXR^6$, $CON(R^6)_2$, COR^6 y XR^6 , o

R^3 y R^4 significan en común un puente de alquilo de 2 a 5 miembros, que puede
20 contener de 1 a 2 heteroátomos,

R^5 significa hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , arilo, heteroarilo y cicloalquilo C_3-C_6 , eventualmente sustituidos, o

R^3 y R^5 ó R^4 y R^5 significan en común un puente de alquilo C_3-C_4 saturado o
25 insaturado, que puede contener de 1 a 2 heteroátomos,

R^6 significa arilo o heteroarilo, eventualmente sustituido,

R^7 significa hidrógeno o $-CO-X$ -alquilo C_1-C_4 , y

los X en cada caso independientemente unos de otros, significan O ó S ,

los R^8 en cada caso independientemente unos de otros, significan hidrógeno o un

30 radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 ,

alquinilo C_2-C_4 y fenilo, eventualmente sustituidos,

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

5 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

X y R^8 presentan los significados indicados, y

R^1 significa hidrógeno,

R^2 significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de uno de los grupos CHO, OH y CH_3 ,

10 R^3 , R^4 iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , eventualmente sustituidos, o

R^3 y R^4 significan en común un puente de alquilo C_2-C_6 ,

R^5 significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_{10} ,

15 alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} y cicloalquilo C_3-C_6 , eventualmente sustituidos, o

R^3 y R^5 ó R^4 y R^5 significan en común un puente de alquilo C_3-C_4 saturado o insaturado, que puede contener de 1 a 2 heteroátomos, y

R^7 significa hidrógeno,

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

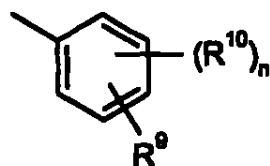
20

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que

R^1-R^5 , R^7 , R^8 y X presentan los significados indicados y

R^6 significa un radical de la fórmula general

25



en el que

n significa 1, 2, 3 ó 4,

30 R^9 significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , -CONH-alquileo C_1-C_{10} , -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo,

eventualmente sustituidos, o

significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de -O-alquil C₁-C₆-Q¹,

-CONR⁸-alquil C₁-C₁₀-Q¹, -CONR⁸-alquenil C₂-C₁₀-Q¹, -CONR⁸-Q²,

halógeno, OH, -SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -COR⁸, -COOR⁸, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸,

5 -CONR⁸O-alquil C₁-C₁₀-Q¹ y -CONR⁸OQ²,

Q¹ significa hidrógeno, -NHCOR⁸, o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de uno de los grupos -NH-arilo, -NH-heteroarilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo, eventualmente sustituidos,

Q² significa hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de

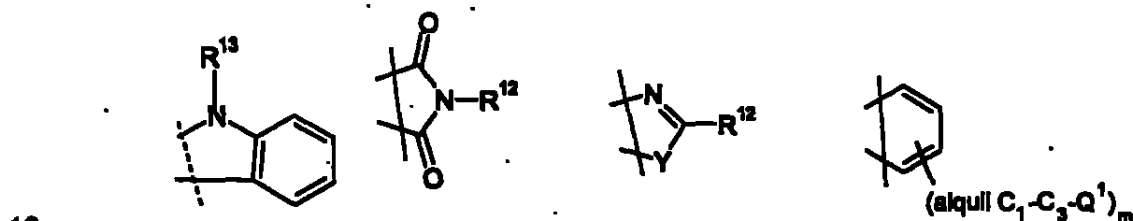
10 uno de los grupos arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ y alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₈, eventualmente sustituidos,

los R^{10} iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 , -O-alquilo C_1-C_6 , -O-alquenilo C_2-C_6 , -O-alquinilo C_2-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 , eventualmente sustituidos, o

- 5 un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, $-CONH_2$, $-COOR^8$, $-OCON(R^8)_2$, $-N(R^8)_2$, $-NHCOR^8$, $-NHCON(R^8)_2$, $-NO_2$ y halógeno,

o

radicales R^8 y R^{10} contiguos significan en común un puente de la fórmula general



Y significa O, S ó NR^{11} ,

m significa 0, 1 ó 2,

R^{11} significa hidrógeno o alquilo C_1-C_2 , y

- 15 R^{12} significa hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, alquil C_1-C_3 -fenilo, alquil C_1-C_3 -piridilo, alquil C_1-C_3 -pirazinilo, alquil C_1-C_3 -pirimidinilo y alquil C_1-C_3 -piridazinilo,

R^{13} significa alquilo C_1-C_6

- eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

- 20 4. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 3, en los que R^3-R^8 , R^9 y X presentan los significados indicados y

R^1 significa hidrógeno,

- 25 R^2 significa CH_3 , y

R^7 significa hidrógeno,

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

- 30 5. Compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 4 para su utilización como medicamento.

