

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SIR
CARRERA 4 No.
BOGOTÁ 8, COL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-097284- -00006-0000

Fecha: 2008-06-24 16:44:10 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE/II Eje 379 FASE NACIONAL II
Act 449 RESPUESTA/POSICI Folios. 11

11
50
60
50

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05097284
Asunto : Solicitud de Patente para: DIHIDRO-
PTERIDIONAS, PROCEDIMIENTOS PARA SU
PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN COMO
MEDICAMENTOS
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Clase : A61K 031/4375, A61K 031/4985, C07D 475/004
Fecha de Presentación: 26 de septiembre de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 4274 notificado por fijación en lista del 28 de marzo de 2008.

2. Mediante el Oficio No. 4274 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

2.1 Claridad de las reivindicaciones y sustento descriptivo:

En forma resumida su Despacho afirma lo siguiente:

No se encuentran soportados los tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas.

Los ensayos, no definen inequívocamente a que compuestos se le realizaron los ensayos.

No existen resultados de los ensayos descritos que corroboren la efectividad de los mismos.

No existen datos comparativos con el estado del arte previo.

No se encuentra soportado en el capítulo descriptivo, cuando la solicitud dice: "los compuestos de fórmula general (I) pueden pasar a utilizarse a solas o en combinación con otras sustancias...".

La descripción no es explícita y concreta en cuanto a las ventajas o el salto tecnológico de la solicitud.

Las reivindicaciones 1 a 5... no definen inequívocamente el alcance de la invención.

En las reivindicaciones 1 a 5: el solicitante no es claro cuando incluye expresiones como "eventualmente en sus forma de tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables.

En las reivindicaciones 7 y 8 se pretende proteger un compuesto de fórmula (I) pero el mismo está definido en esta por su uso y no por sus características esenciales.

Las palabras y expresiones: "iguales o diferentes", "eventualmente", "enlazador", "eventualmente puenteado", "grupo lábil"; no son concisas y son muy amplias.

La reivindicación 9 reclama métodos de tratamiento y estos no se consideran para protección por patente.

2.2 Novedad

Existe afectación al requisito de novedad ya que resulta idéntico al publicado en el estado de la técnica.

2.3 Nivel Inventivo

El proceso de preparación del compuesto de fórmula I carece de nivel inventivo ya que es alternativo a los previamente conocidos en el estado de la técnica.

3. Modificación a una solicitud en trámite:

Con el objeto de atender las anteriores observaciones y de conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones, sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende 10 reivindicaciones.

Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

4. Claridad y Sustento Descriptivo

Para subsanar las objeciones que sobre claridad y concisión hizo su Despacho, presento un nuevo pliego reivindicatorio con diez(10) reivindicaciones en el cual se han hecho cambios que permiten apreciar claramente el objeto reivindicado en la presente solicitud de patente. Las modificaciones efectuadas fueron las siguientes:

- En el capítulo reivindicatorio modificado, la definición de los sustituyentes en las cláusulas ha sido estrictamente limitada a los grupos para los cuales existen ejemplos específicos en la

tabla de ejemplos revelada en la presente solicitud de patente. Por lo tanto, con respecto a R3, se han adicionado los C3-C12 heterocicloalquilos que contienen 1 a 2 heteroátomos (Ej. 181) y arilos sustituidos por grupos alquilo -O-C1-C3 (Ej. 185 y 224-226). Respecto de R4, se han adicionado halogenos (Ej. 188 y 203). Respecto de Ln-R5n, se han adicionado las definiciones de n siendo 0 ó 1 y m siendo 1, puesto que de lo contrario mucho compuestos ejemplificados no estarían cubiertos (Ej 1 ó 2, 10, 11, 12 y 53 a 54). Además se definió L como arilo (Ej. 186, 187, y 202). De otro lado, se adicionó tiomorfolinilo (Ej. 218), sulfoxomorfolinilo (Ej 236), R8-azacicloheptilo (Ej 172), R8-piperazinilo (Ej 110), R8-pirolidinilo (Ej. 122), R8-morfolinilo sustituido por uno ó más grupos metilo (Ej. 1, 3 117, 233 y 234), y R8-tropanilo (Ej. 92, 139, 147, 173). Además, las definiciones de R8 y R9 se han limitado a los grupos que tienen soporte a través de ejemplos (Ej. 112, 116, 134, 204, 212, 213, 241) y las reivindicaciones 2 a 5 se han adaptado de conformidad con lo anterior. Así las cosas, el número de posibles sustituciones ha sido sustancialmente reducido para cumplir con el requisito de concisión.

Adicionalmente, la expresión grupo lábil (también conocido como *saliente*) se ha limitado a -o-metilo, -SCN, cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo o p-toluenosulfonilo, los cuales tiene soporte en la descripción.

De otro lado, la definición de R1 y R2, así como la de R8 y R9, se ha modificado para evitar el uso de la expresión "iguales o diferentes".

Por otra parte, mi Representada no considera que el término "opcionalmente" tal como está siendo empleado en la definición de los radicales, le reste claridad al capítulo reivindicatorio, toda

vez que hace referencia a listados definidos. Así las cosas, todas las modalidades, incluidas las "opcionales", pueden ser llevadas a cabo por una persona versada en la materia.

En forma similar, el término "enlazador" no puede ser reemplazado por otro, ya que este es claro para cualquier químico. El término significa un grupo conectado en ambos extremos y por lo tanto no puede ser considerado como muy amplio o impreciso. Por lo anterior y teniendo en cuenta el contexto de las reivindicaciones y el simple estudio de la fórmula (I) se entiende completamente que se trata de una especie química que une o "enlaza" el Nitrógeno con R5.

Por otra parte, se han agregado 2 reivindicaciones adicionales (la 6 y la 10), la primera de ellas dirigida a ejemplos de los compuestos tomados de la tabla de ejemplos en la descripción. La número 10 está basada en el texto de la memoria descriptiva en la página 46, línea 5 a la página 47, línea 5.

Finalmente, se eliminaron las reivindicaciones anteriormente numeradas 7-9.

Respecto de la objeción por falta de sustento descriptivo y claridad de los tautómeros, racematos, enantiómeros y diastereoisómeros, mi Representada respetuosamente se manifiesta en desacuerdo. Lo anterior pues un tautómero es por definición uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y son fácilmente convertidos de uno a otro; los diastereoisómeros son por definición estereoisómeros que no son enantiómeros; un enantiómero es por definición uno de una pareja de isómeros ópticos y un racemato es la mezcla de enantiómeros. Los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen por lo

menos un centro óptico, y por lo tanto pueden presentarse en la forma de sus isómeros, mezclados o aislados. En consecuencia, al observar la tabla con los compuestos ejemplificados se ha de notar que dichos compuestos tienen un centro óptico y que una configuración, en la mayoría de casos R, para R1 y R2 está puesta de presente en dicha tabla. Así, queda claro que la solicitud si revela enantiómeros, y consecuentemente el correspondiente enantiómero S de R1 y R2 obviamente también existe, así como sus mezclas, a saber: el racemato.

De acuerdo con lo anterior se puede concluir que las expresiones objetadas no le restan claridad al capítulo reivindicatorio y se encuentran adecuadamente soportadas en la descripción. Por otra parte, en atención a la objeción hecha por el Examinador, la expresión "y sus mezclas" (de racematos, tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros) ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.

Respecto de los resultados y pruebas de actividad, en nuestra opinión el Examinador se ha equivocado cuando señala que éstos no existen o no demuestran el efecto indicado, pues la solicitud de patente revela, tras presentar la tabla listando los compuestos, en las paginas 93, 96 y las subsiguientes, cómo fue medida la actividad en las pruebas con células tumorales humanas y en el análisis FACS. Los resultados específicos (para pruebas desarrolladas con los compuestos ejemplificados) se muestran en la tabla que revela los compuestos, como un valor EC50, en las filas "HeLa" y "H460 VINC" respectivamente, que corresponden a dos diferentes células tumorales humanas cultivadas.

De otro lado, de manera muy respetuosa no estoy de acuerdo con el Examinador en cuanto a que la expresión "los compuestos de

fórmula general (I) pueden pasar a utilizarse a solas o en combinación con otras sustancias..." afecte la patentabilidad de la invención, en vista de que esta modalidad no se encuentra reivindicada. Además es necesario incluirla en la memoria descriptiva, pues es responsabilidad del solicitante divulgar la invención de tal forma que pueda llevarse a cabo y sea clara su aplicabilidad industrial. En el presente caso dicha aplicabilidad industrial es evidentemente la implementación de la invención en un medicamento que puede contener otras sustancias, vehículos, portadores, aditivos, etc.

Finalmente, me permito poner de presente que el objeto de la presente invención es claro y está revelado en la página 2 de la solicitud en el párrafo que dice: "El objeto de la presente invención es preparar un nuevo compuesto con actividad antiinflamatoria y antiproliferativa", y que dichos compuestos "actúen como inhibidores específicos de las cinasas del ciclo celular (Serin/Threonin-Kinase-Inhibitoren)". Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser usados por ejemplo para tratar enfermedades relacionados con la actividad específica de las cinasas del ciclo celular y caracterizadas por proliferación celular excesiva o anómala. Soporte adicional para esto puede ser encontrado en los párrafos subsiguientes a la tabla de compuestos ejemplificados, en el cual se expresa "tal como fue demostrado por el análisis FACS, la inhibición de proliferación obtenida por los compuestos de acuerdo con la invención, particularmente en la fase G2/M del ciclo celular. Las células, independientemente de cuales sean las células utilizadas, se detienen durante un intervalo de tiempo determinado en esta fase del ciclo celular, antes de que se inicie la muerte celular programada.

De esta manera es claro que con las anteriores modificaciones del capítulo reivindicatorio quedan subsanadas las objeciones que por claridad y concisión hizo su Despacho, ya que ahora, dicho pliego define en forma clara un concepto inventivo cuya actividad es debidamente sustentada en la descripción; permite determinar el alcance de la protección reivindicada y compararla frente al estado del arte, de acuerdo con las disposiciones de los artículos 25, 28 y 30 de la Decisión 486.

5. Novedad de las reivindicaciones de producto

Contrario a lo señalado por su Despacho, los compuestos conforme a la presente invención NO son idénticos a lo publicado en D1, porque:

Dicho documento revela pteridinonas y su uso como inhibidores de cdks y de cinasas mediadoras del factor de crecimiento;

D1 revela derivados de pteridinonas completamente insaturados que son pteridin-7-onas ó bien (en el caso de la fórmula Ib) pteridin-6,7-dionas.

D1 además revela que los compuestos allí comprendidos exhiben inhibición de la actividad CDK y son por lo tanto adecuados para controlar desordenes proliferativos como enfermedades virales y neoplásicas.

De otro lado, la presente invención no solo reivindica compuestos que son DIHIDRITERIDINONAS (a saber: pteridinonas que son doblemente saturadas en comparación con las pteridionas de

312
313
314

D1), sino compuestos que también son pteridin-6-onas, (R1 y R2 juntos nunca representan átomos de oxígeno).

Los compuestos de conformidad con la presente invención son inhibidores de la actividad de las cinasas del ciclo celular.

En vista de lo anterior, D1 no enseña los compuestos de acuerdo con la presente invención, y más aun no revela ni sugiere los compuestos de acuerdo con la misma y específicamente no lo hace frente a la saturación de la pteridinona y menos frente a la presencia de un único grupo carbonilo en la posición 6 de la estructura.

En virtud de las diferencias estructurales sustanciales entre los compuestos enseñados en la anterioridad citada y los compuestos de conformidad con la presente invención, existe un claro salto tecnológico, a saber: compuestos que poseen una estructura inesperada y la actividad farmacológica mencionada. Así las cosas, se debe tener en cuenta que de acuerdo con los preceptos del Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención *la mera estructura ya le confiere nivel inventivo*, por lo cual solicitamos dar aplicación al indicio de nivel inventivo en el presente caso para dar por superada esta objeción.

Finalmente, si bien se reconoce que cada oficina es independiente al evaluar la patentabilidad de una invención, vale la pena señalar que la patente Europea EP1599478 y la Patente de fase nacional Peruana # 4770 (Octubre 24, 2007), equivalentes (en todo su alcance) a la presente solicitud, fueron otorgadas por estas dos oficinas bien reconocidas en consideración de la novedad y evidente nivel inventivo de la materia reivindicada en las cláusulas modificadas, ahora numeradas 1 a 10, tras haber

estudiado las enseñanzas de WO 01/19825. Como prueba de ello anexo copia de la patente otorgada EP 1599478.

6. Por lo tanto, le solicito se sirva otorgar la presente solicitud pues tanto el pliego descriptivo como las reivindicaciones se presentan de una forma clara y en consecuencia, con fundamento en las mismas una persona versada en la materia podría llevar a cabo la invención aquí reivindicada. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional sea necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2. de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

7. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio con 10 reivindicaciones;
- Formulario para modificaciones;
- Recibo por valor de \$103.000 por concepto de modificaciones en solicitud pendiente;
- Copia de la patente europea No. 1 599 478.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

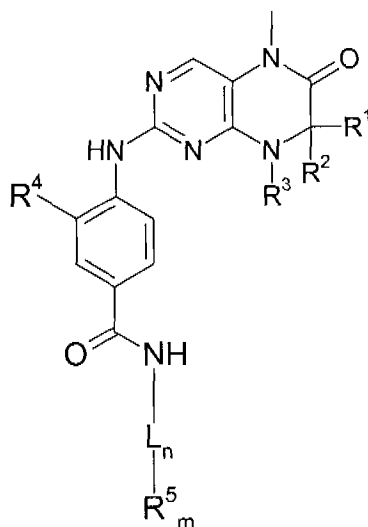
T.P.A. No. 31.929

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG. Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania Domicilio: Ingelheim, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: 05.097.284	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 10 reivindicaciones con el fin de superar la objeciones hechas por Su Despacho a esta solicitud y pido respetuosamente, que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. 08-48,134 Fecha: 17 de junio de 2008	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929	

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de la fórmula general (I),



en donde

R^1 significa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , R^2 significa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

o

R^1 y R^2 , juntos, significan un puente de alquilo de 2 a 5 miembros, R^3 significa hidrógeno o alquilo C_1-C_{12} , arilo C_6-C_{14} opcionalmente sustituido por un grupo alquilo $-O-C_1-C_3$, cicloalquilo C_3-C_{12} , heterocicloalquilo C_3-C_{12} que contiene 1 a 2 heteroátomos, o

R^1 y R^3 o R^2 y R^3 , juntos, significan un puente de alquilo C_3-C_4 saturado,

R^4 significa un grupo elegido seleccionado de hidrógeno, halógeno, o alquilo C_1-C_5 ,

L significa un enlazador elegido de alquilo C_2-C_{10} , arilo C_6-C_{14} ó, cicloalquilo C_3-C_{12} ,

n significa 0 ó 1,

m significa 1,

R^5 significa un grupo elegido de R^8 -piperazinilo, R^8 -pirrolidinilo, R^8 -morfolinilo sustituido por uno ó más grupos metilo, R^8 -piperidinilo opcionalmente sustituido por uno ó mas grupos metilo,

R⁸-azacicloheptilo, R⁸-tropenilo, -NR⁸R⁹, sulfoxomorfolinilo o tiomorfolinilo,

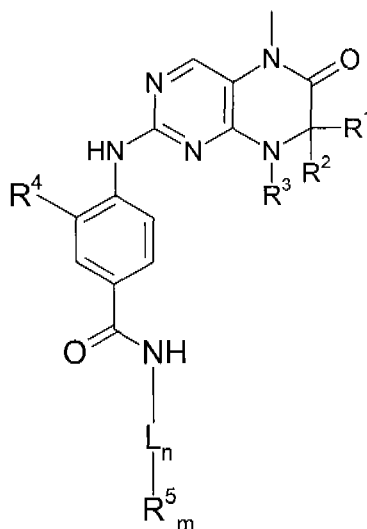
Y

R⁸ significa hidrógeno, o un radical elegido de alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₄, -alquil C₁-C₄-arilo C₆-C₁₄, piranilo, ó C₁-C₄-alquilcarbonilo,

R⁹ significa hidrógeno, o un radical elegido de alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₄, -alquil C₁-C₄-arilo C₆-C₁₄, piranilo, ó C₁-C₄-alquilcarbonilo,

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

2.- Compuestos de la fórmula general (I),



en donde

R¹ a R⁴, R⁶ a R⁹, L y m presentan el significado definido en la reivindicación 1, y

n significa 1,

R⁵ significa un radical que está unido a L a través de un átomo de nitrógeno, elegido de R⁸-piperazinilo, R⁸-pirrolidinilo, R⁸-morfolinilo sustituido por uno ó mas grupos metilo, R⁸-piperidinilo opcionalmente sustituido por uno ó mas grupos metilo, ó R⁸-azacicloheptilo,

opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, u opcionalmente, de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

3.- Compuestos según la reivindicación 1, en donde

R^1 a R^4 , R^6 a R^9 , L, n y m presentan el significado definido en la reivindicación 1,

R^5 significa un radical que está unido a L a través de un átomo de carbono, elegido de R^8 -piperidinilo sustituido por uno o mas grupos metilo, R^8 -piperazinilo, R^8 -pirrolidinilo, R^8 -morfolinilo sustituido por uno o mas grupos metilo, R^8 -tropenilo o R^8 -azacicloheptilo,

opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, y opcionalmente, de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

4.- Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

L, m, n y R^3 a R^9 presentan los significados indicados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y

R^1 significa un radical elegido de hidrógeno, Me, Et, ó Pr;

R^2 significa un radical elegido de hidrógeno, Me, Et, ó Pr, o

R^1 y R^2 , juntos, forman un puente de alquilo C_2 - C_4 ,

opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, u opcionalmente, de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

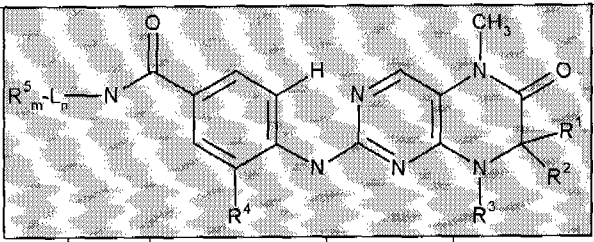
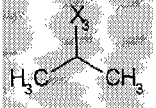
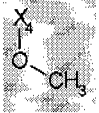
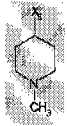
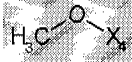
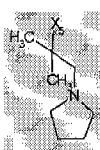
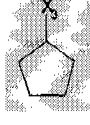
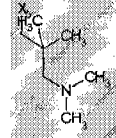
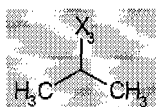
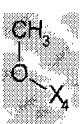
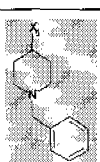
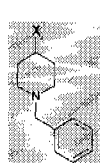
5.- Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

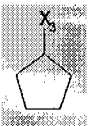
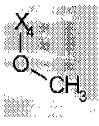
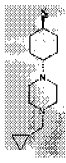
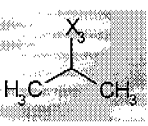
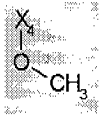
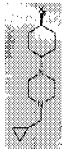
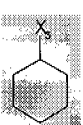
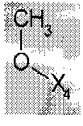
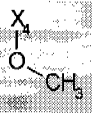
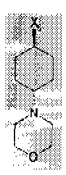
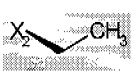
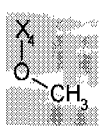
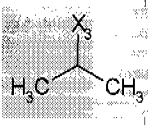
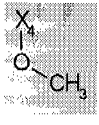
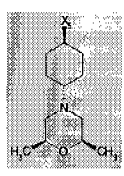
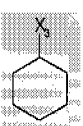
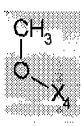
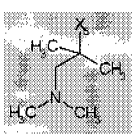
R^1 a R^3 , m, n y R^5 a R^9 presentan el significado indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y

R^4 significa un radical elegido de hidrógeno, OMe, OEt, F, Cl ó Br, y

L significa un enlazador elegido del grupo consistente en fenilo, ciclohexilo ó alquilo C_1 - C_6 , opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, u opcionalmente, de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

6.- Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que son uno de los compuestos seleccionados del grupo que consiste de los siguientes compuestos,

						
Example	$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	Config. $\underline{R^1}$ or $\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^4}$	$\underline{L_n-R^5_m}$
27	H		R			
44	H		R		H	
46	H		R			
55	H		R			
58	H		R			
102	H		R			
103	H		R			

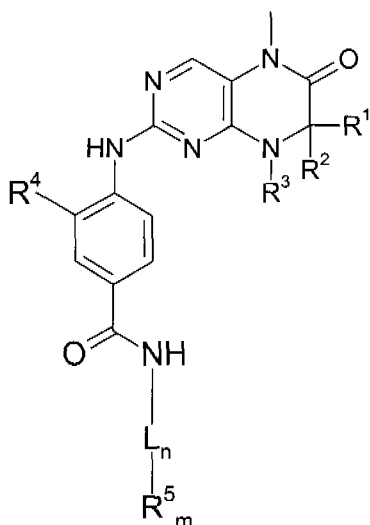
105	H		R			
110	H		R			
115	H		R			
133	H		R			
134	H		R			
234	H		R			
240	H		R			

en donde las abreviaciones X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 usadas en la tabla en cada caso significan un enlace a una posición en la formula general que se muestra en la Tabla en lugar de los grupos correspondientes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and $L_n-R_m^5$;

opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, u opcionalmente, de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

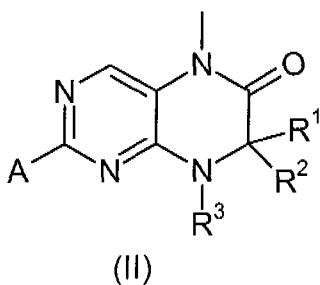
7.- Preparados farmacéuticos, que como sustancia activa contienen uno o varios compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6, o sus sales fisiológicamente compatibles, opcionalmente en combinación con sustancias auxiliares y/o de vehículo usuales.

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



en el que

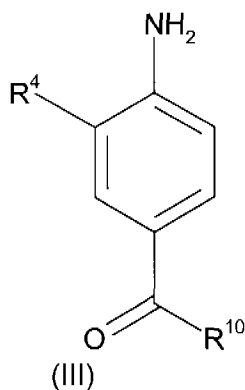
R^1 - R^5 , m, n y L presentan los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (II)



en el que

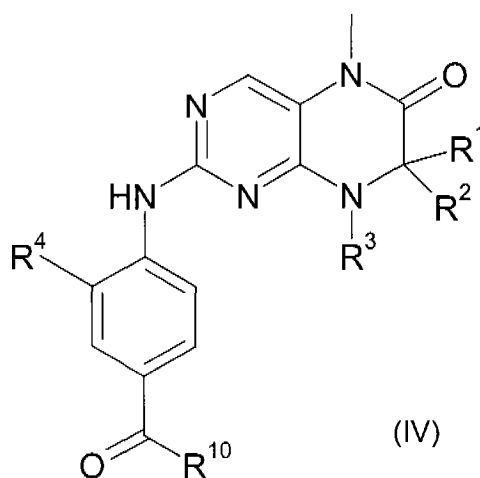
R^1 - R^3 presentan los significados indicados en las cláusulas 1 a 5, y A es un grupo lábil seleccionado de entre -o-metil, -SCN, cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, o p-toluenosulfonilo,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (III),



en donde

R^4 presenta el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 5 y R^{10} significa -OH, -NH-L- R^5 , -O-metilo, ó -O-etilo, donde L y R^5 tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 5; y opcionalmente, a continuación, el producto de la fórmula general (IV)



en donde

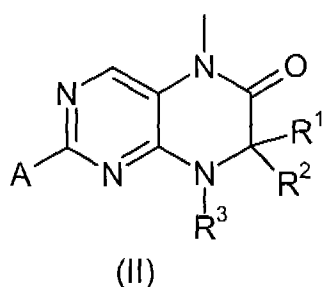
R^1 a R^4 presentan los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 5 y R^{10} significa -OH, -NH-L- R^5 , -O-metilo u -O-etilo, opcionalmente después de una previa hidrólisis del grupo éster -COR¹⁰, se hace reaccionar con una amina de la fórmula general (V)



en donde

R^5 presenta el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 5.

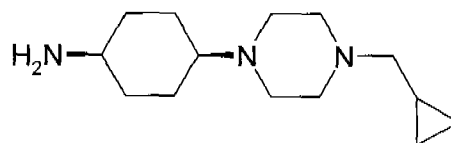
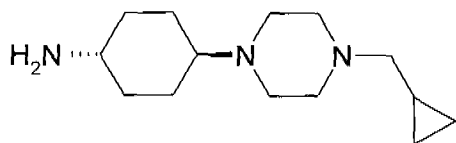
9.- Compuesto de la fórmula (II),



en donde

R^1 - R^3 presentan el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 5 y A es un grupo lábil seleccionado de entre -o-metil, -SCN, cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, o p-toluenosulfonilo.

