



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

DC
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-97284

54. TITULO

DIHIDRO-PTERIDIONAS, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION Y SU

UTILIZACION COMO MEDICAMENTOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/4315, A61K31/4985
A61P35/00; A61P31/12

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.

DOMICILIO

Ingelheim, República Federal de Alemania.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTA, D.C.,

26/09/2005

SS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 000000000000000000000000

Folios: 256

Fecha (PDI): 2006-09-26 17:30:54

Folio : 001 PDI-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

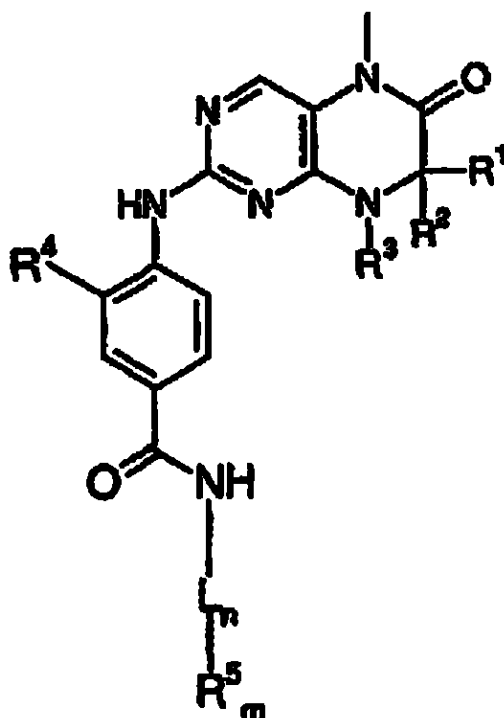
Declaración: EN LA DIVISION DE MARCAS (MARCA)

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL 26-09-05****SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.**2****S LICITANTE
(71)****Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO KG**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de Alemania.**Dirección: Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
República Federal de Alemania****Domicilio: Ingelheim
República Federal de Alemania****IDENTIFICACIÓN****C.C.** ☐ **NIT** ☐
C.E. ☐ **Otro** ☐
Cual _____
Número _____**3****REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre: EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 38 11
Fax: 211 88 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN****C.C.** ☒ **NIT** ☐
C.E. ☐ **Otro** ☐
Cual _____
Número 438.018 T.P 31.929**4****INVENTOR (ES)
(72)****1. Matthias HOFFMAN**
Sonnenweg 17, 88441
MITTELBIERACH
Alemania**3. Trbxl BRANDL**
Königsbergallee 9/1, 88400
BIBERACH
Alemania**5. Christian EICKMEIER**
Ayestrasse 10/2, 88441
MITTELBIERACH
Alemania**7. Gisela SCHNAPP**
Esterbuch 4, 88400
BIBERACH-RINDERMOOS
Alemania**9. Jens Jurgen QUANT**
Haffergasse 32, A-2353
GUNTRAMSDORF
Austria**11. Florian COLBATZKY**
Belm Wiesental 16, 88441
STAFFLANGEN
Alemania**2. Mathhias GRAUERT**
Osterbergstrasse 10, 88400
BIBERACH
Alemania**4. Steffen BREITFELDER**
Weihergasse 21, 88433
ASSMANNSHARDT
Alemania**6. Martin STEEGMAIER**
Schloeglgasse 12/B5 A-1120
WIEN
Austria**8. Anke BAUM**
Groisbach 13, A-2534
ALLAND
Austria**10. Flavio SOLCA**
Gesslgasse 10/6 A-1230
WIEN
Austria

5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2003/001935</u> Fecha: <u>26 de Febrero de 2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2004/076454 A1</u> Fecha: <u>10 de Septiembre de 2004</u>			
6 Título (54) <u>DIHIDRO-PTERIDIONAS, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION Y SU UTILIZACIÓN COMO MEDICAMENTOS</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>CO7D 475/04</u> <u>A61K31/4375</u> ; <u>A61K31/498</u> 5. <u>A61P35/00</u> ; <u>A61P31/12</u> 1			
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha
	SI ☐ NO ☒	_____	_____
9 Comprobante de pago No.: <u>05-72.308</u> Fecha: <u>Septiembre 19 de 2005</u>			
10 Anexos:			
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443.000.00.			
☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.			
☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.			
☒ Poderes, si fuere el caso.			
☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.			
☐ Declaraciones.			
☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.			
☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.			
☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.			
☐ De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.			
☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.			
☒ Arte final 12x12			
☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.			
☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2004/076454 A1**