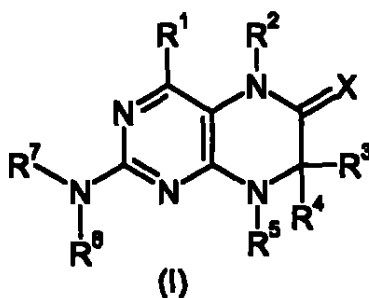
6. Compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 4 para su utilización como medicamento con efecto antiproliferativo.

7. Utilización de un compuesto de la fórmula I para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

8. Método para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, caracterizado porque a un paciente se administra una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 4.

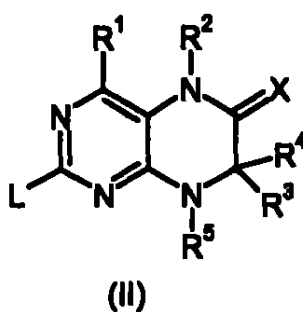
9. Formulaciones farmacéuticas, que contienen como sustancia activa uno o varios compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4 o sus sales fisiológicamente compatibles, eventualmente en combinación con las sustancias auxiliares y/o de vehículo usuales.

10. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I),



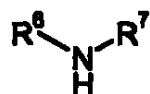
en el que

20 R^1 - R^7 y X presentan los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (II)



25 en el que

R^1 - R^5 y X presentan los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4 y L es un grupo lábil,
con un compuesto eventualmente sustituido de la fórmula general (III)



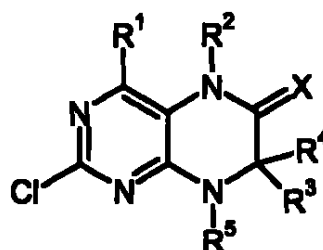
5

(III)

en el que

R^6 y R^7 presentan los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4.

11. Compuesto de la fórmula (II),



(II)

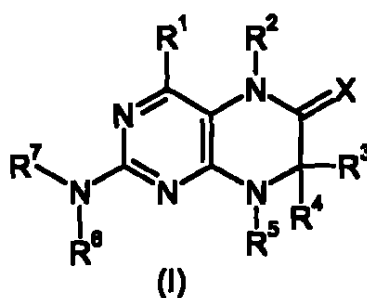
10

en el que

R^1 - R^5 y X presentan los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4.

12. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula

15 general (I),



(I)

Expediente No		04020069	No de Folio
Item		No de unidades	226
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:
 Contiene 2 figuras de arte final

227
→

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA Y COORDINACIÓN

Indicacion : 040000000000000000000000

Folios: 227

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 16,321
FECHA : MARZO 1 DE 2004

Fecha (GUB): 2004-02-04 17:00:19

Tramite : 011 MC3-PATENT 379 PARA NULA 411 PRESENTA.

Dependencia: 2030 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

***** CONSIGNACION *****

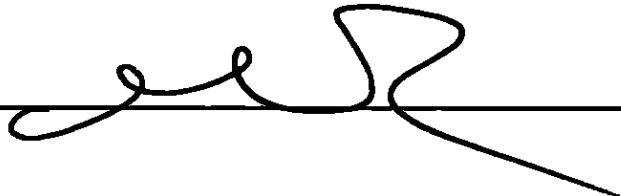
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	20338560	01/03/2004	31,169,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 13736-841-025-4

213
228

SECRETARÍA DE ECONOMÍA
Radicación: 04000063 00000004 Folio 227
Fecha (MM): 2004-03-04 17:00:19
Trámite: 011 ACT-PATENTE JP9 FASE NOC 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL FRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
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:

Claudia M Nena.

Fecha:



229

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
EMILIO FERRERO
Apoderado
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA & CO, KG

Oficio N° 04933

ASUNTO:	Radicación N°	04-20089
	Solicitud internacional	PCT/EP02/09728
	Fecha inicio fase nacional	04/05/2004
	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 copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-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 19 de Mayo 2004.

202080