10.- Compuesto intermediario para preparar el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde L es un grupo ciclohexilo, n es 1, m es 1, R^5 es un grupo 4-ciclopropilmetil-piperazinilo, siendo dicho compuesto intermediario, cis- ó trans-4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina



324
324



(11) **EP 1 599 478 B1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

- (45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
09.05.2007 Patentblatt 2007/19
- (51) Int Cl.:
C07D 475/04 ^(2006.01) **A61K 31/4375** ^(2006.01)
A61K 31/4985 ^(2006.01)
- (21) Anmeldenummer: **03816028.9**
- (86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP2003/001935
- (22) Anmeldetag: **26.02.2003**
- (87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 2004/076454 (10.09.2004 Gazette 2004/37)

(54) **DIHYDROPTERIDINONE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL**

DIHYDROPTERIDINONES, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF IN THE FORM OF DRUGS

DIHYDROPTERIDINONES, PRODEDE DE PRODUCTION ET UTILISATION DE CES DERNIERES COMME MEDICAMENTS

- | | |
|---|---|
| <p>(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LU MC NL PT SE SI SK TR
Benannte Erstreckungsstaaten:
LT LV RO</p> <p>(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
30.11.2005 Patentblatt 2005/48</p> <p>(73) Patentinhaber: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
55216 Ingelheim am Rhein (DE)</p> <p>(72) Erfinder:
• HOFFMANN, Matthias
88441 MITTELBIBERACH (DE)
• GRAUERT, Matthias
88400 BIBERACH (DE)
• BRANDL, Trixi
4056 Basel (CH)
• BREITFELDER, Steffen
88433 ASSMANNSHARDT (DE)
• EICKMEIER, Christian
88441 MITTELBIBERACH (DE)</p> | <p>• STEEGMAIER, Martin
A-1120 WIEN (AT)
• SCHNAPP, Gisela
88400 BIBERACH-RINDENMOOS (DE)
• BAUM, Anke
A-2534 ALLAND (AT)
• QUANT, Jens, Jürgen
A-2353 GUNTRAMSDORF (AT)
• SOLCA, Flavio
A-1230 WIEN (AT)
• COLBATZKY, Florian
88441 STAFFLANGEN (DE)</p> <p>(56) Entgegenhaltungen:
WO-A-01/19825 WO-A-02/076985
WO-A-03/020722</p> <p>• FERRAND G ET AL: "Synthesis and potential antiallergic activity of new pteridinones and related compounds." EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 31, Nr. 4, 1996, Seiten 273-280, XP002246920 ISSN: 0223-5234</p> |
|---|---|

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

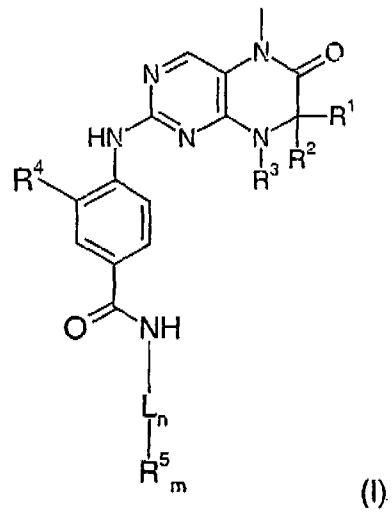
EP 1 599 478 B1

325
325

EP 1 599 478 B1

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Dihydropteridinone der allgemeinen Formel (I)



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

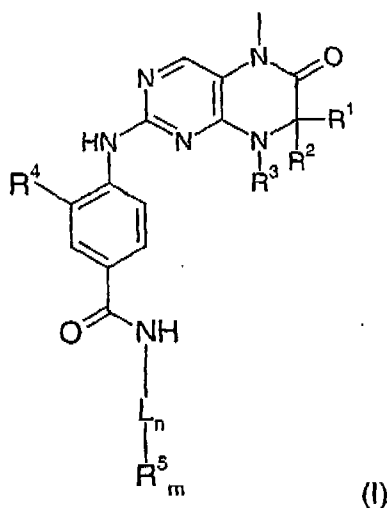
Hintergrund der Erfindung

[0002] 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. Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung neue Verbindungen mit antiinflammatorischer und antiprolifei-ativer Wirkung bereitzustellen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0003] Überraschenderweise wurde gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Reste L und R¹ bis R⁵ die nachstehend genannten Bedeutungen haben, als Inhibitoren spezifischer Zellzyktuskinasen wirken. Somit können die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise zur Behandlung von Erkrankungen, die mit der Aktivität spezifischer Zellzykluskinasen in Zusammenhang stehen und durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind, verwendet werden.

[0004] Die vorliegende Erfindung betrifft daher Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

R¹, R² gleich oder verschieden, Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, oder

R¹ und R² gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann,

R³ Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl, C₂-C₁₂-Alkyl und C₆-C₁₄-Aryl, oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem und/oder verbrücktem C₃-C₁₂-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Cycloalkenyl, C₇-C₁₂-Polycycloalkyl, C₇-C₁₂-Polycycloalkenyl, C₅-C₁₂-Spirocycloalkyl, C₃-C₁₂-Heterocycloalkyl, das 1 bis 2 Heteroatome enthält, und C₃-C₁₂-Heterocycloalkenyl, das 1 bis 2 Heteroatome enthält, oder

R¹ und R³ oder R² und R³ gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte C₃-C₄-Alkylbrücke, die 1 Heteroatom enthalten kann,

R⁴ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, -CN, Hydroxy, -NR₆R₇ und Halogen, oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkyl, C₁-C₅-Alkyloxy, C₂-C₅-Alkenyloxy, C₂-C₅-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfoxo und C₁-C₆-Alkylsulfonyl,

L ein Linker ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₂-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₆-C₁₄-Aryl, -C₂-C₄-Alkyl-C₆-C₁₄-Aryl, -C₆-C₁₄-Aryl-C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls verbrücktem C₃-C₁₂-Cycloalkyl und Heteroaryl, das 1 oder 2 Stickstoffatome enthält,

n 0 oder 1

m 1 oder 2

R⁵ ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Piperazinylcarbonyl, Pyrrolidinyl, Tropenyl, R⁸-Diketomethylpiperazinyl, Sulfoxomorpholinyl, Sulfonylmorpholinyl, Thiomorpholinyl, -NR⁸R⁹ und Azacycloheptyl,

R⁶, R⁷ gleich oder verschieden, Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, und

R⁸, R⁹ unsubstituierte Stickstoffsubstituenten an R⁵, gleich oder verschieden, entweder Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆-Alkyl, -C₁-C₄-Alkyl-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₆-C₁₄-Aryl, -C₁-C₄-Alkyl-C₆-C₁₄-Aryl, Pyranyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyl, C₆-C₁₄-Arylcarbonyl-, C₁-C₄-Alkylcarbonyl-, C₆-C₁₄-Arylmethyloxycarbonyl-, C₆-C₁₄-Arylsulfonyl-, C₁-C₄-Alkylsulfonyl- und C₆-C₁₄-Aryl-C₁-C₄-Alkylsulfonyl-, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, bedeuten.

[0005] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (1), worin

EP 1 599 478 B1

R¹ bis R⁴, R⁶ und R⁷ die angegebene Bedeutung aufweisen, und
L ein Linker ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₂-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₆-C₁₄-Aryl, -C₂-C₄-Alkyl-C₆-C₁₄-Aryl, - C₆-C₁₄-Aryl-C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls verbrücktem C₃-C₁₂-Cycloalkyl und Heteroaryl, das 1 oder 2 Stickstoffatome enthält

n 1

m 1 oder 2

R⁵ ein Rest, der über ein Stickstoffatom an L gebunden ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem Morpholinyl, Piperidinyl, R⁸-Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Tropenyl, R⁸-Diketomethylpiperazinyl, Sulfoxomorpholinyl, Sulfonylmorpholinyl, Thiomorpholinyl, -NR⁸R⁹ und Azacycloheptyl,
R⁸, R⁹ unsubstituierte Stickstoffsubstituenten an R⁵, gleich oder verschieden, die Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆-Alkyl, -C₁-C₄-Alkyl-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₆-C₁₄-Aryl, -C₁-C₄-Alkyl-C₆-C₁₄-aryl, Pyranyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyl, C₆-C₁₄-Arylcarbonyl-, C₁-C₄-Alkylcarbonyl-, C₆-C₁₄-Arylmethyloxycarbonyl-, C₆-C₁₄-Arylsulfonyl-, C₁-C₄-Alkylsulfonyl- und C₆-C₁₄-Aryl-C₁-C₄-Alkylsulfonyl-,

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

[0006] Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

R¹ bis R⁴, R⁶ und R⁷ die angegebene Bedeutung aufweisen,
L ein Linker ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₂-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₆-C₁₄-Aryl, -C₂-C₄-Alkyl-C₆-C₁₄-Aryl, - C₆-C₁₄-Aryl-C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls verbrücktem C₃-C₁₂-Cycloalkyl und Heteroaryl, das 1 oder 2 Stickstoffatome enthält

n 0 oder 1

m 1 oder 2

R⁵ ein Rest, der über ein Kohlenstoffatom an L gebunden ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus R⁸ - Piperidinyl-, R⁸R⁹-Piperazinyl-, R⁸-Pyrrolidinyl, R⁸-Piperazinylcarbonyl-, R⁸-Tropenyl, R⁸-Morpholinyl und R⁸-Azacycloheptyl, und
R⁸, R⁹ unsubstituierte Stickstoffsubstituenten an R⁵, gleich oder verschieden, die Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆-Alkyl, -C₁-C₄-Alkyl-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₆-C₁₄-Aryl, -C₁-C₄-Alkyl-C₆-C₁₄-aryl, Pyranyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyl, C₆-C₁₄-Arylcarbonyl-, C₁-C₄-Alkylcarbonyl-, C₆-C₁₄-Arylmethyloxycarbonyl-, C₆-C₁₄-Arylsulfonyl-, C₁-C₄-Alkylsulfonyl- und C₆-C₁₄-Aryl-C₁-C₄-Alkylsulfonyl-, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

bedeuten.

[0007] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

L, m, n und R³ bis R⁹ die angegebene Bedeutung aufweisen, und
R¹, R² gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Me, Et, Pr, oder R¹ und R² gemeinsam eine C₂-C₄-Alkylbrücke bilden,
gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

bedeuten.

[0008] Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel 1, worin

R¹, R², m, n und R⁵ bis R⁸ die angegebene Bedeutung aufweisen, und
R³ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₆-Heterocycloalkyl und C₆-C₁₄-Aryl oder

328
328

EP 1 599 478 B1

R¹ und R³ oder R² und R³ gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte C₃-C₄-Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann,

R⁴ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, OMe, OH, Me, Et, Pr, OEt, NHMe, NH₂, F, Cl, Br, O-Propargyl, O-Butinyl, CN, SMe, NMe₂, CONH₂, Ethinyl, Propinyl, Butinyl und Allyl, und

L ein Linker ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem Phenyl, Phenylmethyl, Cyclohexyl und verzweigtem C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

bedeuten.

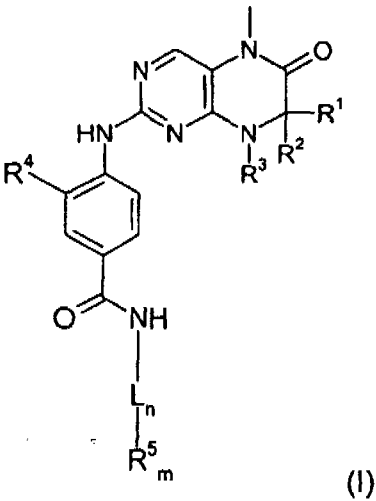
[0009] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I zur Verwendung als Arzneimittel.

[0010] Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel I zur Verwendung als Arzneimittel mit antiproliferativer Wirkung.

[0011] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Krebs, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen.

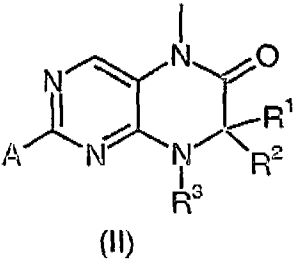
[0012] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren physiologisch verträgliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

[0013] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I),



worin

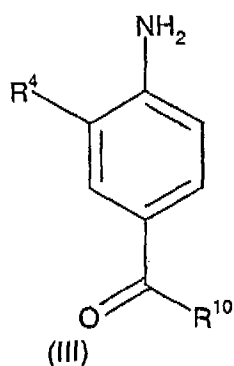
R¹-R^{5m}, n und L die angegebene Bedeutung aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



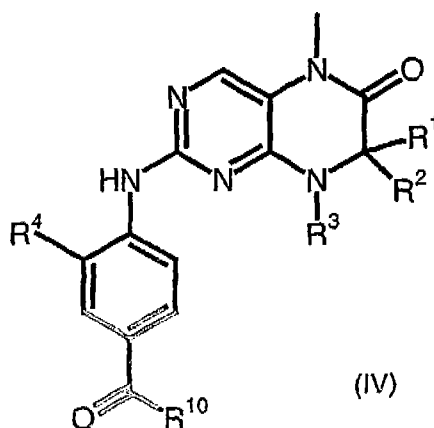
329
354

EP 1 599 478 B1

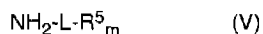
worin
R¹-R³ die angegebene Bedeutung aufweisen und A eine Abgangsgruppe ist, mit einer gegebenenfalls substituierten
Verbindung der allgemeinen Formel (III),



worin
R⁴ die angegebene Bedeutung aufweist und
R¹⁰ OH, NH-L-R⁵, -O-Methyl, -O-Ethyl bedeutet,
umgesetzt wird, und gegebenenfalls anschließend das Produkt der allgemeinen Formel (IV)



worin
R¹ bis R⁴ die angegebene Bedeutung aufweist und
R¹⁰ OH, -NH-L-R⁵, -O-Methyl oder -O-Ethyl bedeutet,
gegebenenfalls nach vorhergehender Hydrolyse der Estergruppe -COR¹⁰, mit einem Amin der allgemeinen Formel
(V)

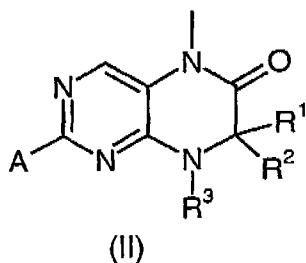


worin
R⁵ die angegebene Bedeutung aufweist,

umgesetzt wird.
[0014] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Verbindung der Formel (II),

330
330

EP 1 599 478 B1



worin

R¹-R³ die angegebene Bedeutung aufweisen und A eine Abgangsgruppe ist.

[0015] Als Alkylgruppen sowie Alkylgruppen, welche Bestandteil anderer Reste sind, werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1 - 6, besonders bevorzugt 1-4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl und Dodecyl. Sofern nicht anders genannt, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl und Dodecyl sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Propyl die beiden isomeren Reste n-Propyl und iso-Propyl, die 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 Fluor substituiert sein. Es können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkylgruppe ersetzt sein.

[0016] Als Alkylbrücke werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methylen, Etyhlen, Propylen-, Isopropylen-, n-Butylen, iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl etc. Brücken bezeichnet. Besonders bevorzugt sind Methylen, Etyhlen, Propylen- und Butylen-Brückeh. In den genannten Alkylbrücken können gegebenenfalls 1 bis 2 C-Atome durch ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel ersetzt sein

[0017] Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 2 - 6 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 2 - 3 Kohlenstoffatomen 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 Butenyl 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-1-Propenyl, 1-Methyl-2-Propenyl, 2-Methyl-1-Propenyl, 2-Methyl-2-Propenyl und 1-Ethyl-1-Ethenyl.

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 substituiert sein. Es können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkenylgruppe ersetzt sein.

[0018] Als Alkynylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkynylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, beispielsweise Ethinyl, Propargyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl etc., vorzugsweise Ethinyl oder Propinyl.

[0019] In den vorstehend genannten Alkynylgruppen können, soweit nicht anders beschrieben, gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch andere Reste ersetzt sein. Beispielsweise können diese Alkylgruppen Fluor substituiert sein. Es können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkynylgruppe ersetzt sein.

[0020] 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 der nachfolgend genannten Substituenten tragen kann: OH, NO₂, CN, OMe, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, Halogen, 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, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl, vorzugsweise -O-Methyl oder -O-Ethyl, -CONH₂, .

Als Heteroarylreste, in denen bis zu zwei C-Atome durch ein oder zwei Stickstoffatome ersetzt sind werden beispielsweise, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Pyridin, Pyrimidin, , genannt, wobei jeder der vorstehend genannten Heteroarylringe gegebenenfalls ferner an einen Benzolring anneliert sein kann, vorzugsweise Benzimidazol, und wobei diese Heterocyclen ,soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen können: F, Cl, Br, OH, OMe, Methyl, Ethyl, CN, CONH₂, NH₂, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Pyridyl.

[0021] Als Cycloalkylreste werden Cycloalkylreste mit 3 - 12 Kohlenstoffatomen beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl

EP 1 599 478 B1

bezeichnet, wobei jeder der vorstehend genannten Cycloalkylreste gegebenenfalls ferner einen oder mehrere Substituenten tragen kann, beispielsweise: OH, NO₂, CN, OMe, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂ oder Halogen, 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, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl, vorzugsweise -COO-Methyl oder -COO-Ethyl oder -CONH₂. Besonders bevorzugte Substituenten der Cycloalkylreste sind =O, OH, NH₂, Methyl oder F.

[0022] Als Cycloalkenylreste werden Cycloalkylreste mit 3 - 12 Kohlenstoffatomen, die mindestens eine Doppelbindung aufweisen, beispielsweise Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl oder Cycloheptenyl, vorzugsweise Cyclopropenyl, Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl bezeichnet, wobei jeder der vorstehend genannten Cycloalkenylreste gegebenenfalls ferner einen oder mehrere Substituenten tragen kann.

[0023] "=O" bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

[0024] Als Heterocycloalkylreste werden, soweit in den Definitionen nicht anders beschrieben, 3 bis 12 gliedrige, vorzugsweise 5- , 6- oder 7-gliedrige, gesättigte oder ungesättigte Heterocyclen, die als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können, beispielsweise Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Dihydrothiophen, Thiolan, Dithiolan, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazolin, Pyrazolidin, Imidazolin, Imidazolidin, Tetrazol, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrizin, Morpholin, Thiomorpholin, Diazepan, Oxazin, Tetrahydro-oxazinyl, Isothiazol, Pyrazolidin genannt, vorzugsweise Morpholin, Pyrrolidin, Piperidin oder Piperazin, genannt, wobei der Heterocyclen gegebenenfalls Substituenten tragen kann, beispielsweise C₁-C₄-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl.

[0025] Als Polycycloalkylreste werden gegebenenfalls substituierte, Bi-, Tri-tetra- oder pentacyclische Cycloalkylreste, beispielsweise Pinan, 2,2,2-Octan, 2,2,1-Heptan oder Adamantan, bezeichnet. Als Polycycloalkenylreste werden gegebenenfalls verbrückte oder/und substituierte, 8- gliedrige Bi-, Tri-tetra- oder pentacyclische Cycloalkenylreste, vorzugsweise Bicycloalkenyl- oder Tricycloalkenylreste, sofern sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, beispielsweise Norbornen, bezeichnet.

Als Spiroalkylreste werden gegebenenfalls substituierte spirocyclische C₅-C₁₂ Alkylreste bezeichnet.

[0026] Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, besonders bevorzugt Chlor.

[0027] Als Abgangsgruppe A wird, gleich oder verschieden, eine Abgangsgruppe wie beispielsweise -o-Methyl, -SCN, Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl, Trifluormethansulfonyl oder p-Toluolsulfonyl, vorzugsweise Chlor bezeichnet.

[0028] 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, beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure, oder organische Säuren, wie beispielsweise Oxal-, Fumar-, Diglycol- oder Methansulfonsäure, vorliegen.

[0029] Der Substituent R¹ kann Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem und/oder verzweigtem C₁-C₆-Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl.

[0030] Der Substituent R² kann Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem und/oder verzweigtem C₁-C₆-Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl.

[0031] R¹ und R² können gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylbrücke, vorzugsweise eine Ethylen-, Propylen- oder Butylenbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann, vorzugsweise Sauerstoff oder Stickstoff, bedeuten, besonders bevorzugt Ethylen, Propylen.

[0032] Der Substituent R³ kann Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem und/oder verzweigtem C₁-C₁₂-Alkyl, vorzugsweise Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl oder Hexyl, besonders bevorzugt Propyl, Butyl, Pentyl oder Hexyl, C₂-C₁₂-Alkenyl, vorzugsweise C₅-C₇-Alkenyl, C₂-C₁₂-Alkynyl, vorzugsweise C₅-C₇-Alkynyl und C₆-C₁₄-Aryl, vorzugsweise Phenyl ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem und/oder verbrücktem C₃-C₁₂-Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclopentyl oder Cyclohexyl, C₃-C₁₂-Cycloalkenyl, vorzugsweise C₅-C₇-Cycloalkenyl, C₇-C₁₂-Polycycloalkyl, C₇-C₁₂-Polycycloalkenyl, C₅-C₁₂-Spirocycloalkyl, C₃-C₁₂-Heterocycloalkyl, vorzugsweise Pyranyl oder Piperinyl, Pyrrolidinyl, Pyrazinyl oder Morpholinyl, das 1 bis 2 Heteroatome enthält, vorzugsweise Sauerstoff oder Stickstoff, und C₃-C₁₂-Heterocycloalkenyl, das 1 bis 2 Heteroatome enthält, vorzugsweise Sauerstoff oder Stickstoff, bedeuten. Insbesondere bevorzugt bedeutet der Substituent R³ Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, Cyclopentyl, Phenyl oder Cyclohexyl.

[0033] R¹ und R³ oder R² und R³ können gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte C₃-C₄-Alkylbrücke, die 1 Heteroatom enthalten kann, vorzugsweise Sauerstoff oder Stickstoff, bedeuten.

[0034] Der Substituent R⁴ kann ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, -CN, Hydroxy, -NR⁶R⁷ und Halogen, vorzugsweise Chlor oder Fluor, besonders bevorzugt Chlor oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₆-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, C₂-C₆-Alkenyl, vorzugsweise Ethenyl oder Propenyl, C₂-C₆-Alkynyl, vorzugsweise Etyhynyl, Propinyl oder Butinyl, C₁-C₅-Alkyloxy, vorzugsweise Methoxy, Ethoxy oder Propargyloxy, C₂-C₅-Alkenyloxy, C₂-C₅-Alkynyloxy,

332
32

EP 1 599 478 B1

C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfoxo und C₁-C₆-Alkylsulfonyl bedeuten.

[0035] Insbesondere bevorzugt bedeutet der Substituent R⁴ Methoxy, Methyl, Ethoxy, Ethyl, Propargyloxy oder Chlor.

[0036] L kann einen Linker ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₂-C₁₀-Alkyl, vorzugsweise Ethyl, Propyl, Butyl oder Pentyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₆-C₁₄-Aryl, vorzugsweise Phenyl, -C₂-C₄-Alkyl-C₆-C₁₄-Aryl, -C₆-C₁₄-Aryl-C₁-C₄-Alkyl, vorzugsweise -Phenyl-methyl, gegebenenfalls verbrücktem C₃-C₁₂-Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclohexyl, und Heteroaryl, das 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, bedeuten.

n bedeutet 0 oder 1

m bedeutet 1 oder 2, vorzugsweise 1.

R⁵ kann ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Piperazinylcarbonyl, Pyrrolidinyl, Tropenyl, R⁸-Diketomethylpiperazinyl, Sulfoxomorpholinyl, Sulfonylmorpholinyl, Thiomorpholinyl, -NR⁸R⁹ und Azacycloheptyl, vorzugsweise Piperidinyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Sulfoxomorpholinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl oder Tropenyl, bedeuten.

[0037] Die Reste R⁶ und R⁷ können, gleich oder verschieden sein und Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, bedeuten.

Die Reste R⁸ und R⁹ können unsubstituierte Stickstoffsubstituenten an R⁵ sein, gleich oder verschieden sein und entweder Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, -C₁-C₄-Alkyl-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, vorzugsweise -CH₂-Cyclopropyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₆-C₁₄-Aryl, vorzugsweise Phenyl, -C₁-C₄-Alkyl-C₆-C₁₄-aryl, vorzugsweise Benzyl, Pyranyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyranyl, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyl, C₆-C₁₄-Arylcarbonyl-, C₁-C₄-Alkylcarbonyl-, C₆-C₁₄-Arylmethyloxycarbonyl-, C₆-C₁₄-Arylsulfonyl-, C₁-C₄-Alkylsulfonyl-, und C₆-C₁₄-Aryl-C₁-C₄-Alkylsulfonyl-, bedeuten.

Insbesondere bevorzugt bedeutet der Substituent R⁸ Methyl, Ethyl oder Propyl. Insbesondere bevorzugt bedeutet der Substituent R⁹ Methyl, Ethyl oder Propyl.

[0038] Der R¹⁰ kann ein Substituent ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus OH, NH₂-LR⁵, -O-Methyl und -O-Ethyl, vorzugsweise OH, LR⁵, -O-Methyl oder -O-Ethyl bedeuten.

[0039] Alle in der Bedeutung für R¹ bis R¹⁰ genannten Reste können gegebenenfalls verzweigt und/oder substituiert sein.