Descripción:

Páginas 56 en el idioma original

Páginas 56 en español

Reivindicaciones: Número (s) 12

Figuras: Número (s) 35

2. ☒ **Forma PCT/RO/101. PCT Request**
3. ☐ **Forma PCT/RO/106. Invitation to Correct Defects.**
4. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
5. ☐ **Forma PCT/ISA/220. Notificación De La Transmisión Del Informe De Búsqueda Internacional Y De La Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional, O De La Declaración.**
6. ☐ **Forma PCT/ISA/237. Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.**
7. ☐ **Forma PCT/IB/304. Notification Concerning Submission Or Transmittal Of Priority Document.**
8. ☐ **Forma PCT/IB/306. Notification Of The Recoding Of A Change.**
Descripción De Modificación:

9. ☒ **Forma PCT/IB/308. Notice Informing The Applicant Of The Communication Of The International Application To The Designated Offices.**
10. ☒ **Forma PCT/IB/338. Notification of Transmittal of copies of translation of the International preliminary Examination report.**
11. ☐ **FORMA PCT/IB/345. Communication in cases for which no other form is applicable.**

12. ☒ **Forma PCT/IPEA/401. PCT Demand**
13. ☒ **Forma PCT/IPEA/402. Notification Of Receipt Of Demand By Competent International Preliminary Examining Authority.**
14. ☐ **Forma PCT/IPEA/408. Written Opinion.**
15. ☒ **Forma PCT/IPEA/416. Notification Of Transmittal Of The International Preliminary Examination Report.**
16. ☒ **Forma PCT/IPEA/409. Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
17. ☐ **Traducción Al Español Del Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
18. ☐ **Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
19. ☒ **Extracto de publicación.**

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

domiciliado (s) en/of
55216 Ingelheim, Germany

13786
0369

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

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

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

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

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

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

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

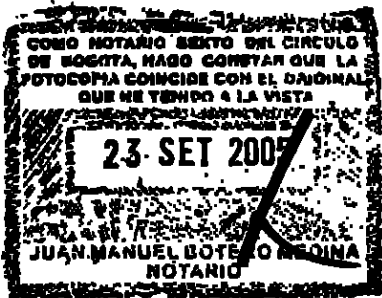
Firma

Signature

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
ppa.


Dr. Heinz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department


ppa.
Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer



AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

1. Heinz-Gerd Kläs

2. Michael Kompter

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo

de Prokurist

de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co. KG

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

que la dirección de la compañía es 55216 Ingelheim

am Rhein Binger Straße 173

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

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

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

El 21 Marzo 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature

of 1.Mr.Dr.Heinz-Gerd Kläs and

2.Mr.Dr.Michael Kompter

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

of the company Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a company currently existing and organized under the laws of Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein

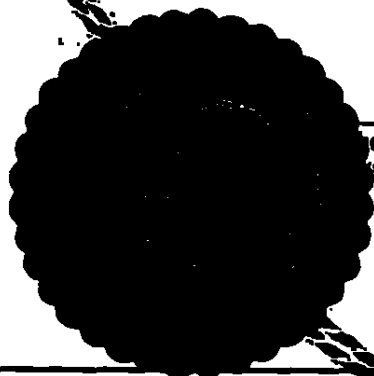
Binger Straße 173

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

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

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003



Notary Public
(Signature-seal)

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel

des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

Mainz, den 24.03.03

5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 269/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift

In Vertretung:

KOSTENRECHNUNG:

Gebühr für die

Erteilung der

Legalisation

Wert: EUR 20.000,00

JVKostO v.26.7.57

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: EUR 18,00

Justizsekretärin



(Dr. Harald Bing)
Vizepräsident



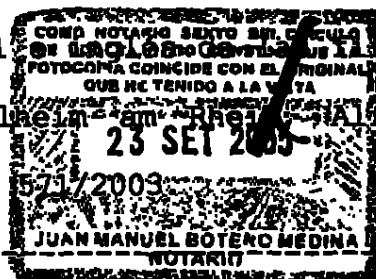
2

TRADUCCION OFICIAL No. 9468

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

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

Sigue autenticación notarial en español los sellos y autenticaciones en alemán anteriores por el notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 571/2003.



COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--

f. k. d.

JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

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

Certificado

5. en Mainz

6. el 24.03.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 269/2003 /

9. Sello

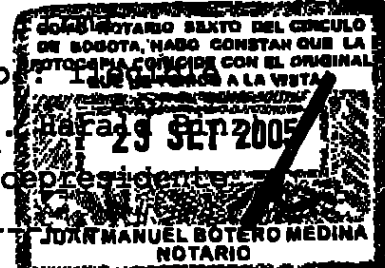
Tribunal Regional de Mainz

10.

Fdo.

(Dr. Rafael Sin 2005

Vicepresidente



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

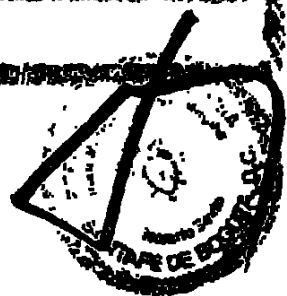
Bogotá, 7 de abril 2003

[Handwritten signature]

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luz Arriaga de Herber

CONCURRE CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL(LOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA, 09 APR 2002



NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 MAR - 11:08

JEFE DE CALIFICACIONES

MINISTERIO DE RELACIONES E.

214542

173590204

CUYA FIRMA AFECTA LA EL DOCUMENTO D. SE PENA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

23 SET 2005

JUAN MANUEL RUTERO MEDINA

NOTARIO

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2004/076454 A1**

Descripción:

Páginas 56 en el idioma original

Páginas 56 en español

Reivindicaciones: Número (s) 12

Figuras: Número (s) 35

2. ☒ **Forma PCT/RO/101. PCT Request**
3. ☐ **Forma PCT/RO/106. Invitation to Correct Defects.**
4. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
5. ☐ **Forma PCT/ISA/220. Notificación De La Transmisión Del Informe De Búsqueda Internacional Y De La Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional, O De La Declaración.**
6. ☐ **Forma PCT/ISA/237. Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.**
7. ☐ **Forma PCT/IB/304. Notification Concerning Submission Or Transmittal Of Priority Document.**
8. ☐ **Forma PCT/IB/306. Notification Of The Recoding Of A Change.**
Descripción De Modificación:

9. ☒ **Forma PCT/IB/308. Notice Informing The Applicant Of The Communication Of The International Application To The Designated Offices.**
10. ☒ **Forma PCT/IB/332. Information Concerning Elected Offices Notified Of Their Election.**
11. ☐ **FORMA PCT/IB/345. Communication in cases for which no other form is applicable.**

12. ☒ **Forma PCT/IPEA/401. PCT Demand**
13. ☒ **Forma PCT/IPEA/402. Notification Of Receipt Of Demand By Competent International Preliminary Examining Authority.**
14. ☐ **Forma PCT/IPEA/408. Written Opinion.**
15. ☒ **Forma PCT/IPEA/416. Notification Of Transmittal Of The International Preliminary Examination Report.**
16. ☒ **Forma PCT/IPEA/409. Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
17. ☐ **Traducción Al Español Del Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
18. ☐ **Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
19. ☒ **Extracto de publicación.**

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. September 2004 (10.09.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/076454 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 475/04,
A61K 31/4375, 31/4985

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/001935

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Februar 2003 (26.02.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOFFMANN,
Matthias [DE/DE]; Sonnenweg 17, 88441 MITTEL-
BIBERACH (DE). GRAUERT, Matthias [DE/DI];
Osterbergstrasse 10, 88400 BIBERACH (DE). BRANDL,
Tilid [DE/DE]; Königsbergallee 9/1, 88400 BIBERACH
(DE). BREITFELDER, Steffen [DE/DE]; Weiher-
gasse 21, 88433 ASSMANNSHARDT (DE). EICK-
MEIER, Christian [DE/DE]; Aycstrasse 10/2, 88441

MITTELBIBERACH (DE). STERGMAIER, Martin
[DE/AT]; Schloeglgasse 12/B5, A-1120 WIEN (AT).
SCHNAPP, Gisela [DE/DE]; Esterbuch 5, 88400 BIB-
ERACH-RINDENMOOS (DE). BAUM, Anke [DE/AT];
Grolsbach 13, A-2534 ALLAND (AT). QUANT, Jens,
Jürgen [DI/AT]; Hafergasse 32, A-2353 GUNTRAMS-
DORF (AT). SOLCA, Flavio [CH/AT]; Gesslgasse 10/6,
A-1230 WIEN (AT). COLBATZKY, Florian [DE/DE];
Beim Wiesental 16, 88441 STAFFLANGEN (DE).