[0040] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann nach den im folgenden beschriebenen Syntheseverfahren A erfolgen, wobei die Substituenten der allgemeinen Formeln (A1) bis (A9) die zuvor genannten Bedeutungen haben. Dieses Verfahren ist als Erläuterung der Erfindung zu verstehen ohne selbige auf deren Gegenstand zu beschränken.

Verfahren A

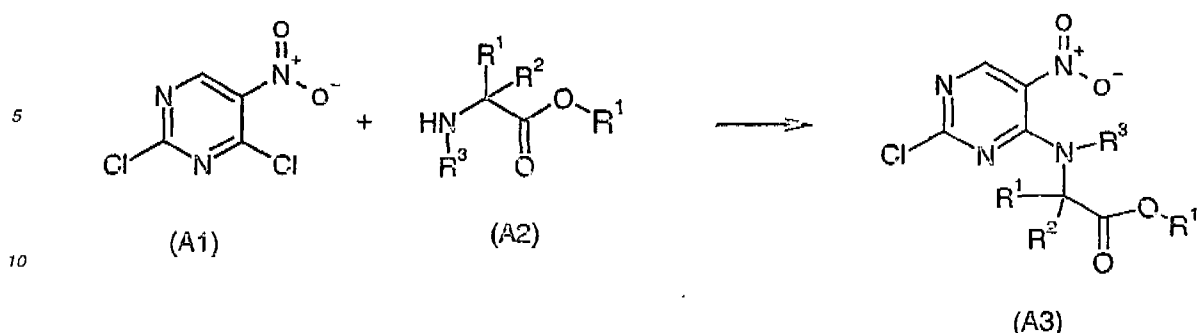
Stufe 1 A

[0041] 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. Ranajuh, M. M. Joullie *Synth. Commun.* **1996**, 26, 1379-1384, hergestellt werden.

Schema 1A

333
333

EP 1 599 478 B1



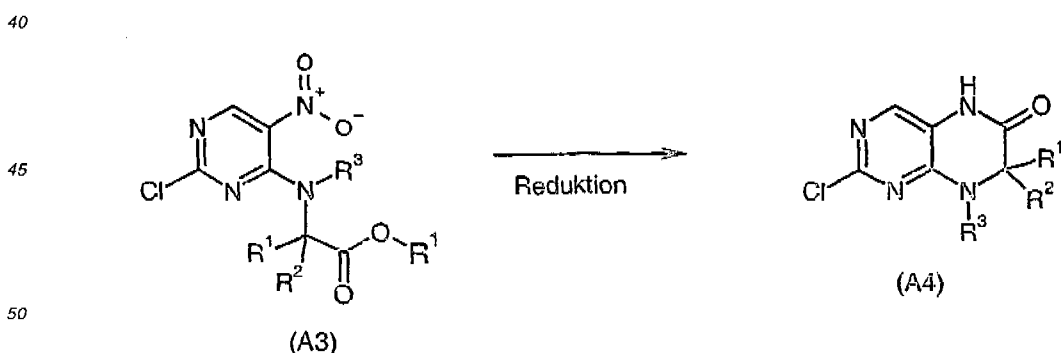
15 **[0042]** In Stufe 1A werden 1 Äquivalent der Verbindung (A1) und 1 bis 1,5 Äquivalente, bevorzugt 1,1 Äquivalente einer Base, vorzugsweise Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, Calciumcarbonat, besonders bevorzugt Kaliumcarbonat, in einem Verdünnungsmittel gegebenenfalls mit Wasser gemischt, beispielsweise Aceton, Tetrahydrofuran, Diethylether, Cyclohexan, Petrolether oder Dioxan, vorzugsweise Cyclohexan oder Diethylether, gerührt.

20 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, Cyclohexan oder Dioxan, zugetropft. 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 Wasserversetzt 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.

30 Stufe 2A

[0043] Die in Stufe 1A erhaltene Verbindung (A3) wird an der Nitrogruppe reduziert und zur Verbindung der Formel (A4) cyclisiert (Schema 2A).

35 Schema 2A



55 **[0044]** In Stufe 2A werden 1 Äquivalent der Nitroverbindung (A3) in einer Säure gelöst, vorzugsweise Eisessig, Ameisensäure oder wässrige Salzsäure, bevorzugt Eisessig, 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

334

334

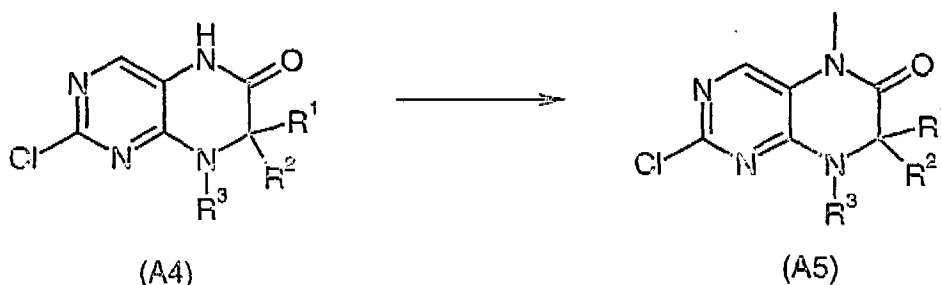
EP 1 599 478 B1

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 filtriert. Die organische Phase wird getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand (Verbindung (A4)) kann chromatographisch oder mittels Kristallisation gereinigt oder als Rohprodukt in Stufe 3A der Synthese eingesetzt werden.

Stufe 3A

[0045] Die in Stufe 2A erhaltene Verbindung (A4) kann durch elektrophile Substitution gemäß Schema 3A zur Verbindung der Formel (A5) umgesetzt werden.

Schema 3A



[0046] In Stufe 3A werden 1 Äquivalent des Amides der Formel (A4) in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, vorzugsweise Dimethylacetamid, gelöst und auf etwa -5 bis 5 °C, vorzugsweise 0 °C, abgekühlt.

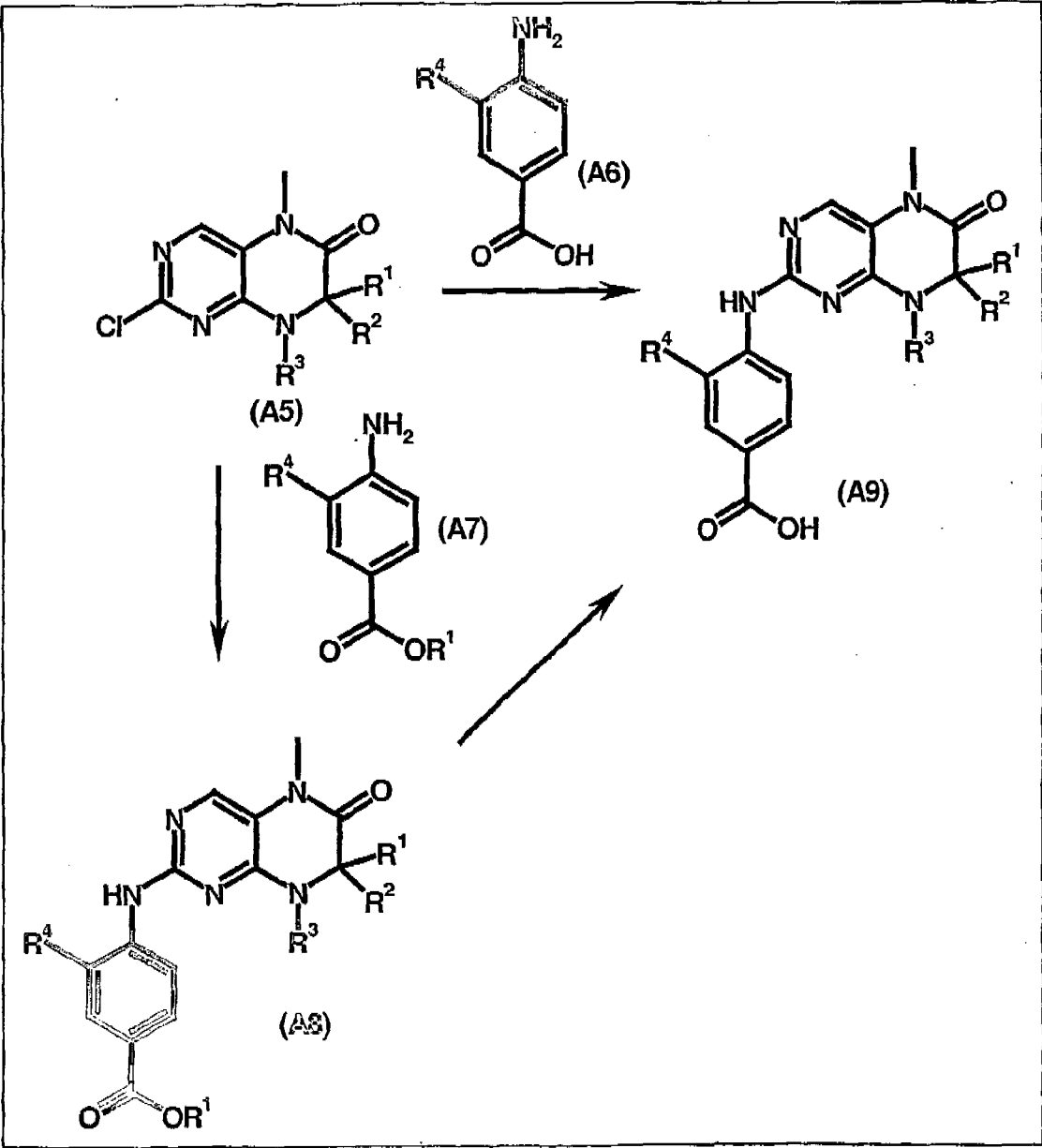
Anschließend wird 0,9 bis 1,3 Äquivalente Natriumhydrid und 0,9 bis 1,3 Äquivalente eines Methylierungsreagenzes, beispielsweise Methyljodid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 0,1 - 3 Stunden, vorzugsweise etwa 1 Stunde, bei etwa 0 bis 10 °C, vorzugsweise bei etwa 5 °C, gerührt und kann gegebenenfalls weitere 12 Stunden bei diesem Temperaturbereich stehengelassen werden. Die Reaktionsmischung wird auf Eiswasser gegossen und der Niederschlag isoliert. Der Rückstand (Verbindung (A5)) kann chromatographisch, vorzugsweise über Kieselgel, oder mittels Kristallisation gereinigt oder als Rohprodukt in Stufe 4A der Synthese eingesetzt werden.

Stufe 4A

[0047] Die Aminierung der in Stufe 3A erhaltenen Verbindung (A5) zur Verbindung der Formel (A9) (Schema 4A) kann nach den literaturbekannten Methoden der Varianten 4.1 A (a) M.P.V. Boarland, J.F.W. McOmie *J. Chem. Soc.* **1951**, 1218-1221; b) F. H. S. Curd, F. C. Rose *J. Chem. Soc.* **1946**, 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. c) N. P. Reddy and M. Tanaka *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4807-4810.

335
335

Schema 4A



[0048] 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

336
336

EP 1 599 478 B1

Sulfolan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Toluol, N-ethylpyrrolidon, 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 (A9) kristallisiert oder chromatographisch gereinigt.

[0049] 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, gerührt. Das ausgefallene Produkt (A9) wird abfiltriert und gegebenenfalls mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus einem geeigneten org. Lösungsmittel kristallisiert.

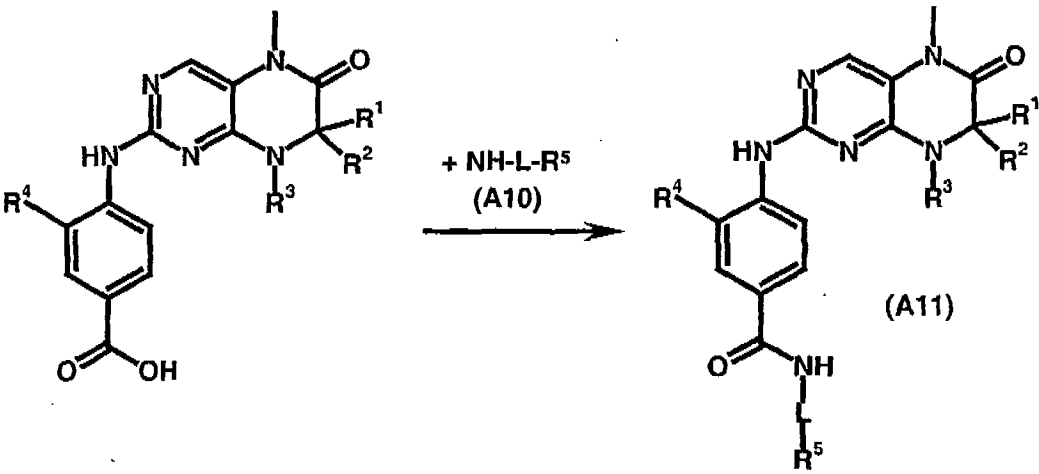
[0050] Beispielsweise wird in Variante 4.3 A 1 Äquivalent der Verbindung (A5) und 1 bis 3 Äquivalente der Verbindung (A7), in einem Lösungsmittel, beispielsweise Toluol oder Dioxan gelöst und mit einem Phosphinliganden, beispielsweise 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und einem Palladiumkatalysator, beispielsweise Tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0) und einer Base, beispielsweise Cäsiumcarbonat versetzt und 1-24h, vorzugsweise 17 h unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wird beispielsweise über Kieselgel gereinigt und das Produkt (A8) aus der Lösung isoliert oder durch geeignete Kristallisation erhalten.

[0051] Das Produkt (A8) wird in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Dioxan gelöst und mit Säure, beispielsweise halbkonzentrierter Salzsäure, beispielsweise im Verhältnis Lösungsmittel zu Säure 3: 1 zugegeben. Anschließend wird für 1 - 48 h unter Rückfluss erhitzt, beispielsweise 12 h und der ausgefallene Niederschlag isoliert. Gegebenenfalls wird das Produkt (A9) durch Kristallisation gereinigt.

Stufe 5A

[0052]

Schema 5A



Variante 5.1 A:

[0053] Beispielsweise werden 1 Äquivalent der Verbindung (A9) mit 1 Äquivalent eines Aktivierungsreagenzes, beispielsweise O-Benzotriazolyl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU) und einer Base, beispielsweise etwa 1,5 Äquivalente, Diisopropylethylamin (DIPEA) in einem organischen Verdünnungsmitteln, beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethylacetamid, vorzugsweise Dichlormethan oder Dimethylformamid, gelöst. Nach Zugabe von 1 Äquivalent des Amins (A10) wird das Reaktionsgemisch 0,1 bis 24 Stunden, vorzugsweise etwa 2 Stunden bei 20°C bis 100°C gerührt. Über beispielsweise Kristallisation oder chromato-

337
337

EP 1 599 478 B1

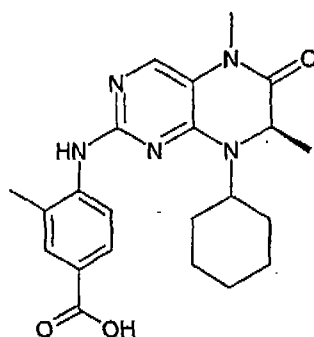
graphische Reinigung wird das Produkt der Formel (A11) erhalten.

[0054] 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 beschränken.

5 [0055] Die Herstellung einiger zur Synthese der Beispiele eingesetzten Zwischenverbindungen wird ebenfalls im folgenden beschrieben.

Herstellung der Säuren

10 [0056] Zur Synthese der Verbindungen Bsp. 94 und Bsp. 95 wird zunächst eine



Z1

Zwischenverbindung Z1

30 wie im folgenden beschrieben hergestellt.

[0057] 50.0 g (0.48 mol) D-Alaninmethylester x HCl und 49.1 g (0.50 mol) Cyclohexanon wurden in 300 mL Dichlormethan vorgelegt und anschließend mit 41.0 g (0.50 mol) Natriumacetat und 159.0 g (0.75 mol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Es wurde über Nacht gerührt und dann 300 mL 10%ige Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 10%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 72.5 g einer Verbindung Z1a (klare Flüssigkeit)

[0058] 72.5 g der Verbindung Z1a wurden in 500 mL Wasser vorgelegt und 76.6 g (0.39 mol) 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin in 500 mL Diethylether zugegeben. Bei einer Temperatur von -5°C wurden 100 mL 10%ige Kaliumhydrogencarbonat-Lösung zugetropft. Es wurde 3 h bei -5°C und weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Na₂SO₄ getrocknet. Beim Einengen kristallisierte das Produkt aus.

Ausbeute: 48.0 g einer Verbindung Z1b (gelbe Kristalle)

[0059] 48.0 g der Verbindung Z1b wurden in 350 mL Eisessig gelöst und auf 60°C erwärmt. Es wurden portionsweise 47.5 g Eisen-Pulver zugegeben, wobei die Temperatur auf 105°C stieg. Das Reaktionsgemisch wurde drei Stunden bei 80°C gerührt, anschließend heiß über Cellulose filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser und Essigsäureethylester ausgerührt, abgesaugt und der hellgraue Niederschlag mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Filtrat wurde mit verdünntem Ammoniak und Wasser gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, über Aktivkohle filtriert und eingeeengt. Es wurde weiterer hellgraue Feststoff erhalten.

Ausbeute: 29.5 g einer Verbindung Z1c (hellgraue Kristalle)

[0060] 32.1 g der Verbindung Z1c wurden in 300 mL Dimethylacetamid vorgelegt und mit 13 mL (0.2 mol) Methyljodid versetzt. Bei -5°C wurden portionsweise 6.4 g (0.16 mol) Natriumhydrid als 60%ige Dispersion in Mineralöl zugegeben. Nach 2 h wurde das Reaktionsgemisch auf 800 mL Eiswasser gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Petrolether gewaschen.

Ausbeute: 33.0 g einer Verbindung Z1d (beige Kristalle)

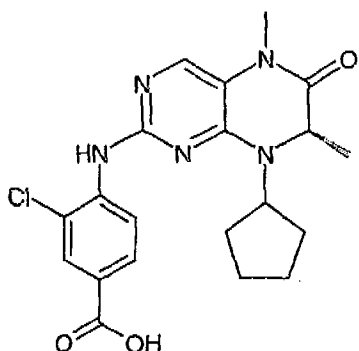
[0061] 4.0 g der Verbindung Z1d und 2.3 g (15 mmol) 4-Amino-3-methylbenzoesäure wurden in 50 mL Ethanol und 120 mL Wasser suspendiert, mit 2 mL konz. Salzsäure versetzt und 48 h unter Rückfluss gekocht. Der beim Abkühlen ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser, Ethanol und Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 2.9 g einer Verbindung Z1 (farblose Kristalle)

[0062] Zur Synthese der Verbindungen Bsp. 188 und Bsp. 203 wird zunächst eine Zwischenverbindung Z2

338
333

EP 1 599 478 B1



Z2

wie im folgenden beschrieben hergestellt.

[0063] Eine Lösung von 128.2 g (0.83 mol) D-Alaninethylester x HCl und 71.5 g (0.85 mol) Cyclopentanon in 1500 mL Dichlormethan wurde mit 70.1 (0.85 mol) Natriumacetat und 265.6 g (1.25 mol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 12 h gerührt und dann in 1.5 L einer 10%igen Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 143.4 g einer Verbindung Z2a (farbloses Öl)

[0064] 66.0 g der Verbindung Z2a wurden in 500 mL Wasser vorgelegt und mit 85.0 g (0.44 mol) 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin in 500 mL Diethylether versetzt. Bei -5°C wurden 100 mL 10%ige Kaliumhydrogencarbonat-Lösung zuge tropft und die Reaktionsmischung 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der dunkelrote Feststoff wurde mit Petrolether ausgerührt und abgesaugt.

Ausbeute: 88.0 g einer Verbindung Z2b (gelbe Kristalle)

[0065] 88.0 g der Verbindung Z2b wurden in 1000 mL Eisessig gelöst und bei 60°C portionsweise mit 85 g Eisen-Pulver versetzt, wobei die Temperatur auf 110°C anstieg. Es wurde 1 h bei 60°C gerührt, anschließend heiß über Cellulose abgesaugt und eingeeengt. Der braune Feststoff wurde mit 700 mL Wasser ausgerührt und abgesaugt.

Ausbeute: 53.3 g einer Verbindung Z2c (leicht braune Kristalle)

[0066] 53.3 g der Verbindung Z2c wurden in 300 mL Dimethylacetamid gelöst und mit 13 mL (0.21 mol) Methyljodid versetzt. Bei -5°C wurden 5.0 g (0.21 mol) Natriumhydrid als 60%ige Dispersion in Mineralöl portionsweise zugegeben. Nach 12 h wurde das Reaktionsgemisch auf 1000 mL Eiswasser gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 40.0 g einer Verbindung Z2d (farblose Kristalle)

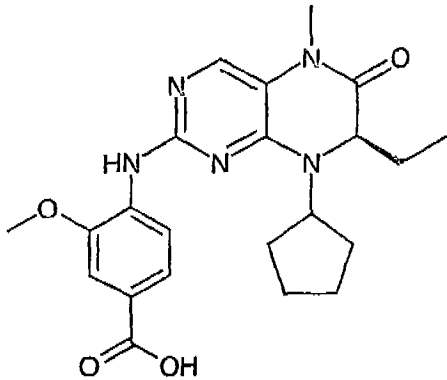
[0067] 4.0 g der Verbindung Z2d und 2.8 g (16 mmol) 4-Amino-3-chlorbenzoesäure wurden in 25 mL Ethanol und 60 mL Wasser suspendiert, mit 3 mL konz. Salzsäure versetzt und 43 h unter Rückfluss gekocht. Der beim Abkühlen ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser, Ethanol und Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 0.9 g einer Verbindung Z2 (farblose Kristalle)

[0068] Zur Synthese der Verbindungen Bsp. 19, 21, 22, 23, 45, 55, 58, 116, 128, 131, 133, 134, 136, 138, 177, 217, 231, 239, 46, 134, 166 und 187 wird zunächst eine Zwischenverbindung Z3

339
339

EP 1 599 478 B1



Z3

wie im folgenden beschrieben hergestellt.

[0069] 54.0 g (0.52 mol) D-2-Aminobuttersäure wurden in 540 mL Methanol suspendiert und unter Eiskühlung langsam mit 132 g (1.1 mol) Thionylchlorid versetzt. Es wurde 1.5 h unter Rückfluß gekocht und anschließend eingeeengt. Das verbliebene Öl wurde mit 540 mL tert-Butylmethylether versetzt und die entstandenen farblosen Kristalle abgesaugt. Ausbeute: 78.8 g einer Verbindung Z3a (farblose Kristalle)

[0070] 74.2 g der Verbindung Z3a und 43.5 mL (0.49 mol) Cyclopentanon wurden in 800 mL Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 40.0 g (0.49 mol) Natriumacetat und 150.0 g (0.71 mol) Natriumtriacetoxyborhydrid bei 0°C wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und dann 500 mL 20%ige Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 85.8 g einer Verbindung Z3b (leicht gelbes Öl)

[0071] 40.0 g der Verbindung Z3b und 30.0 g (0.22 mol) Kaliumcarbonat wurden in 600 mL Aceton suspendiert und unter Eiskühlung mit 45.0 g (0.23 mol) 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin in 200 mL Aceton versetzt. Nach 12 h wurden weitere 5.0 g 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin zugegeben und 3 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, in 800 mL Essigsäureethylester und 600 mL Wasser aufgenommen und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 75.0 g einer Verbindung Z3c (braunes Öl)

[0072] 100 g der Verbindung Z3c wurden in 650 mL Eisessig gelöst und bei 70°C mit 20 g Eisen-Pulver portionsweise versetzt. Es wurde 1 h bei 70°C, dann 1.5 h bei 100°C gerührt und anschließend heiß über Kieselgur abfiltriert. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, in Methanol/Dichlormethan aufgenommen, auf Kieselgel aufgezogen und durch Soxhlet-Extraktion mit Essigsäureethylester gereinigt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand mit Methanol ausgerührt.

Ausbeute: 30.0 g einer Verbindung Z3d (hellbraune Kristalle)

[0073] 25.0 g der Verbindung Z3d und 6.5 mL (0.1 mol) Methyljodid wurden in 250 mL Dimethylacetamid vorgelegt und bei -10°C mit 3.8 g (0.95 mol) Natriumhydrid als 60%ige Dispersion in Mineralöl versetzt. Es wurde 20 min bei 0°C, dann 30 min bei Raumtemperatur gerührt und schließlich Eis zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und mit 300 mL Wasser versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Petrolether gewaschen.

Ausbeute: 23.0 g einer Verbindung Z3e (farbloser Feststoff)

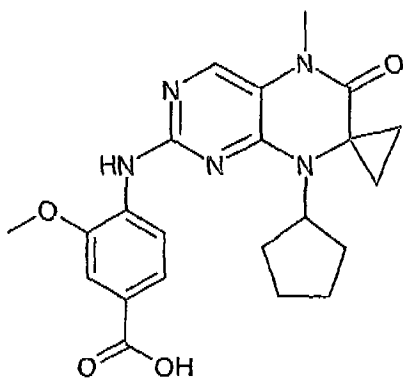
[0074] 6.0 g der Verbindung Z3e und 5.1 g (31 mmol) 4-Amino-3-methoxybenzoesäure wurden in 90 mL Ethanol und 350 mL Wasser suspendiert, mit 3.5 mL konz. Salzsäure versetzt und 48 h unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, der Rückstand mit Methanol/Diethylether verrührt und der entstandene Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 6.3 g einer Verbindung Z3 (hellbeige Kristalle)

[0075] Zur Synthese der Verbindung Bsp. 81, 82, 93, 137 wird zunächst eine Zwischenverbindung Z4

340
340

EP 1 599 478 B1



Z4

wie im folgenden beschrieben hergestellt.

[0076] 25.0 g (0.19 mol) 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäureethylester x HCl und 16.8 g (0.20 mol) Cyclopentanon wurden in 300 mL Dichlormethan gelöst und mit 16.4 g (0.20 mol) Natriumacetat und 61.7 g (0.29 mol) Natriumtriace-toxyborhydrid versetzt. Es wurde über Nacht gerührt und die Reaktionsmischung dann auf 400 mL 10%ige Natriumhy-drogencarbonat-Lösung gegossen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 34.5 g einer Verbindung Z4a (farbloses Öl)

[0077] Zu einer Mischung von 34.5 g der Verbindung Z4a in 350 mL Wasser wurden 42.5 g (0.22 mol) 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin in 350 mL Diethylether gegeben. Bei -5°C wurde mit 80 mL 10%iger Katiumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 53.8 g einer Verbindung Z4b (braunes Öl)

[0078] 20.1 g der Verbindung Z4b wurden in 200 mL Eisessig gelöst und bei 60°C mit 19.1 g Eisen-Pulver portionsweise versetzt, wobei die Temperatur auf 10h°C anstieg. Es wurde 3 h bei 60°C gerührt, anschließend über Cellulose abgesaugt und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser und Essigsäureethylester ausgerührt und der gelbe Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde mit verdünntem Ammoniak und Wasser gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Nach Zugabe von Diethylether kristallisierte weiteres Produkt.

Ausbeute: 4.0 g einer Verbindung Z4c (gelbe Kristalle)

[0079] 7.8 g der Verbindung Z4c und 2.6 mL (0.04 mol) Methyljodid wurden in 100 mL Dimethylacetamid gelöst und bei -5°C mit 1.5 g (0.04 mol) Natriumhydrid als 60%ige Dispersion in Mineralöl portionsweise versetzt. Nach 2 h wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 7.5 g einer Verbindung Z4d (leicht braune Kristalle)

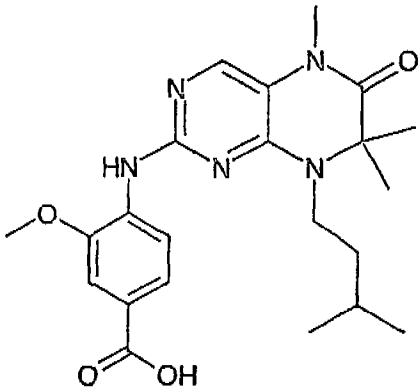
[0080] 3.0 g der Verbindung Z4d und 1.9 g (11 mmol) 4-Amino-3-methoxybenzoesäure wurden in 40 mL Ethanol und 80 mL Wasser suspendiert, mit 2 mL konz. Salzsäure versetzt und 20 h unter Rückfluss gekocht. Es wurden weitere 0.5 g 4-Amino-3-methoxybenzoesäure zugegeben und 48 h unter Rückfluss gekocht. Der beim Abkühlen ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser, Ethanol und Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 2.1 g einer Verbindung Z4 (farbloze Kristalle) Smp.: 222-223°C

[0081] Zur Synthese der Verbindungen Bsp. 162, 43, 53, 161, 202, 211, 215 und 212 wird zunächst eine Zwischen-verbindung Z5

34f
341

EP 1 599 478 B1



Z5

wie im folgenden beschrieben hergestellt.

[0082] Eine Mischung aus 73.4 mL (0.5 mol) 2-Bromisobuttersäureethylester, 87.1 mL (0.75 mol) 3-Methyl-1-butylamin, 82.5 g (0.6 mol) Natriumiodid und 76.0 g (0.6 mol) Kaliumcarbonat in 1000 mL Essigsäureethylester wurde 3 Tage unter Rückfluss gekocht. Vorhandene Salze wurden abfiltriert und das Filtrat eingengt.

Ausbeute: 97.0 g einer Verbindung Z5a (rotes Öl)

[0083] 49.0 g (0.25 mol) 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin und 38.3 g (0.28 mol) Kaliumcarbonat wurden in 500 mL Aceton suspendiert und bei 0°C mit 93.0 g der Verbindung Z5a in 375 mL Aceton versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und eingengt. Der in Essigsäureethylester gelöste Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 102.7 g einer Verbindung Z5b (braunes Öl)

[0084] 22.7 g der Verbindung Z5b wurden in 350 mL Eisessig gelöst und bei 60°C mit 17.4 g Eisen-Pulver portionsweise versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde 0.5 h unter Rückfluss gekocht, heiß abfiltriert und eingengt. Der Rückstand wurde in 200 mL Dichlormethan/Methanol (9:1) aufgenommen und mit Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Kieselgur abgesaugt, über NgSO₄ getrocknet, eingengt und mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.9 g einer Verbindung Z5c (farblose Kristalle)

[0085] 1.9 g der Verbindung Z5c wurden in 32 mL Dimethylacetamid gelöst und unter Eiskühlung mit 0.3 g (7 mmol) Natriumhydrid als 60%ige Dispersion in Mineralöl versetzt. Nach 10 min wurden 0.5 mL (7 mmol) Methyljodid zugegeben und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und mit Wasser versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Petrolether gewaschen.

Ausbeute: 1.6 g einer Verbindung Z5d (farblose Kristalle)

[0086] 14.0 g der Verbindung Z5d und 10.0 g (0.06 mol) 4-Amino-3-methoxybenzoesäure wurden in 200 mL Dioxan und 80 mL Wasser suspendiert, mit 10 mL konz. Salzsäure versetzt und 40 h unter Rückfluss gekocht. Der beim Abkühlen ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser, Dioxan und Diethylether gewaschen.

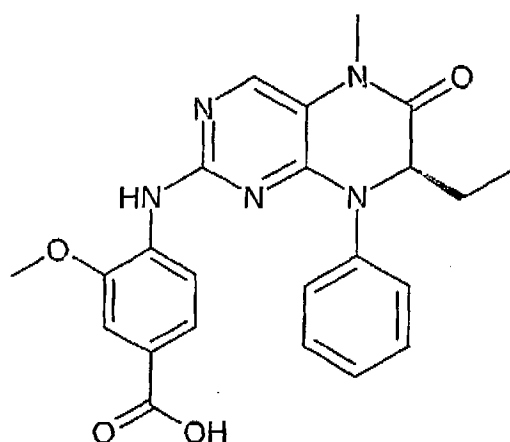
Ausbeute: 13.9 g einer Verbindung Z5 (farblose Kristalle)

[0087] Zur Synthese der Verbindungen Bsp. 88, 194, 229 und 89 wird zunächst eine Zwischenverbindung Z6

342

342

EP 1 599 478 B1



Z6

wie im folgenden beschrieben hergestellt.

[0088] 6.0 g (0.06 mol) L-2-Aminobuttersäure wurde in 80 mL 0.5 M Schwefelsäure vorgelegt und bei 0°C mit 5.5 g (0.08 mol) Natriumnitrit in 15. mL Wasser versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 22 h bei 0°C gerührt, mit Ammoniumsulfat versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinten organischen über MgSO₄ getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 6.0 g einer Verbindung Z6a (gelbes Öl)

[0089] 200 mL Methanol wurden unter Eiskühlung nacheinander mit 65.0 mL (0.89 mol) Thionylchlorid und 76.0 g der Verbindung Z6a in 50 mL Methanol versetzt. Es wurde 1 h bei 0°C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann das Methanol und restliches Thionylchlorid bei 0°C im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 40.0 g einer Verbindung Z6b (gelbes Öl)

[0090] 30.0 mL (0.17 mol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid wurden in 150 mL Dichlormethan vorgelegt und unter Eiskühlung innerhalb einer Stunde mit einer Lösung von 20.0 g der Verbindung Z6b und 14.0 mL (0.17 mol) Pyridin in 50 mL Dichlormethan versetzt. Es wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, entstandene Salze abgesaugt und dann mit 100 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 42.0 g einer Verbindung Z6c (hellgelbes Öl)

[0091] Zu einer Lösung von 15.5 mL (0.17 mol) Anilin und 24.0 mL (0.17 mol) Triethylamin in 400 mL Dichlormethan wurde unter Eiskühlung innerhalb einer Stunde 42.0 g der Verbindung Z6c in 200 mL Dichlormethan getropft. Es wurde 1 h bei Raumtemperatur und weitere 2 h bei 35°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch Destillation (95-100°C, 1*10⁻³ mbar) gereinigt.

Ausbeute: 14.0 g einer Verbindung Z6d (farbloses Öl)

[0092] 14.0 g der Verbindung Z6d und 16.0 g (0.1 mol) Kaliumcarbonat wurden in 100 mL Aceton suspendiert und bei 10°C mit 16.0 g (0.08 mol) 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin versetzt. Es wurde 4 h bei 40°C gerührt, entstandene Salze abgesaugt und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde in 300 mL Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 31.0 g einer Verbindung Z6e (braunes Öl)

[0093] 31.0 g der Verbindung Z6e wurden in 200 mL Eisessig gelöst und bei 60°C mit 10 g Eisen-Pulver portionsweise versetzt, wobei die Temperatur auf 85°C anstieg. Es wurde eine weitere Stunde bei 60°C gerührt, über Kieselgur filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mit Methanol ausgerührt.

Ausbeute: 4.5 g einer Verbindung Z6f (braune Kristalle)

[0094] Zu einer Mischung von 4.5 g der Verbindung Z6f und 1.0 mL (16 mmol) Methyljodid in 100 mL Dimethylacetamid wurden bei -20°C 0.6 g (16 mmol) Natriumhydrid als 60%ige Dispersion in Mineralöl portionsweise gegeben. Nach 1 h wurde das Reaktionsgemisch mit 50 mL Wasser versetzt und eingengt. Der Rückstand wurde mit 200 mL Wasser verrührt, der Niederschlag abgesaugt und mit Petrolether gewaschen.

Ausbeute: 4.5 g einer Verbindung Z6g (farblose Kristalle)

[0095] Eine Suspension von 1.5 g der Verbindung Z6g und 1.4 g (8 mmol) 4-Amino-3-methoxybenzoesäuremethylester in 30 mL Toluol wurde mit 0.4 g (0.6 mmol) 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, 0.23 g (0.3 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0) und 7.0 g (21 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt und 17 h unter Rückfluss gekocht. Die

343
343

EP 1 599 478 B1

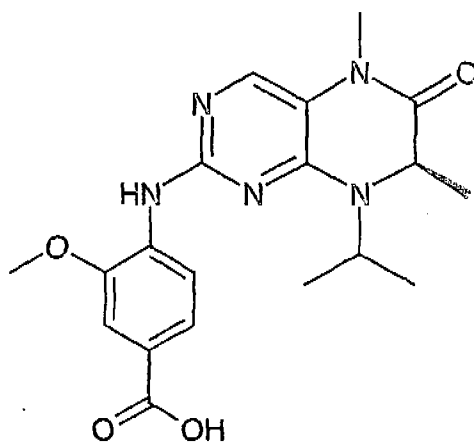
Reaktionsmischung wurde auf Kieselgel aufgezogen und mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/ Methanol 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.7 g einer Verbindung Z6h (gelbe Kristalle)

[0096] 1.7 g der Verbindung Z6h wurden in 50 mL Dioxan gelöst, mit 15 mL halbkonz. Salzsäure versetzt und 12 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 1.1 g einer Verbindung Z6 (farbloser Feststoff)

[0097] Zur Synthese der Verbindung Bsp. 26, 20,32, 56, 101, 112, 209 wird zunächst eine Zwischenverbindung Z7



wie im folgenden beschrieben hergestellt.

[0098] 50.0 g (0.36 mol) D-Alaninmethylester x HCl wurde in 500 mL Dichlormethan und 35 mL Aceton suspendiert und mit 30.0 g (0.37 mol) Natriumacetat und 80.0 g (0.38 mol) Natriumtriacetoxymborhydrid versetzt. Es wurde 12 h gerührt und anschließend auf 400 mL 10%ige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 51.0 g einer Verbindung Z7a (gelbes Öl)

[0099] Eine Suspension von 51.0 g der Verbindung Z7a in 450 mL Wasser wurde mit 80.0 g (0.41 mol) 2,4-Dichlor-5-nitropyridin in 450 mL Diethylether versetzt. Bei -5°C wurden 100 mL 10%ige Kaliumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h gerührt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 74 g einer Verbindung Z7b (gelbes Öl)

[0100] 18.6 g der Verbindung Z7b wurden in 200 mL Eisessig gelöst und bei 60°C mit 20.0 g Eisen-Pulver portionsweise versetzt. Es wurde 2 h bei 60°C gerührt und dann über Cellulose abgesaugt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester gelöst und mit Wasser und konz. Ammoniak gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 9.8 g einer Verbindung Z7c (farblose Kristalle)

[0101] 17.0 g der Verbindung Z7c und 7 mL (0.1 mol) Methyljodid wurden in 200 mL Dimethylacetamid gelöst und bei -5°C mit 4.0 g (0.1 mol) Natriumhydrid als 60%ige Dispersion in Mineralöl versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 30 min gerührt und dann auf 300 mL Eiswasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Petrolether ausgerührt.

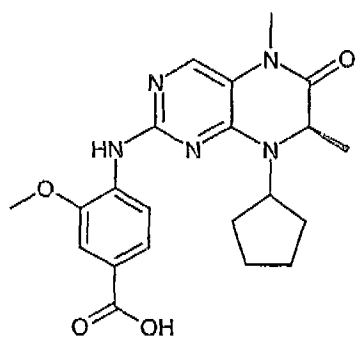
Ausbeute: 14.8 g einer Verbindung Z7d (beige Kristalle)

[0102] 0.9 g der Verbindung Z7d und 1.5 g (9 mmol) 4-Amino-3-methoxybenzoesäure wurden 30 min auf 210°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Rückstand mit Essigsäureethylester ausgerührt und der erhaltene Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 1.2 g einer Verbindung Z7 (graue Kristalle)

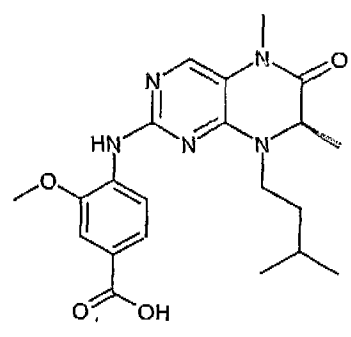
[0103] Analog zu den beschriebenen Synthesen wurden beispielsweise folgende Säuren hergestellt:

344
344

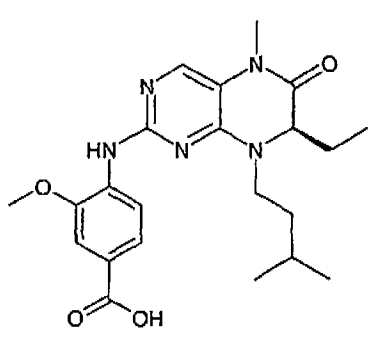
EP 1 599 478 B1



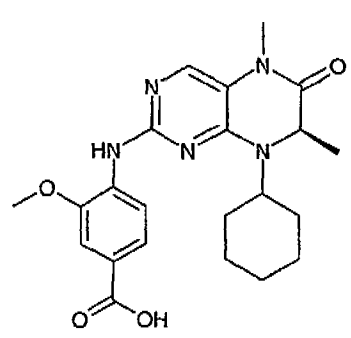
Z8



Z9



Z10



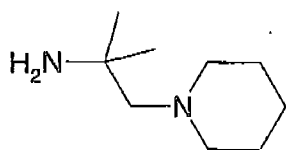
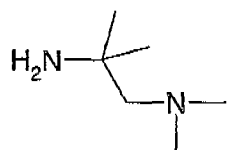
Z11

Synthese der Aminbausteine L-R5

[0104] Die folgenden Amine wurden wie folgt erhalten:

1,1-Dimethyl-2-dimethylamino-1-yl-ethylamin und 1,1-Dimethyl-2-piperidin-1-yl-ethylamin

[0105]



[0106] Die Verbindungen wurden hergestellt nach folgenden Literaturstellen: a) S. Schuetz et al. *Arzneimittel-Forschung* **1971**, 21, 739-763 b) V. M. Belikov et al. *Tetrahedron* **1970**, 26, 1199-1216. c) E.B. Butler and McMillan *J. Amer. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2978.

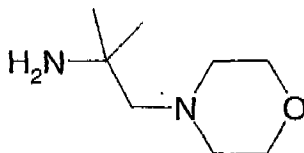
[0107] Weitere Amine wurden in zu der oben beschriebenen Literatur modifizierter Art und Weise wie folgt hergestellt.

348
348

EP 1 599 478 B1

1,1-Dimethyl-2-morpholin-1-yl-ethylamin

[0108]



[0109] 8.7 mL Morpholin und 9.3 mL 2-Nitropropan wurden unter Eiskühlung vorgelegt, 7.5 mL Formaldehyd (37%) und 4 mL einer 0.5 mol/L NaOH-Lsg. wurden langsam zugetropft (<10°C). Danach wurde 1 h bei 25°C und 1 h bei 50°C gerührt. Die Lösung wurde mit Wasser und Ether behandelt und die wäßrige Phase 3x mit Ether extrahiert. Die vereinte org. Phase wurde über NaSO₄ getrocknet und mit HCl in Dioxan (4mol/l) versetzt, der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt.

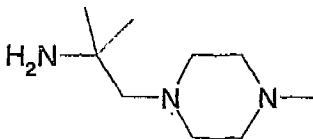
Ausbeute: 21,7 weißes Pulver

5 g des weißen Pulvers wurden in 80 mL Methanol gelöst und unter Zusatz von 2 g RaNi mit Wasserstoff bei 35°C und 50 psi für 40 Minuten behandelt. Dies ergab 3.6 g 1,1-Dimethyl-2-morpholin-1-yl-ethylamin.

[0110] Analog zu dieser Vorschrift wurden die folgenden Amine hergestellt:

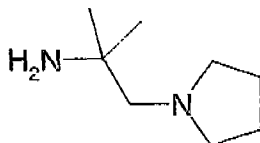
1,1-Dimethyl-N-methylpiperazin-1-yl-ethylamin

[0111]



1,1-Dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethylamin

[0112]

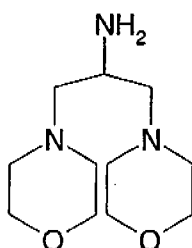


Synthese von 1,3 Dimorpholin-2-amino-propan

[0113]

346
346

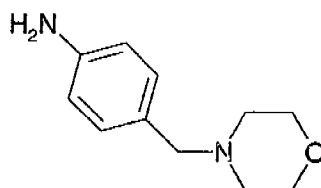
EP 1 599 478 B1



[0114] 5 g 1,3 Dimorpholin-2-nitropropan der Fa. Aldrich wurde in 80 mL Methanol gelöst und unter Zusatz von 2 g RaNi mit Wasserstoff bei 30°C und 50 psi für 5.5 h behandelt. Dies ergab 4.2 g 1,3 Dimorpholin-2-amino-propan.

4-Aminobenzylmorpholin

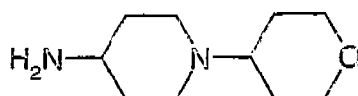
[0115]



[0116] Die Herstellung dieses Amines ist in folgender Literaturstelle beschrieben: S. Mitsuru et al. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2049-2063

4-Amino-1-tertahydro-4H-pyran-4-yl-piperidin

[0117]



[0118] 20 g (100 mmol) 4-tert-Butyloxycarbony-aminopiperidin wurden in 250 mL CH₂Cl₂ gelöst und mit 10 g (100 mmol) Tetrahydro-4H-pyran-4-on und 42 g (200 mmol) NaBH(OAc)₃ 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Wasser und Kaliumcarbonat versetzt, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde in 200 mL CH₂Cl₂ gelöst und mit 100 mL Trifluoressigsäure 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit CHCl₃ aufgenommen und erneut eingedampft, anschließend in Aceton aufgenommen und mit etherischer HCl das Hydrochlorid gefällt. Ausbeute: 14,3 g (56%).

cis- und trans-4-Morpholino-cyclohexylamin

[0119]

347
347

EP 1 599 478 B1



Dibenzyl-4-morpholino-cyclohexylamin

[0120] 3,9 g (30 mmol) 4-Dibenzylcyclohexanon wurden in 100 mL CH₂Cl₂ gelöst und mit 3,9 g (45 mmol) Morpholin und 9,5 g (45 mmol) NaBH(OAc)₃ 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Wasser und Kaliumcarbonat versetzt, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde über eine Kieselgelsäule gereinigt (ca 20 mL Kieselgel; ca 500 mL Essigester 90/ Methanol 10 + 1 % konz. Ammoniak). Die geeigneten Fraktionen wurden im Vakuum eingeeengt. Ausbeute 6,6 g (60%) cis-Isomer und 2 g (18%) trans-Isomer.

[0121] Alternativ kann das trans-Dibenzyl-4-morpholino-cyclohexylamin nach folgendem Weg dargestellt werden:

[0122] 33 g (112 mmol) 4-Dibenzylcyclohexanon wurden in 300 mL MeOH gelöst, mit 17,4 g (250 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und 4. h bei 60°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingeeengt, mit 500 mL Wasser und 50 g Kaliumcarbonat versetzt und zweimal mit je 300 mL Dichlormethan extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet, im Vakuum eingeeengt, der Rückstand aus Petrolether kristallisiert, in 1,5 L EtOH gelöst und auf 70°C erwärmt. Es wurden 166 g Natrium portionsweise hinzugefügt und bis zur Auflösung des Natriums unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 100 mL Wasser versetzt und zweimal mit je 400 mL Ether extrahiert. Die org. Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, im Vakuum eingeeengt und über eine Säule das trans-Isomere isoliert (ca .1,5 L Kieselgel; ca. 2 L Essigester 80/ Methanol 20 + 2 % konz. Ammoniak). Ausbeute: 12,6 g (41,2%).

6,8 g (23 mmol) trans-1Amino-4-Dibenzylaminocyclohexan wurde in 90 mL DMF gelöst und mit 5 mL (42 mmol) 2,2'-Dichlorethylether und 5 g Kaliumcarbonat 8 h bei 100°C gerührt. Nach Abkühlung wurde mit mit 30 mL Wasser versetzt, ausgefallene Kristalle abgesaugt und über eine kurze Säule (ca. 20 mL Kieselgel, ca. 100 mL Essigester) gereinigt. Der Rückstand wird aus Methanol und konz. HCl als Dihydrochlorid kristallisiert. Ausbeute: 7,3 g (72,4%).

trans-4-Morpholino-cyclohexylamin

[0123] 7,2 g (16,4 mmol) trans-Dibenzyl-4-morpholino-cyclohexylamin wurden in 100 mL MeOH gelöst und an 1,4 g Pd/C (10%) bei 30-50 °C hydriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand aus Ethanol und konz. HCl kristallisiert. Ausbeute: 3,9 g (93%); Schmp. 312 °C.

[0124] Das cis-Isomer kann analog dargestellt werden.

cis- und trans-4-Piperidino-cyclohexylamin

[0125]



trans-Dibenzyl-4-piperidino-cyclohexylamin

[0126] 2,0 g (6,8 mmol) trans-1Amino-4-Dibenzylaminocyclohexan (s. Bsp. 2) wurde in 50 mL DMF gelöst und mit 1,6 g (7 mmol) 1,5-Dibrompentan und 2 g Kaliumcarbonat 48 h bei RT gerührt. Es wurde abgekühlt, mit Wasser versetzt, zweimal mit je 100 mL Dichlormethan extrahiert, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird über eine Säule gereinigt (ca. 100 mL Kieselgel, ca. 500 mL Essigester 80/Methanol 20 + 1 % konz. Ammoniak). Die geeignete Fraktionen wurden im Vakuum eingeeengt und aus Petrolether kristallisiert. Ausbeute: 1,2 g (49%).

348
348

EP 1 599 478 B1

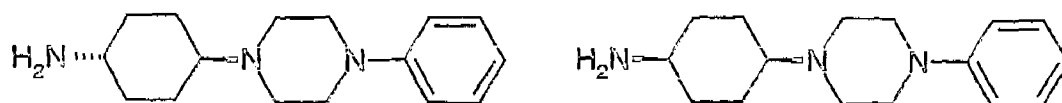
trans-4-Piperidino-cyclohexylamin

[0127] 1,7 g (4,8 mmol) trans-Dibenzyl-4-piperidino-cyclohexylamin wurden in 35 mL MeOH gelöst und an 350 mg Pd/C (10%) bei 20 °C hydriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand aus Ethanol und konz. HCl kristallisiert. Ausbeute: 1,1 g (78%).