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

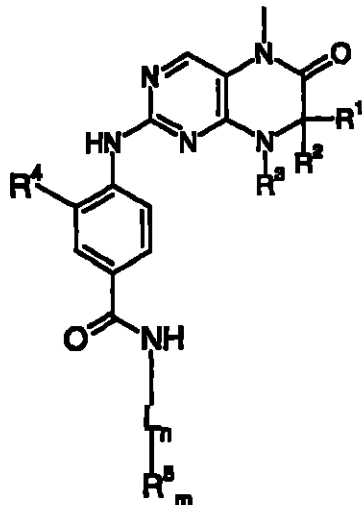
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,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

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DIHYDROPTERIDINONES, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF IN THE FORM OF DRUGS

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



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel dihydropteridi-
nones of general formula (I), wherein rests L, R¹-R³ have the
significance indicated in claims and a specification, in the iso-
mers thereof, in a method for producing and using said dihy-
dropteridinones in the form of drugs.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung
betrifft neue Dihydropteridinone der allgemeinen Formel
(I), wobei die Reste L, R¹-R³ die in den Ansprüchen und der
Beschreibung genannten Bedeutungen haben, deren Isomere,
Verfahren zur Herstellung dieser Dihydropteridinone sowie
deren Verwendung als Arzneimittel.

WO 2004/076454 A1



TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

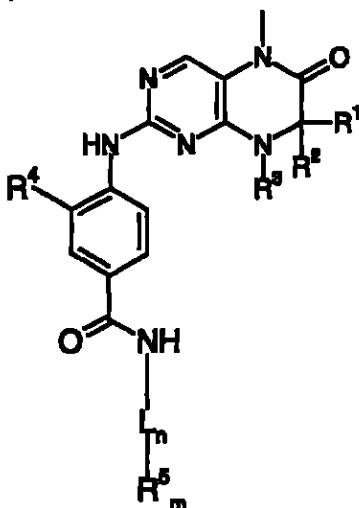
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchebericht

DIHYDROPTERIDINONE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Dihydropteridinone der allgemeinen Formel

(I)



(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

15

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

20

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

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

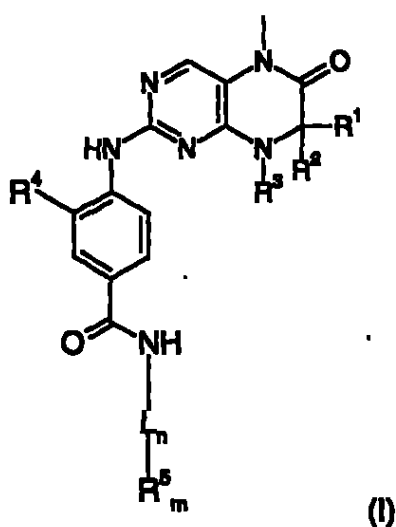
Überraschenderweise wurde gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen

Formel (I), worin die Reste L und R¹ bis R⁵ die nachstehend genannten

Bedeutungen haben, als Inhibitoren spezifischer Zellzyklusknasen wirken. Somit

- 5 können die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise zur Behandlung von Erkrankungen, die mit der Aktivität spezifischer Zellzyklusknasen in Zusammenhang stehen und durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind, verwendet werden.