[0128] Das cis-Isomer kann analog dargestellt werden.

cis- und trans-4-(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-cyclohexylamine

[0129]



[0130] 4,1 g (25,3 mmol) 4-Dibenzylcyclohexanon wurde in 50 mL Dichlormethan gelöst und mit 7,4 g (25,3 mmol) N-Phenylpiperazin und 7,4 g (35 mmol) NaBH(OAc)₃ 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Wasser und Kaliumcarbonat versetzt, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde über Kieselgelsäule gereinigt (Essigester 80/Methanol 20 + 0,5% konz. Ammoniak). Ausbeute: 1,7 g (15,8%) cis-Isomer und 0,27 (2,5%) trans-Isomer.

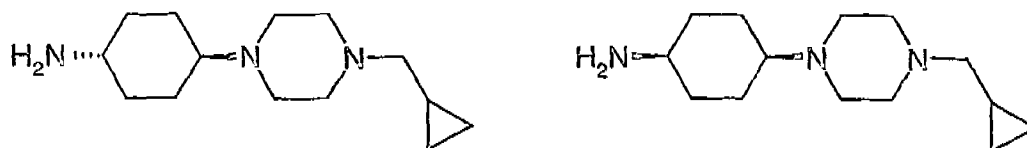
trans-4-(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-cyclohexylamine

[0131] 270 mg (0,61 mmol) trans-Dibenzyl-[4-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-cyclohexyl]-amine wurden in 5 mL MeOH gelöst und an 40 mg Pd/C (10%) bei 20-30 °C hydriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand aus Ethanol und konz. HCl kristallisiert. Ausbeute: 110 mg (69%).

[0132] Das cis-Isomer kann analog dargestellt werden.

cis- und trans-4-(4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-cyclohexylamine

[0133]



[0134] 9,8 g (33,4 mmol) 4-Dibenzylcyclohexanon wurde in 100 mL Dichlormethan gelöst und mit 5,6 g (40 mmol) N-Cyclopropylmethylpiperazin und 8,5 g (40 mmol) NaBH(OAc)₃ 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Wasser und Kaliumcarbonat versetzt, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde über Kieselgelsäule gereinigt (ca. 50 mL Kieselgel, ca. 3 L Essigester 95/ Methanol 5 + 0,25% konz. Ammoniak). Die geeigneten Fraktionen wurden im Vakuum eingeeengt. Die schneller eluierende cis-Verbindung kristallisiert aus Essigester. Die trans-Verbindung wurde aus Ethanol + konz. HCl kristallisiert. Ausbeute: 8,5 g (61 %) cis-Isomer und 2,2 (13%) trans-Isomer.

cis-4-(4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-cyclohexylamine

[0135] 8,5 g (20 mmol) cis-Dibenzyl-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-cyclohexyl]-amine wurden in 170 mL MeOH gelöst und an 1,7 g Pd/C (10%) bei 30-50 °C hydriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand aus Ethanol und konz. HCl kristallisiert. Ausbeute: 4,4 g (91%).

349
344

EP 1 599 478 B1

[0136] Das trans-Isomer kann analog dargestellt werden.

Synthese der Beispiele

5 Beispiel 152

[0137] 0.15g der Verbindung Z10, 0.14 g TBTU, 0.13 mL DIPEA wurden in Dichlormethan gelöst und 20 Minuten bei 25°C gerührt. Dann wurde 90 µL 1-(3-Aminopropyl)-4-Methylpiperazin zugegeben und für weitere 2 Stunden bei 25°C gerührt. Die Lösung wurde dann mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser extrahiert. Durch Zugabe von Petrolether, Ether und Ethylacetat zur organischen Phase wurde das Produkt gefällt. Ausbeute: 0.16 g beiger Feststoff

Beispiel 164

15 [0138] 0.10g der Verbindung Z10, 0.1 g TBTU, 0.08 mL DIPEA wurden in 4 mL Dichlormethan gelöst und 20 Minuten bei 25°C gerührt. Dann wurden 44 µL Dimethylaminopropylamin zugegeben und für weitere 2 Stunden bei 25°C gerührt. Die Lösung wurde dann mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser extrahiert. Durch Zugabe von Petrolether, Ether und Aceton zur organischen Phase wurde das Produkt gefällt. Ausbeute: 0.08 g gelber Feststoff.

Beispiel 242

20 [0139] 0.15g der Verbindung Z10, 0.14 g TBTU, 0.13 mL DIPEA wurden in 5 mL Dichlormethan gelöst und 20 Minuten bei 25°C gerührt. Dann wurden 75 µL 1-(2-Aminoethyl) piperidin zugegeben und für weitere 2 Stunden bei 25°C gerührt. Die Lösung wurde dann mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser extrahiert. Durch Zugabe von Petrolether, Ether und Ethylacetat zur organischen Phase wurde das Produkt gefällt. Ausbeute: 0.14 g gelber Feststoff.

25 Beispiel 188

[0140] 0.1 g der Verbindung Z2, 0.09 g TBTU, 0.05 mL DIPEA wurden in 15 mL Dichlormethan gelöst und 20 Minuten bei 25°C gerührt. Dann wurden 33 mg 1-Methyl-4-aminopiperidin zugegeben und für weitere 3 Stunden bei 25°C gerührt. Die Lösung wurde mit 20 mL Wasser extrahiert, dann im Vakuum eingeeengt. Mit Hilfe von Ether wurde das Produkt kristallisiert. Ausbeute: 0.04.7 g weiße Kristalle.

Beispiel 203

35 [0141] 0.1 g der Verbindung Z2, 0.09 g TBTU, 0.5 mL DIPEA wurden in 15 mL Dichlormethan gelöst und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann wurden 50 mg 4-Amino-1-benzylpiperidin zugegeben und für weitere 3 Stunden bei 25°C gerührt. Die Lösung wurde mit 20 mL Wasser extrahiert, dann im Vakuum eingeeengt. Anschließend wurde über Kieselgel chromatographiert und das isolierte Produkt mit Hilfe von Ether kristallisiert. Ausbeute: 0.015 g weiße Kristalle.

40 Beispiel 94

[0142] 0.17 g der Verbindung Z1, 0.19 g TBTU, 0.11 mL DIPEA wurden in 50 mL Dichlormethan gelöst und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann wurden 63 mg 1-Methyl-4-aminopiperidin zugegeben und für weitere 17 Stunden bei 25°C gerührt. Zur Lösung wurden 50 mL Wasser und 1 g Kaliumcarbonat gegeben und die organische Phase mittels Phasentrennkartusche abgetrennt, dann im Vakuum eingeeengt. Anschließend wurde das Produkt durch Kieselgelchromatographie gereinigt und das gereinigte Produkt mit Hilfe von Ether kristallisiert. Ausbeute: 0.1 g weiße Kristalle.

Beispiel 95

50 [0143] 0.17 g der Verbindung Z1, 0.19 g TBTU, 0.11 mL DIPEA wurden in 50 mL Dichlormethan gelöst und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann wurden 77 mg exo - 3-β-Amino-Tropan zugegeben und für weitere 17 Stunden bei 25°C gerührt. Zur Lösung wurden 50 mL Wasser und 1 g Kaliumcarbonat gegeben und die organische Phase mittels Phasentrennkartusche abgetrennt, dann im Vakuum eingeeengt. Anschließend wurde das Produkt durch Kieselgelchromatographie gereinigt und das gereinigte Produkt mit Hilfe von Ether kristallisiert. Ausbeute: 0.03 g weiße Kristalle.

55 Beispiel 46

[0144] 0.15 g der Verbindung Z3, 0.12 g TBTU, 0.12 mL DIPEA wurden in 5 mL Dichlormethan gelöst und 30 Minuten

350
350

EP 1 599 478 B1

bei 25°C gerührt. Dann wurden 50 mg 1-Methyl-4-aminopiperidin zugegeben und für weitere 2.5 Stunden bei 25°C gerührt. Die Lösung wurde dann mit Wasser extrahiert und anschließend eingengt. Der Rückstand wurde in warmen Ethylacetat gelöst und durch Ether und Petrolether kristallisiert. Ausbeute: 0.025 g weiße Kristalle. Schmp.: 203°C als Base

Beispiel 80

[0145] 0.2 g der Verbindung Z8, 0.2 g TBTU, 0.1 mL DIPEA wurden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann wurden 100 mg 1-Methyl-4-aminopiperidin zugegeben und für weitere 17 Stunden bei 25°C gerührt. Die Lösung wurde dann mit einer verdünnten Kaliumcarbonatlösung extrahiert und eingengt. Der Rückstand wurde mit Hilfe von Ether kristallisiert. Ausbeute: 0.12 g weiße Kristalle

Beispiel 190

[0146] 0.2 g Verbindung Z8, 0.2 g TBTU, 0.3 mL DIPEA wurden in 5 mL Dichlormethan gelöst und 1 h bei 25°C gerührt. Dann wurden 0.13 g 4-Amino-1-benzylpiperidin zugegeben und für eine weitere Stunde bei 25°C gerührt. Die Lösung wurde dann mit 10 mL Methylenchlorid verdünnt und mit 20 mL Wasser extrahiert. Anschließend wurde das Produkt über Kieselgel gereinigt und mittels Ethylacetat und Ether kristallisiert. Ausbeute: 0.23 g der Verbindung Z8
0.23 g des Benzylamines Z8 werden in 10 mL Methanol gelöst, mit 50 mg Pd/C versetzt und 3 h bei 3 bar bei 25°C hydriert. Durch Zugabe von Petrolether und Ethylacetat werden weiße Kristalle erhalten. Diese werden über Kieselgel chromatographiert und mit Hilfe von Ethylacetat und Ether kristallisiert. Ausbeute: 0.075 g weiße Kristalle.

Beispiel 196

[0147] 0.1 g Verbindung Z10, 0.09 g TBTU, 0.3 mL DIPEA wurden in 4 mL Dichlormethan gelöst und 20 Minuten bei 25°C gerührt. Dann wurde 67 mg xx Amin zugegeben und für weitere 2 Stunden bei 25°C gerührt. Die Lösung wurde dann mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser extrahiert. Anschließend wurde über Kieselgel chromatografiert und der Rückstand in Aceton gelöst, mit etherischer HCl versetzt und der entstandene Niederschlag isoliert. Ausbeute: 0.09 g hellgelber Feststoff

Beispiel 166

[0148] 0.1 g der Verbindung Z10, 0.11 g TBTU, 0.14 mL DIPEA wurden in 2 mL Dimethylformamid gelöst und 3 h bei 50°C gerührt. Dann wurde 55 mg 4-Morpholinomethylphenylamin zugefügt. Anschließend wurde die Reaktion innerhalb von 17 h auf Raumtemperatur abgekühlt. Dann wurde das Dimethylformamid im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Anschließend wurde über Kieselgel chromatographiert und das Produkt aus Ethylacetat und Ether kristallisiert. Ausbeute: 0.06 g gelbliche Kristalle

Beispiel 81

[0149] 0.2 g der Verbindung Z4, 0.2 g TBTU, 0.1 mL DIPEA wurden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann wurden 0.1 g 1-Methyl-4-aminopiperidin zugegeben und für weitere 17 Stunden bei 25°C gerührt. Die Lösung wurde dann mit wässriger Kaliumcarbonatlösung extrahiert und anschließend eingengt. Der Produkt wurde mit Hilfe von Ether kristallisiert. Ausbeute: 0.16 g weiße Kristalle.

Beispiel 162

[0150] 0.1 g der Verbindung Z5, 0.07 g TBTU, 0.15 mL DIPEA wurden in 5 mL Dichlormethan gelöst und 20 Minuten bei 25°C gerührt. Dann wurden 0.04 g 1-Methyl-4-aminopiperidin zugegeben und für weitere 2 Stunden bei 25°C gerührt. Die Lösung wurde dann mit 15 mL Dichlormethan verdünnt und mit 20 mL Wasser extrahiert. Der Rückstand wurde in MeOH und Aceton gelöst, mit 1 mL etherische HCl versetzt und eingengt. Mit Hilfe von Ether, Ethylacetat und wenig MeOH wurde ein kristallines Produkt erhalten. Ausbeute: 0.1 g weiße Kristalle.

Beispiel 88

[0151] 0.1 g der Verbindung Z6, 0.12 g TBTU, 0.12 mL DIPEA wurden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann wurden 0.04 g 1-Methyl-4-aminopiperidin zugegeben und für weitere 2 Stunden bei 25°C gerührt. Die Lösung wurde dann mit 10 mL Dichlormethan verdünnt und mit 10 mL Wasser extrahiert. Mit Hilfe von Ethylacetat,

351
351

EP 1 599 478 B1

Ether und Petrolether wurde ein kristallines Produkt erhalten. Ausbeute: 0.6 g weiße Kristalle.

Beispiel 89

- 5 [0152] 0.1 g der Verbindung Z6, 0.08 g TBTU, 0.08 mL DIPEA wurden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann wurden 37 µL g N,N-Dimethylneopentandiamin zugegeben und für weitere 2 Stunden bei 25°C gerührt. Die Lösung wurde dann mit 10 mL Dichlormethan verdünnt und mit 10 mL Wasser extrahiert. Das Produkt wurde dann über Kieselgel chromatografiert und mit Hilfe von Ethylacetat, Ether und Petrolether kristallisiert. Ausbeute: 0.005 g weiße Kristalle.

10

Beispiel 26

- 15 [0153] 0.15 g der Verbindung Z7, 0.16 g TBTU, 1 mL DIPEA wurden in 5 mL Dichlormethan gelöst und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann wurden 0.1 g 4-Morpholinocyclohexylamin zugegeben und für weitere 17 Stunden bei 25°C gerührt. Der Rückstand wurde dann mit 10 mL 10%iger Kaliumcarbonatlösung versetzt, der Niederschlag isoliert und mit Wasser gewaschen. Dann wurde in Dichlormethan gelöst und erneut eingeeengt. Mit Hilfe von Ethylacetat, wurde das Produkt kristallisiert. Ausbeute: 0.1 g weiße Kristalle.

Beispiel 9

20

- [0154] 150 mg der Verbindung Z9 und 93 mg Amin wurden in 5 mL Dichlormethan gelöst und mit 160 mg TBTU und 1 mL DIPEA 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 10 mL 10%ige Kaliumcarbonatlösung versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Dichlormethan aufgenommen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde aus Essigester kristallisiert.

25

Beispiel 16

- 30 [0155] 150 mg der Verbindung Z8 und 73 mg trans-4-Piperidino-cyclohexylamin wurden in 5 mL Dichlormethan gelöst und mit 160 mg (0,50 mmol) TBTU und 1 mL DIPEA 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 10 mL 10%ige Kaliumcarbonatlösung versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Dichlormethan aufgenommen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde aus Essigester kristallisiert. Ausbeute: 87,0 mg; Schmp. 237 °C (als Base).

35

Beispiel 37

- [0156] 100 mg der Verbindung Z9 und 42 mg 3-Amino-1-ethyl-pyrrolidine wurden in 10. mL Dichlormethan gelöst und mit 90 mg TBTU und 0,5 mL DIPEA 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 10 mL 10%ige Kaliumcarbonatlösung versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Dichlormethan aufgenommen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde aus Essigester/Petrolether kristallisiert. Ausbeute: 24,0 mg .

40

Beispiel 120

- 45 [0157] 100 mg der Verbindung Z11 und 73 mg 4-Amino-1tetrahydro-4H-pyran-4-yl-piperidin wurden in 10 mL Dichlormethan gelöst und mit 90 mg TBTU und 0,5 mL DIPEA 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 10 mL 10%ige Kaliumcarbonatlösung versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Dichlormethan aufgenommen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde aus Essigester/Petrolether kristallisiert. Ausbeute: 89 mg.

50

Beispiel 212

- 55 [0158] 150 mg der Verbindung Z5 und 150 mg trans-4-(4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-cyclohexylamin (als Hydrochlorid) wurden in 5 mL Dichlormethan gelöst und mit 160 mg TBTU und 2 mL DIPEA 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 10 mL 10%ige Kaliumcarbonatlösung versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Dichlormethan aufgenommen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde über eine Säule gereinigt (20 mL Kieselgel, 300 mL Essigester 90/ Methanol 10 + 2% konz. Ammoniak). Die geeigneten Fraktionen wurden i.Vak eingeeengt und aus Essigester kristallisiert.

352
352

EP 1 599 478 B1

Ausbeute: 140 mg; Schmp. 187 °C (als Base).

Beispiel 232

- 5 [0159] 390 mg der Verbindung Z11 und 240 mg trans-4-(4-tButyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-cyclohexylamin wurden in 2,5 mL NMP gelöst und mit 482 mg TBTU und 1 mL Triethylamin 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit 100 mL Wasser und 200 mg Kaliumcarbonat versetzt, der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über eine Kieselgelsäule gereinigt. Die geeignete Fraktionen wurden im Vakuum eingeeengt, in 2 mL Dichlormethan gelöst, mit 2 mL Trifluoessigsäure versetzt und 2 h bei RT gerührt, erneut mit 100ml Wasser und 200 mg Kaliumcarbonat
10 versetzt und der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Anschließend wurde der Niederschlag über eine Kieselgelsäule gereinigt. Die geeignete Fraktionen wurden im Vakuum eingeeengt und der Rückstand aus Ethanol und konz. Salzsäure kristallisiert. Ausbeute: 95 mg; Schmp. 291 °C.

Beispiel 213

- 15 [0160] 60 mg der Verbindung Beispiel 232 wurde in 10 mL Essigester gelöst und mit 1 mL Essigsäureanhydrid und 1 mL Triethylamin 30 Min. bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Wasser und Ammoniak versetzt, die ausgefallene Kristalle abgesaugt und mit Wasser und wenig kaltem Aceton gewaschen. Ausbeute: 40 mg; Schmp. 248 °C.

Beispiel 218

- 25 [0161] 1,2 g der Verbindung Z9 und 0,5g 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-ylamin wurden in 20 mL Dichlormethan gelöst und mit 1,28 g TBTU und 4 mL Triethylamin 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit 50 mL Wasser und 0,5 g Kaliumcarbonat versetzt, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Essigester kristallisiert, mit 25 mL 1 N Salzsäure und 20 mL Methanol versetzt und 30 Min bei 50 °C gerührt. Das Methanol wurde im Vakuum abgezogen, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wurde in 20 mL Dichlormethan aufgenommen, mit 0,5 g Thiomorpholin und 0,5 g NaBH(OAc)₃ 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Wasser und Kaliumcarbonat versetzt, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde über Kieselgelsäule. Die geeigneten Fraktionen wurden
30 im Vakuum eingeeengt und mit etherischer HCl das Hydrochlorid gefällt. Ausbeute: 86 mg trans-Isomer; amorphes Pulver.

Beispiel 187

- 35 [0162] 200 mg der Verbindung Z3 in 5 mL Dichlormethan wurde mit 0.1 mL Diisopropylethylamin und 180 mg TBTU versetzt und 30 min gerührt. Anschließend wurden 191 mg 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenylamin zugegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen
Z9
40 [0163] Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:7) gereinigt. Ausbeute: 128 mg (leicht gelbe Kristalle)
[0164] Analog zu vorstehend beschriebener Vorgehensweise werden u.a. die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der Formel (I) erhalten.
45 Die in Tabelle 1 verwendeten Abkürzungen X₁, X₂, X₃, X₄ und X₅ stehen jeweils für eine Verknüpfung mit einer Position in der unter Tabelle 1 aufgeführten allgemeinen Formel anstelle der entsprechenden Reste R¹, R², R³, R⁴ und L-R⁵.

55

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
1	0,046	0,604	H		R				
2	0,056	0,971	H		R				
3	0,061		H		R		H		
4	0,098		H		R		H		
5	0,052	0,863	H		R				

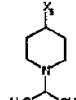
354
354

EP 1 599 478 B1

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
6	0,053	0,822	H	X ₂ CH ₃	R		X ₄ OCH ₃		
7	0,084	0,865	H	X ₂ CH ₃	R		X ₄ OCH ₃		
8	0,063		H	X ₂ CH ₃	R		H		
9	0,057	0,207	H	X ₂ CH ₃	R		X ₄ OCH ₃		253
10	0,091		H	X ₂ CH ₃	R		H		
11	0,086	1,300	H	X ₂ CH ₃	R		H		
12	0,099	1,069	H	X ₂ CH ₃	R		H		

(fortgesetzt)

(fortgesetzt)

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
13	0,026	1,320	H	$X_2 \searrow CH_3$	R		$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ O-X_4 \end{array}$		
14	0,055	3,000	H	$X_2 \searrow CH_3$	R		H		
15	0,020	1,000	H	$X_2 \searrow CH_3$	R		$\begin{array}{c} X_4 \\ \\ O-CH_3 \end{array}$		231
16	0,017	0,483	H	$X_2 \searrow CH_3$	R		$\begin{array}{c} X_4 \\ \\ O-CH_3 \end{array}$		237
17	0,024	0,730	H	$X_2 \searrow CH_3$	R		$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ O-X_4 \end{array}$		
18	0,040	1,764	H	$X_2 \searrow CH_3$	R		H		
19	0,013	0,747	H	$X_2 \searrow CH_3$	R		$\begin{array}{c} X_4 \\ \\ O-CH_3 \end{array}$		254

EP 1 599 478 B1

1355
355

(fortgesetzt)

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
20	0,083	3,000	H		R				
21	0,009	0,488	H		R				
22	0,008	0,347	H		R				
23	0,013	0,679	H		R				
24	0,017	0,277	H		R				152
25	0,038	1,000	H		R				254
26	0,059	0,424	H		R				

EP 1 599 478 B1

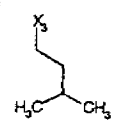
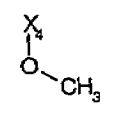
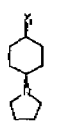
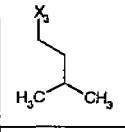
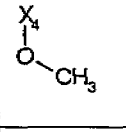
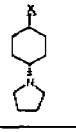
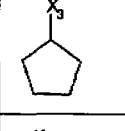
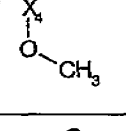
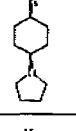
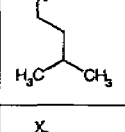
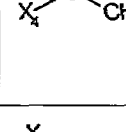
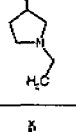
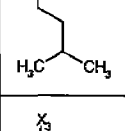
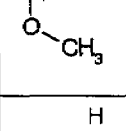
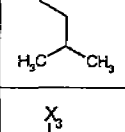
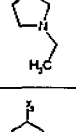
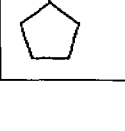
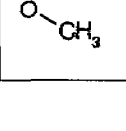
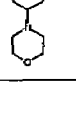
356
356

(fortgesetzt)

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
27	0,014	0,164	H		R				292
28	0,018	0,160	H		R				160
29	0,049	1,000	H		R				251
30	0,012	0,574	H		R				
31	0,023	3,000	H		R		H		
32	0,049	3,000	H		R				
33	0,097	3,000	H		R		H		

358
358

EP 1 599 478 B1

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
34	0,055	1,000	H	X ₂ -CH ₃	R				242
35	0,088	1,000	H	X ₂ -CH ₃	R				213
36	0,021	1,000	H	X ₂ -CH ₃	R				232
37	0,072	0,762	H	X ₂ -CH ₃	R				160
38	0,087	0,278	H	X ₂ -CH ₃	R				225
39	0,075	1,000	H	X ₂ -CH ₃	R		H		
40	0,038	0,187	H	X ₂ -CH ₃	R				226

(fortgesetzt)

35

55

50

45

40

35

30

25

20

15

10

5

1356
351

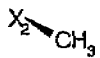
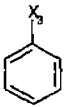
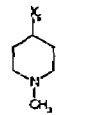
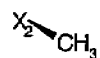
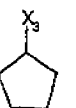
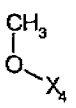
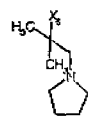
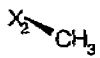
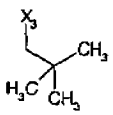
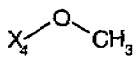
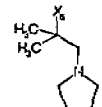
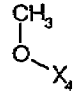
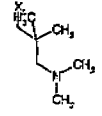
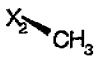
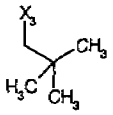
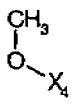
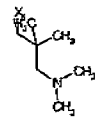
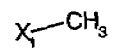
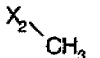
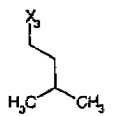
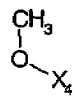
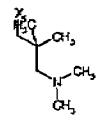
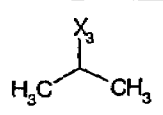
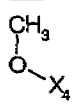
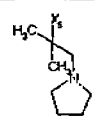
EP 1 539 478 B1

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
41	0,083	3,000	H	X ₂ -CH ₃	R				
42	0,076	2,310	H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R				
43	0,094	3,000	X ₁ -CH ₃	X ₂ -CH ₃					218
44	0,009	0,204	H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R		H		
45	0,022	0,792	H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R				
46	0,0-12	0,208	H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R				203
47	0,028		H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R		H		

(fortgesetzt)

360
360

EP 1 599 478 B1

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
48	0,083	3,000	H		R		H		
49	0,059	0,529	H		R				
50	0,081	0,436	H		R				
51	0,080	0,150	H		R				
52	0,079	0,153	H		R				
53	0,076	0,245							
54	0,031	0,226	H		R				

(fortgesetzt)

(fortgesetzt)

Bsp.	HELA	H460V/INC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
55	0,013	0,086	H		R				
56	0,064	0,324	H		R				
57	0,038	0,067	H		R				
58	0,010	0,023	H		R				
59	0,095	1,000	H		R				
60	0,041	0,189	H		R				
61	0,065	1,040							217

EP 1 599 478 B1

364
361

362
362

EP 1 599 478 B1

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
62	0,058	0,538	H		R				259
63	0,081	0,206	H		R				184
64	0,064	0,894	H		R				175
65	0,052	0,216	H		R				172
66	0,064	0,250	H		R				164
67	0,052	0,566	H		R				115
68	0,092	1,242	H		R		H		
69	0,055	0,633	H		R		H		

(fortgesetzt)

(fortgesetzt)

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
70	0,092	1,000	H		R		H		
71	0,035	0,227	H		R				146
72	0,050		H		R				
73	0,091		H		R		H		
74	0,043		H		R				
75	0,046	0,557	H		R				
76	0,068		H		R				
77	0,055	1,000	H		R		H		

EP 1 599 478 B1

363
357

364
364

EP 1 599 478 B1

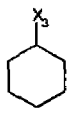
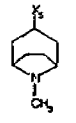
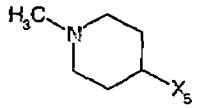
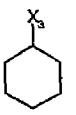
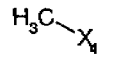
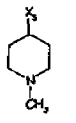
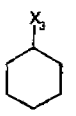
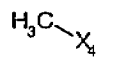
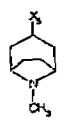
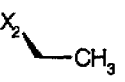
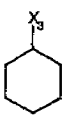
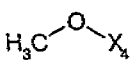
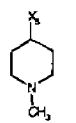
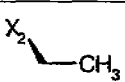
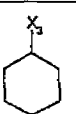
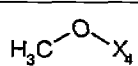
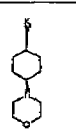
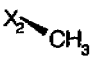
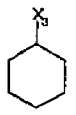
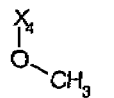
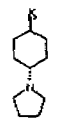
(fortgesetzt)

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
78	0,035	0,610	H		R		H		
79	0,043		H		R		H		
80	0,038	0,286	H		R				
81	0,050	0,237	H		R				194
82	0,083	1,580	H		R				
83	0,069	0,263	H		R				
84	0,015	0,312	H		R				

(fortgesetzt)

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
85	0,025	0,754	H		R		H		
86	0,038	0,024	H		R				
87	0,029	0,066	H		R				
88	0,020	1,018	H		R				
89	0,047	0,245	H		R				
90	0,032	0,137	H		R				
91	0,041	1,780	H		R				

EP 1 599 478 B1

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
92	0,043		H		R		H		131
93	0,060		H		R		H		
94	0,018	0,510	H		R				178
95	0,047	1,000	H		R				
96	0,011	0,577	H		R				203
97	0,032	0,066	H		R				179
98	0,077	1,319	H		R				

(fortgesetzt)

367
367

EP 1 599 478 B1

(fortgesetzt)

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
99	0,025	0,209	H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R		X ₄ -O-CH ₃		280
100	0,058	0,124	H	X ₂ -CH ₃	R		X ₄ -O-CH ₃		233
101	0,031	0,124	H	X ₂ -CH ₃	R		CH ₃ -O-X ₄		
102	0,006	0,053	H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R		CH ₃ -O-X ₄		
103	0,005	0,076	H	X ₂ -CH ₃	R		CH ₃ -O-X ₄		
104	0,041	0,133	H	X ₂ -CH ₃	R		CH ₃ -O-X ₄		
105	0,015	0,055	H	X ₂ -CH ₃	R		X ₄ -O-CH ₃		229

55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5

(fortgesetzt)

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
106	0,025	1,000	H	X ₂ CH ₃	R		X ₄ O-CH ₃		213
107	0,043	0,363	H	X ₂ CH ₃	R		X ₄ O-CH ₃		285
108	0,016	1,000	H	X ₂ CH ₂ CH ₃	R		CH ₃ O-X ₄		
109	0,031	0,760	H	X ₂ CH ₃	R		CH ₃ O-X ₄		
110	0,027	0,122	H	X ₂ CH ₂ CH ₃	R		X ₄ O-CH ₃		278
111	0,023	0,503	H	X ₂ CH ₃	R		CH ₃ O-X ₄		
112	0,075	0,345	H	X ₂ CH ₃	R		X ₄ O-CH ₃		264

EP 1 599 478 B1

45

368
268

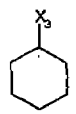
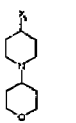
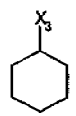
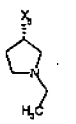
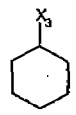
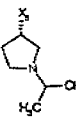
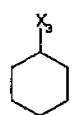
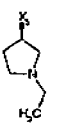
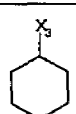
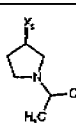
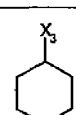
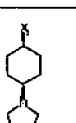
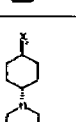
269
369

EP 1 599 478 B1

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
113	0,037	0,687	H		R				279
114	0,064	0,766	H		R				234
115	0,016	0,076	H		R				
116	0,006	0,174	H		R				
117	0,010	0,370	H		R				
118	0,010	0,279	H		R				
119	0,008	0,438	H		R				

(fortgesetzt)

(fortgesetzt)

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
120	0,014	0,374	H	$X_2 \rightarrow CH_3$	R		$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ O-X_4 \end{array}$		154
121	0,011	0,427	H	$X_2 \rightarrow CH_3$	R		$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ O-X_4 \end{array}$		
122	0,009	0,261	H	$X_2 \rightarrow CH_3$	R		$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ O-X_4 \end{array}$		
123	0,043	0,490	H	$X_2 \rightarrow CH_3$	R		$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ O-X_4 \end{array}$		
124	0,006	0,391	H	$X_2 \rightarrow CH_3$	R		$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ O-X_4 \end{array}$		
125	0,049	0,795	H	$X_2 \rightarrow CH_3$	R		$\begin{array}{c} X_4 \\ \\ O-CH_3 \end{array}$		283
126	0,051	0,742	H	$X_2 \rightarrow CH_3$	R		$\begin{array}{c} X_4 \\ \\ O-CH_3 \end{array}$		238

(fortgesetzt)

Bsp.	HELA	H460V/INC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
127	0,045	0,787	H		R				221
128	0,015	0,282	H		R				257
129	0,035	0,646	H		R				284
130	0,015	0,091	H		R				236
131	0,023	0,101	H		R				141
132	0,062	1,000	H		R				268
133	0,011	0,075	H		R				272

EP 1 599 478 B1

371
571

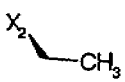
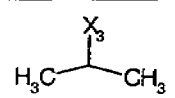
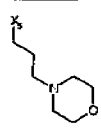
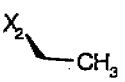
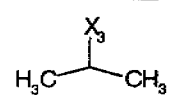
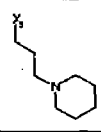
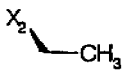
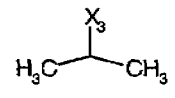
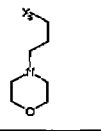
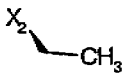
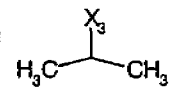
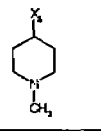
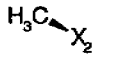
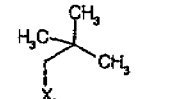
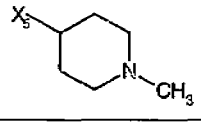
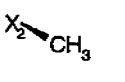
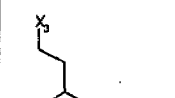
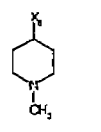
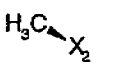
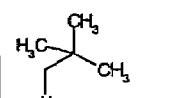
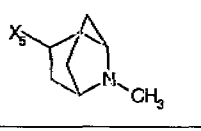
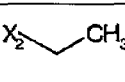
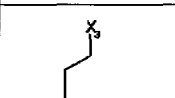
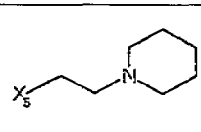
(fortgesetzt)

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
134	0,015	0,063	H		R				319
135	0,012	0,699	H		R				289
136	0,041	0,821	H		R				201
137	0,039	0,148	H		R				223
138	0,043	1,137	H		R				217
139	0,097	3,000	H		R				112
140	0,029	1,970	H		R				215

EP 1 599 478 B1

372
372

(fortgesetzt)

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
141	0,057		H		R		$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{X}_4$		198
142	0,030		H		R		$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{X}_4$		192
143	0,086		H		R		H		139
144	0,044		H		R		H		191
145	0,043	3,000	H		R		$\text{O}-\text{CH}_3$ X_4		
146	0,066	0,966	H		R		$\text{X}_3-\text{O}-\text{CH}_3$		
147	0,055	1,760	H		R		H		
148	0,087		H		R		CH_3 $\text{O}-\text{X}_4$		

374
374

EP 1 599 478 B1

(fortgesetzt)

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
149	0,085		H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R				
150	0,043		H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R		H		
151	0,043		H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R				155
152	0,081		H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R				147
153	0,072	2,640	H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R				128
154	0,097		H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R		H		
155	0,079		H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R		H		

(fortgesetzt)

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
156	0,048	0,481	H		R				173
157	0,051		H		R				134
158	0,043	0,536	H		R				230
159	0,029	1,000	H		R				260
160	0,037	0,728	H		R				193
161	0,081		X ₁ -CH ₃						199
162	0,071	0,903	X ₁ -CH ₃						254

EP 1 599 478 B1

375
375

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
163	0,071	1,000	H		R				249
164	0,030	0,975	H		R				
165	0,046	0,668	H		R				
166			H		R				
167	0,034	0,817	H		R				
168	0,042	0,088	H		R				
169	0,044	0,503	H		R				

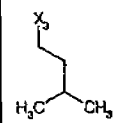
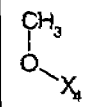
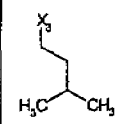
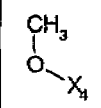
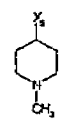
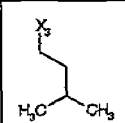
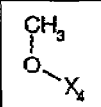
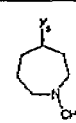
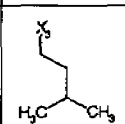
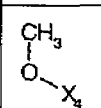
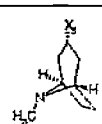
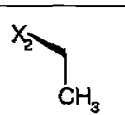
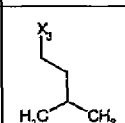
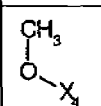
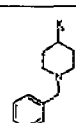
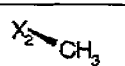
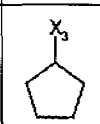
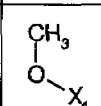
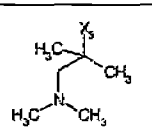
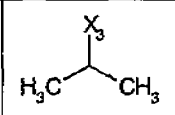
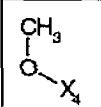
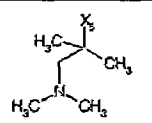
(fortgesetzt)

EP 1 599 478 B1

376
376

377
377

EP 1 599 478 B1

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
170	0,045	0,427	H		R				170
171	0,031	0,790	H		R				196
172	0,020	0,772	H		R				166
173	0,070	0,871	H		R				
174	0,000	0,155	H		R				
175	0,000	0,296	H		R				
176	0,000	0,301	H		R				

(fortgesetzt)

378
378

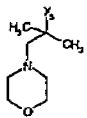
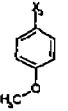
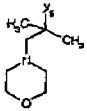
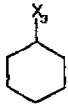
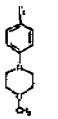
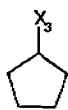
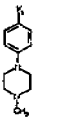
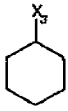
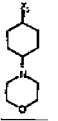
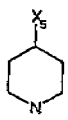
EP 1 599 478 B1

Bsp.	HELA	H460V/INC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
177	0,000	0,082	H		R				
178	0,000	1,000	H		R				
179	0,000	1,000	H		R				
180	0,000	0,147	H		R				136
181	0,000	0,754	H		R				
182			H		R				
183			H		R				

(fortgesetzt)

374
379

EP 1 599 478 B1

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
184			H	$X_2-CH_2-CH_3$	R		$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ O-X_4 \end{matrix}$		
185			H	X_2-CH_3	R		$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ O-X_4 \end{matrix}$		217
186			H	X_2-CH_3	R		$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ O-X_4 \end{matrix}$		237
187			H	$X_2-CH_2-CH_3$	R		$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ O-X_4 \end{matrix}$		223
188			H	X_2-CH_3	R		$Cl-X_4$		161
189			H	$X_2-CH_2-CH_3$	R		$\begin{matrix} X_4 \\ \\ O-CH_3 \end{matrix}$		267
190			H	X_2-CH_3	R		$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ O-X_4 \end{matrix}$		

(fortgesetzt)

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
191			H		R				
192			H		R				
193			H		R				
194			H		R				
195			H		R				
196			H		R				
197			H						

(fortgesetzt)

381
301

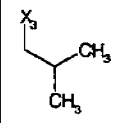
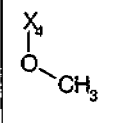
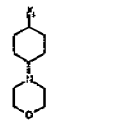
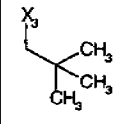
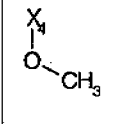
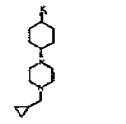
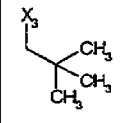
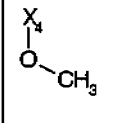
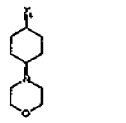
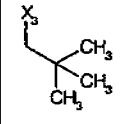
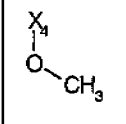
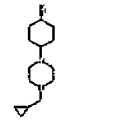
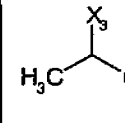
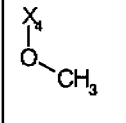
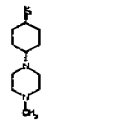
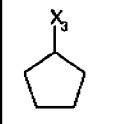
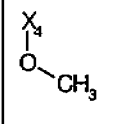
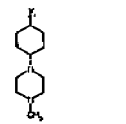
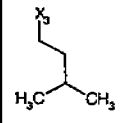
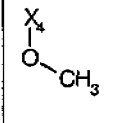
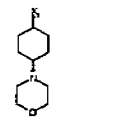
EP 1 599 478 B1

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
198			H		R		$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{X}_4$		301
199			H		R		$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{X}_4$		291
200			H		R		$\text{CH}_3-\text{O}-\text{X}_4$		
201			H		R		$\text{CH}_3-\text{O}-\text{X}_4$		
202			X_1-CH_3	X_2-CH_3			$\text{CH}_3-\text{O}-\text{X}_4$		
203			H	X_2-CH_3	R		$\text{Cl}-\text{X}_4$		
204			H	X_2-CH_3	R		$\text{CH}_3-\text{O}-\text{X}_4$		

(fortgesetzt)

382
382

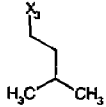
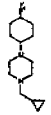
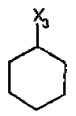
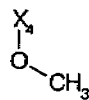
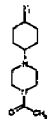
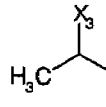
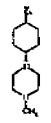
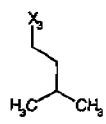
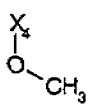
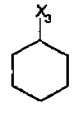
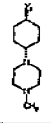
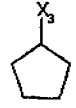
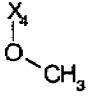
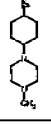
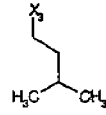
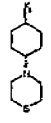
EP 1 599 478 B1

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
205			H	X ₂ -CH ₃	R				255
206			H	X ₂ -CH ₃	R				190
207			H	X ₂ -CH ₃	R				236
208			H	X ₂ -CH ₃	R				192
209			H	X ₂ -CH ₃	R				211
210			H	X ₂ -CH ₃	R				210
211			X ₁ -CH ₃	X ₂ -CH ₃					182

(fortgesetzt)

383-1
383

EP 1 599 478 B1

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
212			X ₁ -CH ₃	X ₂ -CH ₃					187
213			H	X ₂ -CH ₃	R				248
214			H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R				338
215			X ₁ -CH ₃	X ₂ -CH ₃					232
216			H	X ₂ -CH ₃	R				217
217			H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R				139
218			H	X ₂ -CH ₃	R				

(fortgesetzt)

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
219			H		R				298
220			H		R				279
221			H		R				336
222			H		R				241
223		1	H		R				
224	1,056	1	H		R				
225	1,18	1	H		R		H		

(fortgesetzt)

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
226	0,295	1	H	X ₂ -CH ₃	R		H ₃ C-O-X ₄		
227	0,853	0,946	H	X ₂ -CH ₃	R		CH ₃ -O-X ₄		
228		1	H	X ₂ -CH ₃	R		X ₄ -O-CH ₃		
229		0,381	H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R		CH ₃ -O-X ₄		
230		0,193	H	X ₂ -CH ₃	R		CH ₃ -O-X ₄		
231		0,17	H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R		CH ₃ -O-X ₄		
232		1	H	X ₂ -CH ₃	R		X ₄ -O-CH ₃		

(fortgesetzt)

386
386

EP 1 599 478 B1

Bsp.	HELA	H460VINC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
233			H		R				
234			H		R				
235			H		R				
236			H		R				
237	0,012	1	H		R				
238	0,015	1	H		R				
239	0,051	0,07	H		R				

(fortgesetzt)

387
387

EP 1 599 478 B1

Bsp.	HELA	H460V/NC	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	Smp.
240	0,017	0,054	H	X ₁ -CH ₃	R				
241	0,044	0,093	H	X ₁ -CH ₂ -CH ₃	R				
242	0,019	0,524	H	X ₁ -CH ₂ -CH ₃	R				
243	0,018	0,975	H	X ₁ -CH ₂ -CH ₃	R				
244	0,0115		H	X ₁ -CH ₂ -CH ₃	R				

(fortgesetzt)

[0165] 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.

[0166] 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).

[0167] 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.

[0168] 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.

[0169] 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 EC₅₀-Wert im HeLaS3-Cytotoxizitätstest kleiner 5 µmol/L, in der Regel kleiner 1 µmol/L.

Messung der Cytotoxizität an kultivierten humanen Tumorzellen

[0170] 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% fötalem Rinderserum (Life Technologies) kultiviert und in der log-Wachstumsphase geerntet. Anschließend wurden die HeLaS3 Zellen in 96-well Platten (Costar) mit einer Dichte von 1000 Zellen pro well eingebracht und über Nacht in einem Inkubator (bei 37°C und 5 % CO₂) 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 Dreifachbestimmung) Nach 72 Stunden Inkubation wurden zu jedem well 20 µl AlamarBlue (AccuMed International) zugesetzt, und die Zellen für weitere 7 Stunden inkubiert. Zur Kontrolle wurde zu 3 wells je 20 µl reduziertes Alamar Blue

389
389

EP 1 599 478 B1

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 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 Werte wurden hierbei aus dem Mittelwert von drei Einzelbestimmungen - unter Korrektur des Leerwertes (Mediumkontrolle) - berechnet.

FACS- Analyse

[0171] Propidium Iodid (PI) bindet stöchiometrisch an doppelsträngige DNA, und ist damit 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 cm² 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 (10⁶ 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 Propidium 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.

[0172] 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 Milchsüßholz, 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.

[0173] Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titan-dioxid 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 mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

[0174] Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

[0175] Injektions- und Infusionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiaminfietraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilflösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

[0176] Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchsüßholz oder Sorbit, mischt

EP 1 599 478 B1

und in Gelatinekapseln einkapselt.
Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.
Als Hilfsstoffe 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, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.
[0177] 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 Hilfsstoffen 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.
[0178] 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 Einzelgaben über der Tag zu verteilen.
[0179] Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

[0180]

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

[0181] Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, danach mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, geknetet, feuchtgranuliert und getrocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

B)	Tabletten	pro Tablette
	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

391
391

EP 1 599 478 B1

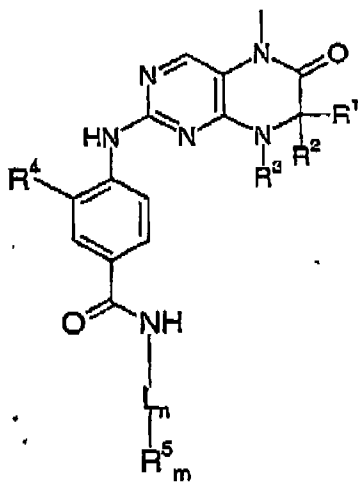
[0182] Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C) Ampullenlösung	
Wirkstoff	50 mg
Natriumchlorid	50 mg
Aqua pro inj.	5 ml

[0183] 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

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (1),



worin

R¹, R² gleich oder verschieden, Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes C₁-C₈-Alkyl, oder
 R¹ und R² gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann,
 R³ Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl, C₂-C₁₂-Alkynyl und C₆-C₁₄-Aryl, oder
 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertes C₃-C₁₂-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Cycloalkenyl, C₇-C₁₂-Polycycloalkyl, C₇-C₁₂-Polycycloalkenyl, C₅-C₁₂-Spirocycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes C₃-C₁₂-Heterocycloalkyl, das 1 bis 2 Heteroatome enthält, und C₃-C₁₂-Heterocycloalkenyl, das 1 bis 2 Heteroatome enthält, oder
 R¹ und R³ oder R² und R³ gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte C₃-C₄-Alkylbrücke, die 1 Heteroatom enthalten kann,
 R⁴ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, -CN, Hydroxy, -NR₆R₇ und Halogen, oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₁-C₅-Alkyloxy, C₂-C₅-Alkenyloxy, C₂-C₅-Alkynyloxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfoxy und

EP 1 599 478 B1

C₁-C₆-Alkylsulfonyl,

L ein Linker ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₂-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₆-C₁₄-Aryl, -C₂-C₄-Alkyl-C₆-C₁₄-Aryl, -C₆-C₄-Aryl-C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₁₂-Cycloalkyl und Heteroaryl, das 1 oder 2 Stickstoffatome enthält,

n 0 oder 1

m 1 oder 2

R⁵ ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Piperazinylcarbonyl, Pyrrolidinyl, Tropenyl, R⁸-Diketomethylpiperazinyl, Sulfoxomorpholinyl, Sulfonylmorpholinyl, Thiomorpholinyl, -NR⁸R⁹ und Azacycloheptyl,

R⁶, R⁷ gleich oder verschieden, Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, und

R⁸, R⁹ unsubstituierte Stickstoffsubstituenten an R⁶, gleich oder verschieden, entweder Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆-Alkyl, -C₁-C₄-Alkyl-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₆-C₁₄-Aryl, -C₁-C₄-Alkyl-C₆-C₁₄-aryl, Pyranyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyl, C₆-C₁₄-Arylcarbonyl-, C₁-C₄-Alkylcarbonyl-, C₆-C₁₄-Arylmethyloxycarbonyl-, C₆-C₁₄-Arylsulfonyl-, C₁-C₄-Alkylsulfonyl- und C₆-C₁₄-Aryl-C₁-C₄-Alkylsulfonyl-,

wobei der Begriff Heterocycloalkyl, soweit in den Definitionen nicht anders beschrieben, für 3 bis 12 gliedrige gesättigte oder ungesättigte Heterocyclen steht, die als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können,

wobei der Begriff Alkenyl, soweit es Bestandteil anderer Reste ist, für verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen,

wobei der Begriff Aryl für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen steht,

wobei die Substituenten der gegebenenfalls substituierten Alkylgruppen, soweit nicht anders beschrieben, ausgewählt sein können aus ein oder mehrere Fluoratome,

wobei die Substituenten der gegebenenfalls substituierten Alkenylgruppen, soweit nicht anders beschrieben, ausgewählt sein können aus ein oder mehrere Fluoratome,

wobei die Substituenten der gegebenenfalls substituierten Alkylgruppen, soweit nicht anders beschrieben, ausgewählt sein können aus ein oder mehrere Fluoratome,

wobei die Substituenten der gegebenenfalls substituierten Cycloalkylgruppen, soweit nicht anders beschrieben, ausgewählt sein können aus -OH, -NO₂, -CN, -OMe, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, oder Halogen,

wobei die Substituenten der gegebenenfalls substituierten Heterocycloalkylgruppen, soweit nicht anders beschrieben, ausgewählt sein können aus C₁-C₄-Alkyl,

wobei die Substituenten der gegebenenfalls substituierten Arylgruppen, soweit nicht anders beschrieben, ausgewählt sein können aus -OH, -NO₂, -CN, -OMe, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, oder Halogen,