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



worin

15

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

oder

- 20 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 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
- 10 **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
- 15 **ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₁-C₈-Alkyloxy, C₂-C₈-Alkenyloxy, C₂-C₈-Alkynyloxy, C₁-C₈-Alkylthio, C₁-C₈-Alkylsulfoxo und C₁-C₈-Alkylsulfonyl,**
- 20 **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,
- 25 **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, R⁸, R⁷ gleich oder verschieden, Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,
- 30

und

- R^8 , R^9 unsubstituierte Stickstoffsubstituenten an R^5 , gleich oder verschieden, entweder Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1 - C_8 -Alkyl, $-C_1$ - C_4 -Alkyl- C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_6 - C_{14} -Aryl, $-C_1$ - C_4 -Alkyl- C_6 - C_{14} -aryl, Pyranyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, C_1 - C_4 -Alkyloxycarbonyl, C_6 - C_{14} -Arylcarbonyl-, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl-, C_6 - C_{14} -Arylmethyloxycarbonyl-, C_6 - C_{14} -Arylsulfonyl-, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl- und C_6 - C_{14} -Aryl- C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl-, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, bedeuten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

- R^1 bis R^4 , R^6 und R^7 die angegebene Bedeutung aufweisen, und
L ein Linker ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_2 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_6 - C_{14} -Aryl, $-C_2$ - C_4 -Alkyl- C_6 - C_{14} -Aryl, $-C_6$ - C_{14} -Aryl- C_1 - C_4 -Alkyl, gegebenenfalls verbrücktem C_3 - C_{12} -Cycloalkyl und Heteroaryl, das 1 oder 2 Stickstoffatome enthält

n 1

- m 1 oder 2

- R^5 ein Rest, der über ein Stickstoffatom an L gebunden ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem Morpholinyl, Piperidinyl, R^6 -Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Tropenyl, R^6 -Diketomethylpiperazinyl, Sulfoxomorpholinyl, Sulfonylmorpholinyl, Thiomorpholinyl, $-NR^8R^9$ und Azacycloheptyl,
 R^8 , R^9 unsubstituierte Stickstoffsubstituenten an R^5 , gleich oder verschieden, die Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1 - C_8 -Alkyl, $-C_1$ - C_4 -Alkyl- C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_6 - C_{14} -Aryl, $-C_1$ - C_4 -Alkyl- C_6 - C_{14} -aryl, Pyranyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, C_1 - C_4 -Alkyloxycarbonyl, C_6 - C_{14} -Arylcarbonyl-, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl-, C_6 - C_{14} -Arylmethyloxycarbonyl-, C_6 - C_{14} -Arylsulfonyl-, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl- und C_6 - C_{14} -Aryl- C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl-,

- 5 -

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

5

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R^1 bis R^4 , R^6 und R^7 die angegebene Bedeutung aufweisen,

L ein Linker ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_2 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_6 - C_{14} -Aryl, $-C_2$ - C_4 -Alkyl- C_6 - C_{14} -Aryl, -
10 C_6 - C_{14} -Aryl- C_1 - C_4 -Alkyl, gegebenenfalls verbrücktem C_3 - C_{12} -Cycloalkyl und Heteroaryl, das 1 oder 2 Stickstoffatome enthält

n 0 oder 1

m 1 oder 2

R^5 ein Rest, der über ein Kohlenstoffatom an L gebunden ist, ausgewählt aus der
15 Gruppe bestehend aus R^8 - Piperidiny-, R^8R^9 -Piperaziny-, R^8 -Pyrrolidiny-, R^8 -Piperaziny-carbonyl-, R^8 -Tropenyl, R^8 -Morpholiny- und R^8 -Azacycloheptyl, und

R^8 , R^9 unsubstituierte Stickstoffsubstituenten an R^5 , gleich oder verschieden, die Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1 - C_8 -Alkyl,
20 $-C_1$ - C_4 -Alkyl- C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_6 - C_{14} -Aryl, $-C_1$ - C_4 -Alkyl- C_6 - C_{14} -aryl, Pyranyl, Pyridiny-, Pyrimidiny-, C_1 - C_4 -Alkyloxycarbonyl, C_6 - C_{14} -Arylcarbonyl-, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl-, C_6 - C_{14} -Arylmethyloxycarbonyl-, C_6 - C_{14} -Arylsulfonyl-, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl- und C_6 - C_{14} -Aryl- C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl-,
gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere,
25 ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, bedeuten.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin
30 L, m, n und R^3 bis R^9 die angegebene Bedeutung aufweisen, und R^1 , R^2 gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Me, Et, Pr, oder

- 6 -

**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,
5 bedeuten.**

**Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin
R¹, R², m, n und R⁵ bis R⁸ die angegebene Bedeutung aufweisen, und
R³ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls
10 substituiertem C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, 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 Heteroatome enthalten kann,
R⁴ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, OMe, OH,
15 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,
20 gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere,
ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,
bedeuten.**