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

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R¹ bis R⁴, R⁶ und R⁷ die angegebene Bedeutung aufweisen, und

L ein Linker ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₂-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₆-C₁₄-Aryl, -C₂-C₄-Alkyl-C₆-C₁₄-Aryl, -C₆-C₁₄-Aryl-C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls verbrücktem C₃-C₁₂-Cycloalkyl und Heteroaryl, das 1 oder 2 Stickstoffatome enthält

n 1

m 1 oder 2

R⁵ ein Rest, der über ein Stickstoffatom an L gebunden ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem Morpholinyl, Piperidinyl, R⁸-Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Tropenyl, R⁸-Diketomethylpiperazinyl, Sulfoxomorpholinyl, Sulfonylmorpholinyl, Thiomorpholinyl, -NR⁸R⁹ und Azacycloheptyl,

R⁸, R⁹ unsubstituierte Stickstoffsubstituenten an R⁵, gleich oder verschieden, die Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆-Alkyl, -C₁-C₄-Alkyl-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₆-C₁₄-Aryl, -C₁-C₄-Alkyl-C₆-C₁₄-aryl, Pyranyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyl,

C₆-C₁₄-Arylcarbonyl-, C₁-C₄-Alkylcarbonyl-, C₆-C₁₄-Arylmethyloxycarbonyl-, C₆-C₁₄-Arylsulfonyl-, C₁-C₄-Alkylsulfo-

EP 1 599 478 B1

nyl- und C₆-C₁₄-Aryl-C₁-C₄-Alkylsulfonyl-,
gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Ge-
mische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,
bedeuten.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R¹ bis R⁴, R⁶ und R⁷ die angegebene Bedeutung aufweisen,
L ein Linker ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₂-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Al-
kenyl, C₆-C₁₄-Aryl, -C₂-C₄-Alkyl-C₆-C₁₄-Aryl, -C₆-C₁₄-Aryl-C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls verbrücktem C₃-C₁₂-Cy-
cloalkyl und Heteroaryl, das 1 oder 2 Stickstoffatome enthält

n 0 oder 1
m 1 oder 2

R⁵ ein Rest, der über ein Kohlenstoffatom an L gebunden ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus R⁸-
Piperidiny-, R⁸R⁹-Piperaziny-, R⁸-Pyrrolidiny-, R⁸-Piperaziny-carbonyl-, R⁸-Tropeny-, R⁸-Morpholiny- und
R⁸-Azacycloheptyl, und

R⁸, R⁹ unsubstituierte Stickstoffsubstituenten an R⁵, gleich oder verschieden, die Wasserstoff oder ein Rest
ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆-Alkyl, -C₁-C₄-Alkyl-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl,
C₆-C₁₄-Aryl, -C₁-C₄-Alkyl-C₆-C₁₄-aryl, Pyranyl, Pyridiny-, Pyrimidiny-, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyl, C₆-C₁₄-Arylcar-
bonyl-, C₁-C₄-Alkylcarbonyl-, C₆-C₁₄-Arylmethyloxycarbonyl-, C₆-C₁₄-Arylsulfonyl-, C₁-C₄-Alkylsulfonyl- und
C₆-C₁₄-Aryl-C₁-C₄-Alkylsulfonyl-,

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

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin

L, m, n und R³ bis R⁹ die angegebene Bedeutung aufweisen, und
R¹, R² gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Me, Et, Pr, oder
R¹ und R² gemeinsam eine C₂-C₄-Alkylbrücke bilden,
gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer
Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,
bedeuten.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin

R¹, R², m, n und R⁵ bis R⁸ die angegebene Bedeutung aufweisen, und
R³ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₇-Cy-
cloalkyl, C₃-C₆-Heterocycloalkyl und C₆-C₁₄-Aryl oder
R¹ und R³ oder R² und R³ gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte C₃-C₄-Alkylbrücke, die 1 bis 2 Hete-
roatome enthalten kann,
R⁴ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, OMe, OH, Me, Et, Pr, OEt, NHMe, NH₂,
F, Cl, Br, Ö-Propargyl, O-Butinyl, CN, SMe, NMe₂, CONH₂, Ethinyl, Propinyl, Butinyl und Allyl, und
L ein Linker ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem Phenyl, Phenylmethyl,
Cyclohexyl und verzweigtem C₁-C₆-Alkyl,

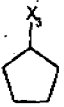
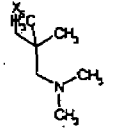
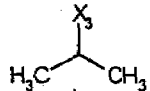
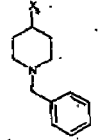
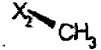
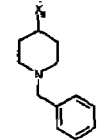
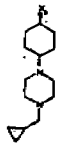
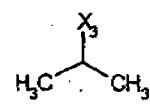
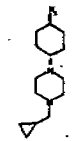
gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Ge-
mische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,
bedeuten.

6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 5

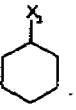
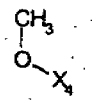
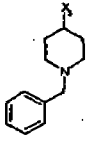
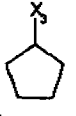
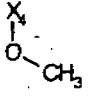
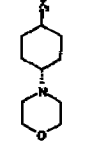
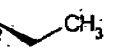
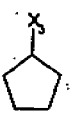
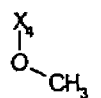
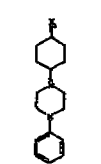
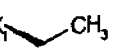
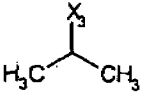
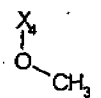
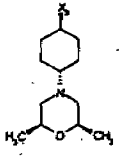
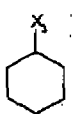
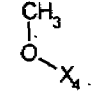
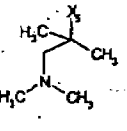
Bsp.	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m
27	H		R			
44	H		R		H	
46	H		R			
55	H		R			

394
3914

(fortgesetzt)

Bsp.	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m
58	H		R			
102	H		R			
103	H		R			
105	H		R			
110	H		R			

395
396

Bsp.	R ¹	R ²	Konfig. R ¹ od. R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m
115	H		R			
133	H		R			
134	H		R			
234	H		R			
240	H		R			

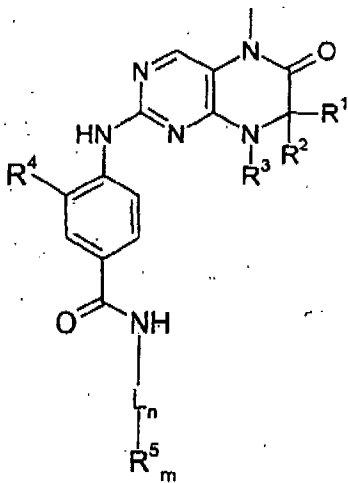
(fortgesetzt)

396
396

EP 1 599 478 B1

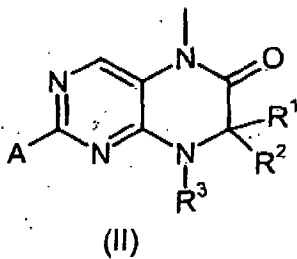
wobei die in der Tabelle verwendeten Abkürzungen X_1 , X_2 , X_3 , X_4 und X_5 stehen jeweils für eine Verknüpfung mit einer Position in der unter der Tabelle aufgeführten allgemeinen Formel anstelle der entsprechenden Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und $L-R^5$.

7. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Arzneimittel.
8. Verbindung der Formel nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Arzneimittel mit antiproliferativer Wirkung.
9. Verwendung einer Verbindung der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Krebs, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen.
10. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 oder deren physiologisch verträgliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I),



worin

R^1 - R^5 , m , n und L die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)

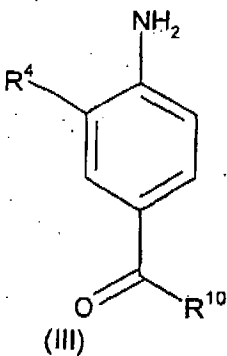


worin

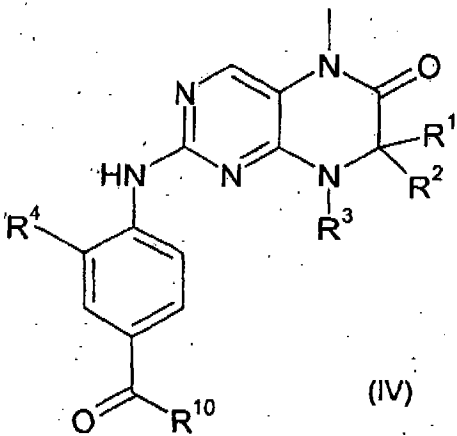
R^1 - R^3 die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung aufweisen und A eine Abgangsgruppe ist, mit einer gegebenenfalls substituierten Verbindung der allgemeinen Formel (III),

EP 1 599 478 B1

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55



worin
R⁴ die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung aufweist und
R¹⁰ OH, NH-L-R⁵, -O-Methyl, -O-Ethyl bedeutet,
umgesetzt wird, und gegebenenfalls anschließend das Produkt der allgemeinen Formel (IV)



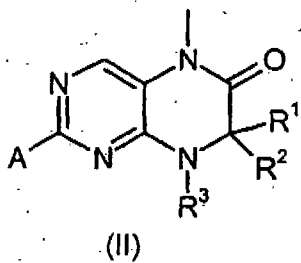
worin
R¹ bis R⁴ die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung aufweist und
R¹⁰ OH, -NH-L-R⁵, -O-Methyl oder -O-Ethyl bedeutet,
gegebenenfalls nach vorhergehender Hydrolyse der Estergruppe -COR¹⁰, mit einem Amin der allgemeinen
Formel (V)



worin
R⁵ die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung aufweist,
umgesetzt wird.

12. Verbindung der Formel (II),

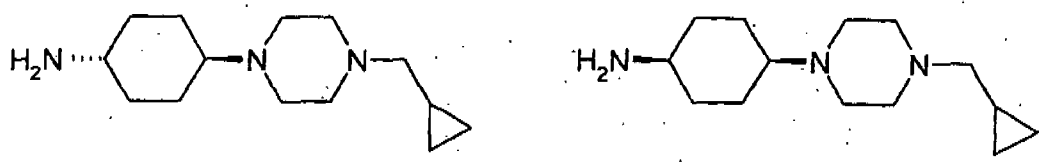
EP 1 599 478 B1



worin

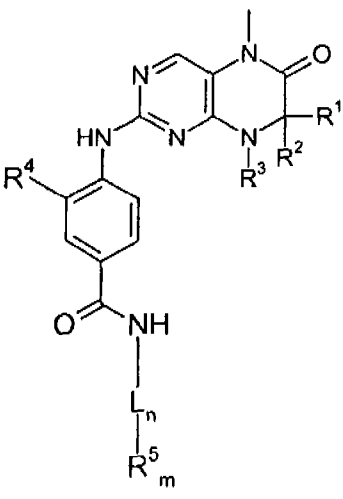
15 R¹-R³ die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung aufweisen und A eine Abgangsgruppe ist.

13. Cis- oder trans-4-(4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-cyclohexylamine



30 **Claims**

1. Compounds of general formula (I),



wherein

55 R¹, R² which may be identical or different, denote hydrogen or optionally substituted C₁-C₆-alkyl,
or
R¹ and R² together denote a 2- to 5-membered alkyl bridge which may contain 1 to 2 heteroatoms,
R³ denotes hydrogen or a group selected from among optionally substituted C₁-C₁₂-alkyl, C₂-C₁₂-alkenyl,

C₂-C₁₂-alkynyl and C₆-C₁₄-aryl, or a group selected from among optionally substituted C₃-C₁₂-cycloalkyl, C₃-C₁₂-cycloalkenyl, C₇-C₁₂-polycycloalkyl, C₇-C₁₂-polycycloalkenyl, C₅-C₁₂-spirocycloalkyl, optionally substituted C₃-C₁₂-heterocycloalkyl which contains 1 to 2 heteroatoms, and C₃-C₁₂-heterocycloalkenyl which contains 1 to 2 heteroatoms, or

R¹ and R³ or R² and R³ together denote a saturated or unsaturated C₃-C₄-alkyl bridge which may contain 1 heteroatom,

R⁴ denotes a group selected from among hydrogen, -CN, hydroxy, -NR₆R₇ and halogen, or a group selected from among optionally substituted C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₅-alkyloxy, C₂-C₅-alkenyloxy, C₂-C₅-alkynyloxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkylsulphoxo and C₁-C₆-alkylsulphonyl,

L denotes a linker selected from among optionally substituted C₂-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl, C₆-C₁₄-aryl, -C₂-C₄-alkyl-C₆-C₁₄-aryl, -C₆-C₁₄-aryl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₁₂-cycloalkyl and heteroaryl which contains 1 or 2 nitrogen atoms,

n denotes 0 or 1

m denotes 1 or 2

R⁵ denotes a group selected from among optionally substituted morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, piperazinylcarbonyl, pyrrolidinyl, tropanyl, R⁸-diketomethylpiperazinyl, sulphoxomorpholinyl, sulphonylmorpholinyl, thiomorpholinyl, -NR⁸R⁹ and azacycloheptyl,

R⁶, R⁷, which may be identical or different, denote hydrogen or C₁-C₄-alkyl, and

R⁸, R⁹ denote unsubstituted nitrogen substituents at R⁵, which may be identical or different, either hydrogen or a group selected from among C₁-C₆-alkyl, -C₁-C₄-alkyl-C₃-C₁₀-cycloalkyl, C₃-C₁₀-cycloalkyl, C₆-C₁₄-aryl, -C₁-C₄-alkyl-C₆-C₁₄-aryl, pyranyl, pyridinyl, pyrimidinyl, C₁-C₄-alkyloxycarbonyl, C₆-C₁₄-arylcarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, C₆-C₁₄-arylmethyloxycarbonyl, C₆-C₁₄-arylsulphonyl, C₁-C₄-alkylsulphonyl and C₆-C₁₄-aryl-C₁-C₄-alkylsulphonyl,

wherein the term heterocycloalkyl, unless otherwise stated in the definitions, denotes 3- to 12-membered saturated or unsaturated heterocycles which may contain nitrogen, oxygen or sulphur as heteroatoms,

the term alkenyl, in so far as it is a component of other groups, denotes branched or unbranched alkylene groups having 2 to 10 carbon atoms, if they have at least one double bond,

the term aryl denotes an aromatic ring system having 6 to 14 carbon atoms,

the substituents of the optionally substituted alkyl groups, unless stated otherwise, may be selected from one or more fluorine atoms,

the substituents of the optionally substituted alkenyl groups, unless stated otherwise, may be selected from one or more fluorine atoms,

the substituents of the optionally substituted alkynyl groups, unless stated otherwise, may be selected from one or more fluorine atoms,

the substituents of the optionally substituted cycloalkyl groups, unless stated otherwise, may be selected from -OH, -NO₂, -CN, -OMe, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂ or halogen,

the substituents of the optionally substituted heterocycloalkyl groups, unless stated otherwise, may be selected from C₁-C₄-alkyl,

the substituents of the optionally substituted aryl groups, unless stated otherwise, may be selected from -OH, -NO₂, -CN, -OMe, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂ or halogen,

optionally in the form of the tautomers, the racemates, the enantiomers, the diastereomers and the mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

2. Compounds according to claim 1, wherein

R¹ to R⁴, R⁶ and R⁷ are as hereinbefore defined, and

L denotes a linker selected from among optionally substituted C₂-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl, C₆-C₁₄-aryl, -C₂-C₄-alkyl-C₆-C₁₄-aryl, -C₆-C₁₄-aryl-C₁-C₄-alkyl, optionally bridged C₃-C₁₂-cycloalkyl and heteroaryl which contains 1 or 2 nitrogen atoms

n denotes 1

m denotes 1 or 2

R⁵ denotes a group which is bound to L via a nitrogen atom, selected from among optionally substituted morpholinyl, piperidinyl, R⁸-piperazinyl, pyrrolidinyl, tropanyl, R⁸-diketomethylpiperazinyl, sulphoxomorpholinyl,

40A
401

EP 1 599 478 B1

sulphonylmorpholinyl, thiomorpholinyl, -NR⁸R⁹ and azacycloheptyl,

R⁸, R⁹ denote unsubstituted nitrogen substituents at R⁵, which may be identical or different, hydrogen or a group selected from among C₁-C₆-alkyl, -C₁-C₄-alkyl-C₃-C₁₀-cycloalkyl, C₃-C₁₀-cycloalkyl, C₆-C₁₄-aryl, -C₁-C₄-alkyl-C₆-C₁₄-aryl, pyranyl, pyridinyl, pyrimidinyl, C₁-C₄-alkyloxycarbonyl, C₆-C₁₄-arylcarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, C₆-C₁₄-arylmethyloxycarbonyl, C₆-C₁₄-arylsulphonyl, C₁-C₄-alkylsulphonyl and C₆-C₁₄-aryl-C₁-C₄-alkylsulphonyl,

optionally in the form of the tautomers, the racemates, the enantiomers, the diastereomers and the mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

3. Compounds according to claim 1, wherein

R¹ to R⁴, R⁶ and R⁷ are as hereinbefore defined,

L denotes a linker selected from among optionally substituted C₂-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl, C₆-C₁₄-aryl, -C₂-C₄-alkyl-C₆-C₁₄-aryl, -C₆-C₁₄-aryl-C₁-C₄-alkyl, optionally bridged C₃-C₁₂-cycloalkyl and heteroaryl which contains 1 or 2 nitrogen atoms

n denotes 0 or 1

m denotes 1 or 2

R⁵ denotes a group which is bound to L via a carbon atom, selected from among R⁸-piperidinyl, R⁸R⁹-piperazinyl, R⁸-pyrrolidinyl, R⁸-piperazinylcarbonyl, R⁸-tropenyl, R⁸-morpholinyl and R⁸-azacycloheptyl, and

R⁸, R⁹ denote unsubstituted nitrogen substituents at R⁵, which may be identical or different, hydrogen or a group selected from among C₁-C₆-alkyl, -C₁-C₄-alkyl-C₃-C₁₀-cycloalkyl, C₃-C₁₀-cycloalkyl, C₆-C₁₄-aryl, -C₁-C₄-alkyl-C₆-C₁₄-aryl, pyranyl, pyridinyl, pyrimidinyl, C₁-C₄-alkyloxycarbonyl, C₆-C₁₄-arylcarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, C₆-C₁₄-arylmethyloxycarbonyl, C₆-C₁₄-arylsulphonyl, C₁-C₄-alkylsulphonyl and C₆-C₁₄-aryl-C₁-C₄-alkylsulphonyl,

optionally in the form of the tautomers, the racemates, the enantiomers, the diastereomers and the mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

4. Compounds according to one of claims 1 to 3, wherein

L, m, n and R³ to R⁹ are as hereinbefore defined, and

R¹, R² which may be identical or different, denote a group selected from among hydrogen, Me, Et, Pr, or

R¹ and R² together form a C₂-C₄-alkyl bridge,

optionally in the form of the tautomers, the racemates, the enantiomers, the diastereomers and the mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

5. Compounds according to one of claims 1 to 4, wherein

R¹, R², m, n and R⁵ to R⁸ are as hereinbefore defined, and

R³ denotes a group selected from among optionally substituted C₁-C₁₀-alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl, C₃-C₆-heterocycloalkyl and C₆-C₁₄-aryl or

R¹ and R³ or R² and R³ together denote a saturated or unsaturated C₃-C₄-alkyl bridge which may contain 1 to 2 heteroatoms,

R⁴ denotes a group selected from among hydrogen, OMe, OH, Me, Et, Pr, OEt, NHMe, NH₂, F, Cl, Br, O-propargyl, O-butynyl, CN, SMe, NMe₂, CONH₂, ethynyl, propynyl, butynyl and allyl, and

L denotes a linker selected from among optionally substituted phenyl, phenylmethyl, cyclohexyl and branched C₁-C₆-alkyl,

optionally in the form of the tautomers, the racemates, the enantiomers, the diastereomers and the mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

6. The following compounds of general formula (I) according to one of claims 1 to 5:

402
402

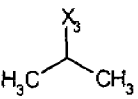
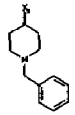
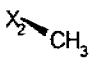
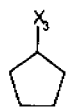
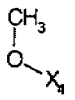
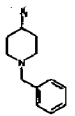
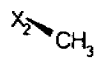
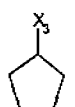
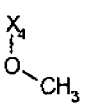
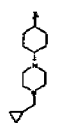
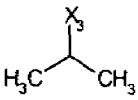
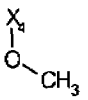
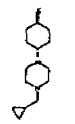
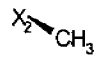
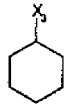
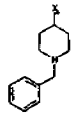
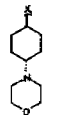
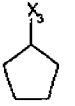
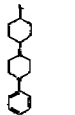
EP 1 599 478 B1

Example	R ¹	R ²	Config R ¹ or R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ m
27	H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R	H ₃ C-CH(X ₃)-CH ₃	X ₄ -O-CH ₃	
44	H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R	X ₃ -Cyclopentyl	H	
46	H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R	X ₃ -Cyclopentyl	H ₃ C-O-X ₄	
55	H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R	X ₃ -Cyclopentyl	CH ₃ -O-X ₄	
58	H	X ₂ -CH ₂ -CH ₃	R	X ₃ -Cyclopentyl	CH ₃ -O-X ₄	

403
403

EP 1 599 478 B1

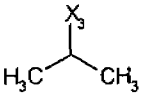
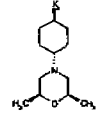
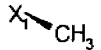
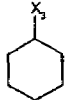
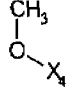
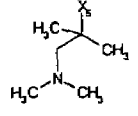
(continued)

Example	R ¹	R ²	Config R ¹ or R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ^{5m}
102	H		R			
103	H		R			
105	H		R			
110	H		R			
115	H		R			
133	H		R			
134	H		R			

404
404

EP 1 599 478 B1

(continued)

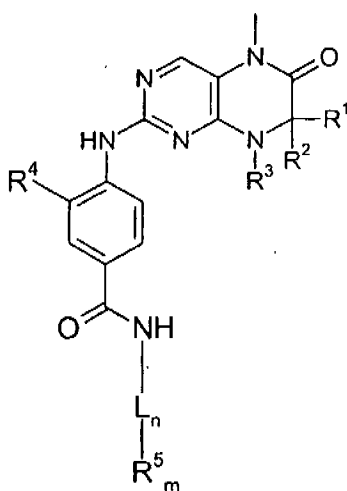
Example	R ¹	R ²	Config R ¹ or R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ^{5m}
234	H		R			
240	H		R			

405
405

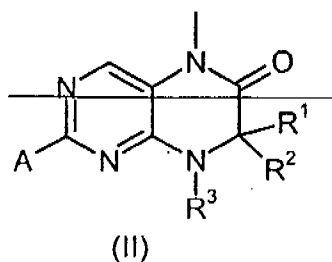
EP 1 599 478 B1

wherein the abbreviations X_1 , X_2 , X_3 , X_4 and X_5 used in the Table each denote a linkage to a position in the general formula shown under the Table, instead of the corresponding groups R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and $L-R^5$.

7. Compound of formula I according to one of claims 1 to 6 for use as a pharmaceutical composition.
8. Compound of formula I according to one of claims 1 to 6 for use as a pharmaceutical composition with an antiproliferative activity.
9. Use of a compound of formula I according to one of claims 1 to 6 for preparing a pharmaceutical composition for the treatment and/or prevention of cancer, infections, inflammatory and autoimmune diseases.
10. Pharmaceutical preparations, containing as active substance one or more compounds of general formula (I) according to one of claims 1 to 6 or the physiologically acceptable salts thereof, optionally combined with conventional excipients and/or carriers.
11. Process for preparing a compound of general formula (I),

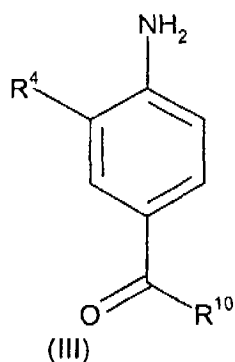


wherein
 R^1 - R^5 , m , n and L have the meanings given in claims 1 to 5,
characterised in that a compound of general formula (I)



wherein
 R^1 - R^3 have the meanings given in claims 1 to 4 and A is a leaving group, is reacted with an optionally substituted compound of general formula (III),

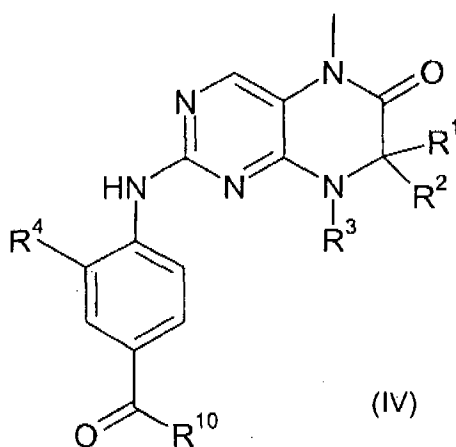
EP 1 599 478 B1



wherein

R⁴ has the meanings given in claims 1 to 5 and

R¹⁰ denotes OH, NH-L-R⁵, -O-methyl, -O-ethyl,
and then optionally the product of general formula (IV)



wherein

R¹ to R⁴ has the meanings given in claims 1 to 5 and

R¹⁰ denotes OH, -NH-L-R⁵, -O-methyl or -O-ethyl,
optionally after previous hydrolysis of the ester group -COR¹⁰, is reacted with an amine of general formula (V)

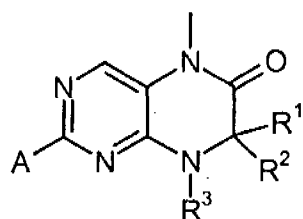


wherein

R⁵ has the meanings given in claims 1 to 5.

12. Compound of formula (II),

EP 1 599 478 B1

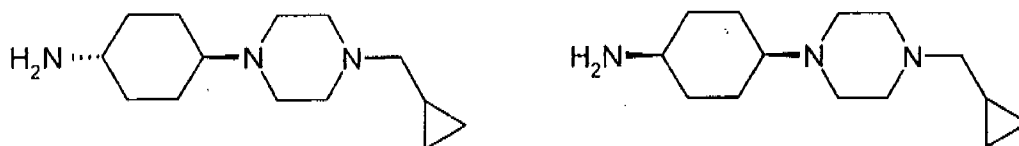


(II)

wherein

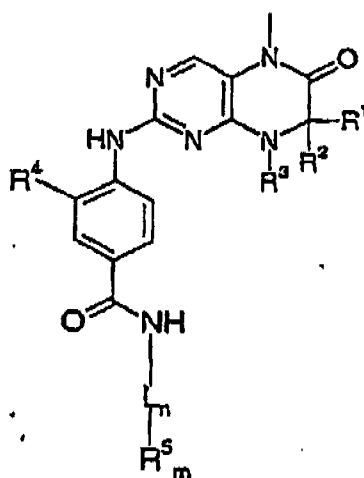
R¹-R³ have the meanings given in claims 1 to 5 and A is a leaving group.

13. Cis- or trans-4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-cyclohexylamine



Revendications

1. Composés de formule générale (I)



où

R¹, R² identiques ou différents, représentent l'hydrogène ou C₁-C₆-alkyle éventuellement substitué, ou

R¹ et R² représentent ensemble un pont alkyle à 2 à 5 chaînons qui peut contenir 1 à 2 hétéroatomes, R³ représente l'hydrogène ou un groupement choisi dans le groupe consistant en C₁-C₁₂-alkyle, C₂-C₁₂-alcényle, C₂-C₁₂-alcynyle et C₆-C₁₄-aryle éventuellement substitué, ou un groupement choisi dans le groupe consistant en C₃-C₁₂-cycloalkyle, C₃-C₁₂-cycloalcényle, C₇-C₁₂-polycy-

EP 1 599 478 B1

cloalkyle, C₇-C₁₂-polycycloalcényle, C₅-C₁₂-spirocycloalkyle éventuellement substitué, C₃-C₁₂-hétérocycloalkyle qui contient 1 à 2 hétéroatomes et C₃-C₁₂-hétérocycloalcényle qui contient 1 à 2 hétéroatomes, éventuellement substitué, ou

R¹ et R³ ou R² et R³ représentent ensemble un pont C₃-C₄-alkyle saturé ou insaturé qui peut contenir 1 hétéroatome,

R⁴ représente un groupement choisi dans le groupe consistant en l'hydrogène, -CN, hydroxy, -NR₆R₇ et halogène, ou

un groupement choisi dans le groupe consistant en C₁-C₆-alkyle, C₂-C₆-alcényle, C₂-C₆-alcynyle, C₁-C₅-alkyloxy, C₂-C₅-alcényloxy, C₂-C₅-alcynyloxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkylsulfoxy et C₁-C₆-alkylsulfonyl éventuellement substitué,

L représente un lieu choisi dans le groupe consistant en C₂-C₁₀-alkyle, C₂-C₁₀-alcényle, C₆-C₁₄-aryle, -C₂-C₄-alkyl-C₆-C₁₄-aryle, -C₆-C₁₄-aryl-C₂-C₄-alkyle, C₃-C₁₂-cycloalkyle et hétéroaryle qui contient 1 ou 2 hétéroatomes, éventuellement substitué,

n représente 0 ou 1,

m représente 1 ou 2

R⁵ représente un groupement choisi dans le groupe consistant en morpholinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, pipérazinylcarbonyl, pyrrolidinyle, tropényle, R⁸-dicétométhylpipérazinyle, sulfoxomorpholinyle, sulfonilmorpholinyle, thiomorpholinyle, -NR⁸R⁹ et azacycloheptyle éventuellement substitué,

R⁶, R⁷, identiques ou différents, représentent l'hydrogène ou C₁-C₄-alkyle,

et

R⁸, R⁹, substituants de l'azote non substitués sur R⁵, identiques ou différents, représentent l'hydrogène ou un groupement choisi dans le groupe consistant en C₁-C₆-alkyle, -C₁-C₄-alkyl-C₃-C₁₀-cycloalkyle, C₃-C₁₀-cycloalkyle, C₆-C₁₄-aryle, -C₁-C₄-alkyl-C₆-C₁₄-aryle, pyranyle, pyridinyle, pyrimidinyle, C₁-C₄-alkyloxycarbonyl, C₆-C₁₄-arylcarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, C₆-C₁₄-aryl-méthyloxycarbonyl, C₆-C₁₄-arylsulfonyl, C₁-C₄-alkylsulfonyl et C₆-C₁₄-aryl-C₁-C₄-alkylsulfonyl,

où le terme hétérocycloalkyle, dans la mesure où rien d'autre n'est décrit dans les définitions, représente des hétérocycles saturés ou insaturés à 3 à 12 chaînons, qui peuvent contenir comme hétéroatomes l'azote, l'oxygène ou le soufre,

où le terme alcényle, dans la mesure où il fait partie d'autres groupements, représente des groupes alkylène ramifiés ou non ramifiés avec 2 à 10 atomes de carbone, dans la mesure où ils présentent au moins une double liaison,

où le terme aryle représente un système cyclique aromatique avec 6 à 14 atomes de carbone,

où les substituants des groupes alkyle éventuellement substitués, dans la mesure

où rien d'autre n'est décrit, peuvent être choisis parmi un ou plusieurs atomes de fluor,

où les substituants des groupes alcényle éventuellement substitués, dans la mesure

où rien d'autre n'est décrit, peuvent être choisis parmi un ou plusieurs atomes de fluor,

où les substituants des groupes alcynyle éventuellement substitués, dans la mesure

où rien d'autre n'est décrit, peuvent être choisis parmi un ou plusieurs atomes de fluor,

où les substituants des groupes cycloalkyle éventuellement substitués, dans la mesure où rien d'autre n'est décrit, peuvent être choisis parmi -OH, -NO₂, -CN, -OMe, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂ ou halogène,

où les substituants des groupes hétérocycloalkyle éventuellement substitués, dans la mesure où rien d'autre n'est décrit, peuvent être choisis parmi C₁-C₄-alkyle,

où les substituants des groupes aryle éventuellement substitués, dans la mesure où rien d'autre n'est décrit, peuvent être choisis parmi -OH, -NO₂, -CN, -OMe, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂ ou halogène,

éventuellement sous forme de leurs tautomères, de leurs racémates, de leurs énantiomères, de leurs diastéréoisomères et de leurs mélanges, ainsi éventuellement que de leurs sels d'addition d'acide pharmacologiquement acceptables.

2. Composés selon la revendication 1 où

R¹ à R⁴, R⁶ et R⁷ présentent la signification indiquée, et

L représente un lieu choisi dans le groupe consistant en C₂-C₁₀-alkyle, C₂-C₁₀-alcényle, C₆-C₁₄-aryle, -C₂-C₁₄-alkyl-C₆-C₁₄-aryle, -C₆-C₁₄-aryl-C₁-C₄-alkyle éventuellement substitué, C₃-C₁₂-cycloalkyle et hétéroaryle qui contient 1 ou 2 atomes d'azote, éventuellement ponté,

n représente 1,

m représente 1 ou 2

R⁵ représente un groupement, qui est lié à L par le biais d'un atome d'azote, choisi dans le groupe consistant en morpholinyle, pipéridinyle, R⁸-pipérazinyle, pyrrolidinyle, tropényle, R⁸-dicétométhylpipérazinyle, sulfo-

EP 1 599 478 B1

morpholinyle, sulfonylmorpholinyle, thiomorpholinyle, -NR⁸R⁹ et azacycloheptyle éventuellement substitué, R⁸, R⁹, substituants de l'azote non substitués sur R⁵, identiques ou différents, qui représentent l'hydrogène ou un groupement choisi dans le groupe consistant en C₁-C₆-alkyle, -C₁-C₄-alkyl-C₃-C₁₀-cycloalkyle, C₃-C₁₀-cycloalkyle, C₆-C₁₄-aryle, -C₁-C₄-alkyl-C₆-C₁₄-aryle, pyranyle, pyridinyle, pyrimidinyle, C₁-C₄-alkyloxycarbonyle, C₆-C₁₄-arylcarbonyle, C₁-C₄-alkylcarbonyle, C₆-C₁₄-arylméthoxyloxycarbonyle, C₆-C₁₄-arylsulfonyl, C₁-C₄-alkylsulfonyl et C₆-C₁₄-aryl-C₁-C₄-alkylsulfonyl,

éventuellement sous forme de leurs tautomères, de leurs racémates, de leurs énantiomères, de leurs diastéréoisomères et de leurs mélanges, ainsi éventuellement que de leurs sels d'addition d'acide pharmacologiquement acceptables.

3. Composés selon la revendication 1 où

R¹ à R⁴, R⁶ et R⁷ présentent la signification indiquée,

L représente un lieu choisi dans le groupe consistant en C₂-C₁₀-alkyle, C₂-C₁₀-alcényle, C₆-C₁₄-aryle, -C₂-C₄-alkyl-C₆-C₁₄-aryle, -C₆-C₁₄-aryl-C₁-C₄-alkyle éventuellement substitué, C₃-C₁₂-cycloalkyle et hétéroaryle, qui contient 1 ou 2 atomes d'azote, éventuellement ponté,

n représente 0 ou 1,

m représente 1 ou 2

R⁵ représente un groupement, qui est lié à L par le biais d'un atome de carbone, choisi dans le groupe consistant en R⁸-pipéridinyle, R⁸R⁹-pipérazinyle, R⁸-pyrrolidinyle, R⁸-pipérazinylcarbonyl, R⁸-tropényle, R⁸-morpholinyle et R⁸-azacycloheptyle,

et

R⁸, R⁹, substituants de l'azote non substitués sur R⁵, identiques ou différents, qui représentent l'hydrogène ou un groupement choisi dans le groupe consistant en C₁-C₆-alkyle, -C₁-C₄-alkyl-C₃-C₁₀-cycloalkyle, C₃-C₁₀-cycloalkyle, C₆-C₁₄-aryle, -C₁-C₄-alkyl-C₆-C₁₄-aryle, pyranyle, pyridinyle, pyrimidinyle, C₁-C₄-alkyloxycarbonyl, C₆-C₁₄-arylcarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, C₆-C₁₄-arylméthoxyloxycarbonyl, C₆-C₁₄-arylsulfonyl, C₁-C₄-alkylsulfonyl et C₆-C₁₄-aryl-C₁-C₄-alkylsulfonyl,

éventuellement sous forme de leurs tautomères, de leurs racémates, de leurs énantiomères, de leurs diastéréoisomères et de leurs mélanges, ainsi éventuellement que de leurs sels d'addition d'acide pharmacologiquement acceptables.

4. Composés selon l'une des revendications 1 à 3 où

L, m, n et R³ à R⁹ présentent la signification indiquée, et

R¹, R² identiques ou différents, représentent un groupement choisi dans le groupe consistant en l'hydrogène, Me, Et, Pr, ou

R¹ et R² forment ensemble un pont C₂-C₄-alkyle,

éventuellement sous forme de leurs tautomères, de leurs racémates, de leurs énantiomères, de leurs diastéréoisomères et de leurs mélanges, ainsi éventuellement que de leurs sels d'addition d'acide pharmacologiquement acceptables.

5. Composés selon l'une des revendications 1 à 4 où

R¹, R², m, n et R⁵ à R⁸ présentent la signification indiquée, et

R³ représente un groupement choisi dans le groupe consistant en C₁-C₁₀-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₆-hétérocycloalkyle et C₆-C₁₄-aryle éventuellement substitué, ou

R¹ et R³ ou R² et R³ représentent ensemble un pont C₃-C₄-alkyle saturé ou insaturé, qui peut contenir 1 à 2 hétéroatomes,

R⁴ représente un groupement choisi dans le groupe consistant en l'hydrogène, OMe, OH, Me, Et, Pr, OEt, NHMe, NH₂, F, Cl, Br, O-propargyle, O-butynyle, CN, SMe, NMe₂, CONH₂, éthynyle, propynyle, butynyle et allyle,

et

L représente un lieu choisi dans le groupe consistant en phényle, phénylméthyle, cyclohexyle et C₁-C₆-alkyle ramifié éventuellement substitué,

410
40

EP 1 599 478 B1

éventuellement sous forme de leurs tautomères, de leurs racémates, de leurs énantiomères, de leurs diastéréoisomères et de leurs mélanges, ainsi éventuellement que de leurs sels d'addition d'acide pharmacologiquement acceptables.

6. Composés suivants de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 5

	Ex.	R ¹	R ²	config. R ¹ ou R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m
	27	H		R			
	44	H		R		H	
	46	H		R			
	55	H		R			
	58	H		R			
	102	H		R			
	103	H		R			

411
411

EP 1 599 478 B1

(suite)

Ex.	R ¹	R ²	config. R ¹ ou R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m
105	H		R			
110	H		R			
115	H		R			
133	H		R			
134	H		R			
234	H		R			
240	H		R			

où les abréviations X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ utilisées dans le tableau représentent dans chaque cas une liaison avec une position dans la formule générale présentée dans le tableau à la place des groupements R¹, R², R³, R⁴ et L-R⁵ correspondants.

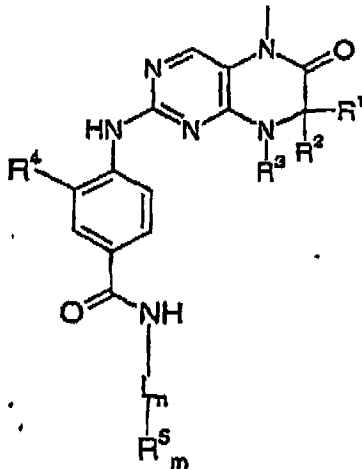
- Composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 6 destiné à être utilisé comme médicament.
- Composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 6 destiné à être utilisé comme médicament à action antiproliférative.
- Utilisation d'un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 6 pour la production d'un médicament pour

EP 1 599 478 B1

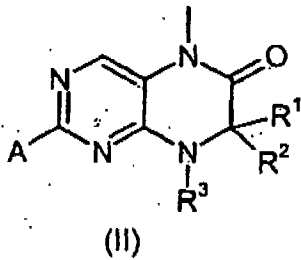
le traitement et/ou la prévention du cancer, d'infections, de maladies inflammatoires et auto-immunes.

10. Préparations pharmaceutiques contenant comme principe actif un ou plusieurs composés de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 6 ou leurs sels physiologiquement acceptables éventuellement en combinaison avec des adjuvants et/ou supports courants.

11. Procédé pour préparer un composé de formule générale (I)

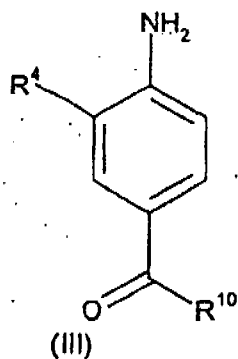


où
R¹-R⁵, m, n et L présentent la signification indiquée dans les revendications 1 à 5,
caractérisé en ce qu'un composé de formule générale (II)



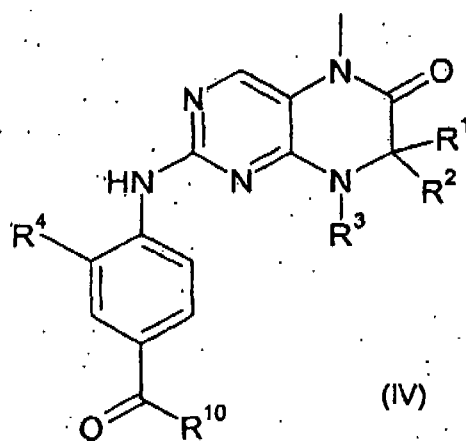
où
R¹-R³ présentent la signification indiquée dans les revendications 1 à 4 et A est un groupe partant,
est mis à réagir avec un composé éventuellement substitué de formule générale (III)

EP 1 599 478 B1



où

R⁴ présente la signification indiquée dans les revendications 1 à 5 et R¹⁰ représente OH, NH-L-R⁵, -O-méthyle, -O-éthyle, puis, éventuellement, le produit de formule générale (IV)



où

R¹ à R⁴ présentent la signification indiquée dans les revendications 1 à 5 et R¹⁰ représente OH, NH-L-R⁵, -O-méthyle ou -O-éthyle, éventuellement après hydrolyse préalable du groupe ester -COR¹⁰, est mis à réagir avec une amine de formule générale (V)

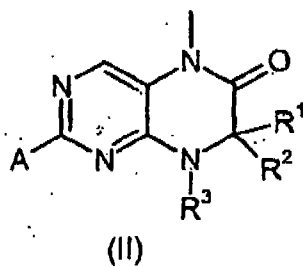


où

R⁵ présente la signification indiquée dans les revendications 1 à 5.

12. Composé de formule (II)

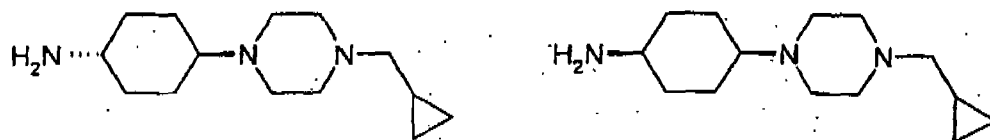
EP 1 599 478 B1



où

R¹-R³ présentent la signification indiquée dans les revendications 1 à 5 et A est un groupe partant.

13. Cis- ou trans-4-(4-cyclopropylméthyl-pipérazin-1-yl)-cyclohexylamines



415
415

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-097284- -00006-0000

Fecha: 2008-06-24 16:44:10 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Evt: 379 FASENACIONALI
Act: 449 RESPUESOPOSICI Folios: 11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 48,134
FECHA : JUNIO 17 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2677868	16/06/2008	34,985,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

C01013726-841.091-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 05-097284

Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/4375 y A61K 31/4985

Concepto Técnico No. 1263

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/EP2003/001935

Fecha de Presentación Internal. Febrero 26 de 2003

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

1.1. Descripción: Folios: 114 a 217 como se radicó inicialmente

1.2. Reivindicaciones: Folios: 217 a 227 como se radicó inicialmente
Folios: 316 a 323 modificadas

1.3. Respuesta del solicitante: A Primer Art. 45 Folios: 305 a 415

2. Análisis de la Prioridad:

La prioridad es aceptada, dado que cumple con los requisitos establecidos.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud:

"DIHIDRO-PTERIDIONAS, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION Y SU
UTILIZACION COMO MEDICAMENTOS".

El objeto de la presente solicitud es la necesidad de encontrar compuestos que actúen como agentes inhibidores de específicas cinasas del ciclo celular; utilizados en las enfermedades que se caracterizan por presentar una proliferación celular excesiva o anómala.

✓ Reivindicaciones 1 a 6: Compuestos de fórmula (I)

✓ Reivindicación 7: Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)

✓ Reivindicación 8: Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)

• Reivindicación 9: Compuesto de fórmula (II)

- Reivindicación 10: Compuesto intermediario para preparar el compuesto de fórmula (I)

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de encontrar compuestos de Dihidro-pteridionas que actúan como agentes inhibidores de específicas cinasas del ciclo celular; utilizados en las enfermedades que se caracterizan por presentar una proliferación celular excesiva o anómala.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio presenta compuestos de fórmula general (I), preparados farmacéuticos y un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I).

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/4375 y A61K 31/4985

4. De la solicitud de Patente:

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción sí cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al artículo 28 de la Decisión 486.

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio sí cumple con el requisito de definición, claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al artículo 30 de la Decisión 486.

5. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La presente solicitud se refiere a una sola invención, así que la misma sí cumple con el requisito de unidad de invención de acuerdo al artículo 25 de la Decisión 486.

6 No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

La materia objeto de la solicitud es considerada una invención.

7. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d)

La materia objeto de la solicitud es considerada patentable, puesto que no se encuentra dentro de la excepciones del artículo 20 de la Decisión 486.

8. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

La materia objeto de la solicitud no se refiere a usos, ya que esta referida a Dihidro-pteridionas que actúan como agentes inhibidores de específicas cinasas del ciclo celular; utilizados en las enfermedades que se caracterizan por presentar una proliferación celular excesiva o anómala.

9. Determinación del Estado de la Técnica:

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud internacional: Febrero 26 de 2003; y una vez consultadas las bases de datos con que cuenta la oficina y las otras fuentes utilizadas para determinar el estado de la técnica no se encontró documento alguno relacionado con el objeto de la solicitud que pudiese afectar su patentabilidad.

10. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Se aceptan los argumentos dados por el solicitante en lo que respecta a: claridad de las reivindicaciones, sustento descriptivo, novedad y nivel inventivo y el nuevo capítulo reivindicatorio, presentado.

11. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Se procedió a evaluar los requisitos de Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

11.1 Novedad (artículo 16 D486)

Las reivindicaciones 1 a 10 se refieren a compuestos de Dihidro-pteridionas que actúan como agentes inhibidores de específicas cinasas del ciclo celular, utilizados en las enfermedades que se caracterizan por presentar una proliferación celular excesiva o anómala, su procedimiento de obtención, intermediarios y sus composiciones farmacéuticas.

Se realizó el estudio de novedad comparando elemento por elemento de los compuestos de fórmula (I), su procedimiento de obtención, sus intermediarios y sus composiciones farmacéuticas reivindicados en la presente solicitud con los presentes en el estado de la técnica relacionado.

Como resultado de dicho estudio no se encontró compuestos de fórmula (I), su procedimiento de obtención, sus intermediarios, ni sus composiciones farmacéuticas iguales a las de la presente solicitud, por lo tanto las reivindicaciones 1 a 10 cumplen con el requisito de novedad de acuerdo con el artículo 16 de la decisión 486.

11.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Las reivindicaciones 1 a 10 se refieren a compuestos de Dihidro-pteridionas que actúan como agentes inhibidores de específicas cinasas del ciclo celular, utilizados en las enfermedades que se caracterizan por presentar una proliferación celular excesiva o anómala, su procedimiento de obtención, intermediarios y sus composiciones farmacéuticas.

El estado de la técnica revela pieridinonas como inhibidores de la cinasa.

La presente invención enseña compuestos de Dihidro-pteridionas que actúan como agentes inhibidores de específicas cinasas del ciclo celular, compuestos que presentan sustituciones que tienen diferencias

estructurales significativas con respecto al estado de la técnica, entre ellas, la definición de los radicales $-L_n-R_5m$, el cual presenta definiciones para el mismo $L=$ es un enlazador, que puede ser alquilo C2-10, alquenilo C2-10, arilo C6-14, ...; $n= 0$ ó 1 y $R_5=$ morfonilo, piperidinilo, Piperazinilo, piperazinil carbonilo, pirrolidino, tropenilo, R8-dicetometilpiperazinilo, sulfoxomorfolino, ... $(-C(O)-(R_5)R_6$ o $-N(R_5)R_6)$, que no se encuentran en D1; y estos se encuentran soportados a través de los ejemplos presentes en el capítulo descriptivo.

Los compuestos de la invención demuestran ser efectivos para inhibir eficazmente las cinasas del ciclo celular; y así ser utilizados en las enfermedades que se caracterizan por presentar una proliferación celular excesiva o anómala; lo cual evidentemente constituye una ventaja y una solución inesperada nada obvia para una persona medianamente versada en el estudio de este tipo de compuestos.

Por lo tanto la materia reivindicada se considera que tiene nivel inventivo de acuerdo a lo estipulado en el artículo 18 de la decisión 486.

11.1 Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

La materia relacionada en las reivindicaciones 1 a 10, relacionadas con Dihidro-pteridionas, y que actúan como agentes inhibidores de específicas cinasas del ciclo celular, sus composiciones farmacéuticas, sus intermediarios y su procedimiento de obtención; tienen Aplicación Industrial.

12. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda conceder las Reivindicaciones 1 a 10 (folios 316 a 323); sugiriendo que el título sea:

"DIHIDRO-PTERIDIONAS, PROCESOS PARA SU PREPARACION Y SUS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS", acorde con la materia a patentar.

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 1263	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202080
---------------------------	---