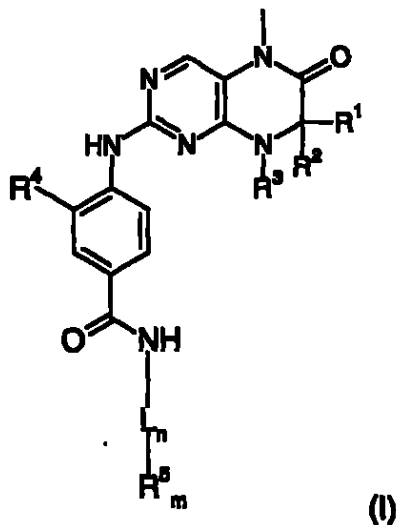
**25 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I zur
Verwendung als Arzneimittel.**

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

- 7 -

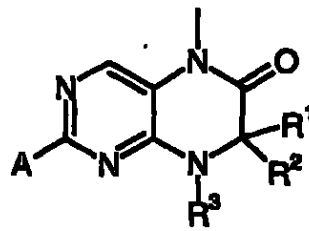
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Krebs, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen.

- 5 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Methode zur Behandlung und/oder Prävention von Krebs, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß man einem Patienten eine effektive Menge einer Verbindung der Formel I verabreicht.
- 10 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.
- 15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I),



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

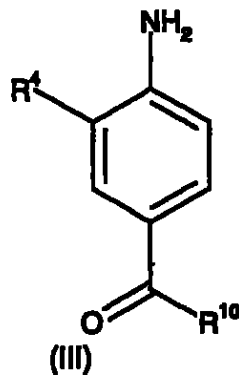
- 8 -



(II)

worin

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



(III)

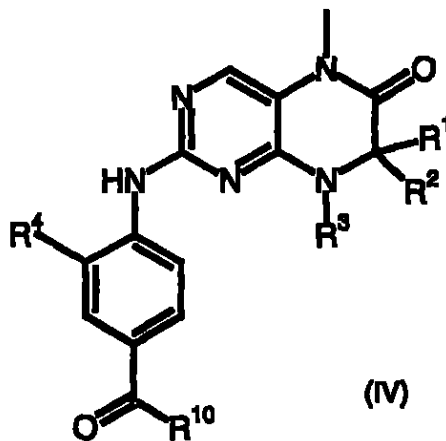
5

worin

R^4 die angegebene Bedeutung aufweist und

R^{10} OH, NH-L- R^5 , -O-Methyl, -O-Ethyl bedeutet,

10 umgesetzt wird, und gegebenenfalls anschließend das Produkt der allgemeinen Formel (IV)



(IV)

worin

- 9 -

R^1 bis R^4 die angegebene Bedeutung aufweist und
 R^{10} OH, -NH-L- R^5 , -O-Methyl oder -O-Ethyl bedeutet,

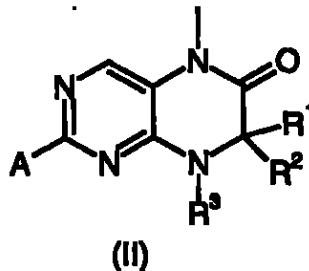
gegebenenfalls nach vorhergehender Hydrolyse der Estergruppe -COR¹⁰, mit
 5 einem Amin der allgemeinen Formel (V)



worin

10 R^6 die angegebene Bedeutung aufweist,
 umgesetzt wird.

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



15 worin

R^1 - R^3 die angegebene Bedeutung aufweisen und A eine Abgangsgruppe ist.

20 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
 25 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-

- 10 -

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

5 können diese Alkylgruppen durch Fluor substituiert sein. Es können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkylgruppe ersetzt sein.

Als Alkylbrücke werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, beispielsweise

10 Methylen, Ethylen, Propylen-, Isopropylen-, n-Butylen, iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl etc. Brücken bezeichnet. Besonders bevorzugt sind Methylen, Ethylen, Propylen- und Butylen-Brücken. In den genannten Alkylbrücken können gegebenenfalls 1 bis 2 C-Atome durch ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel ersetzt sein

15

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

20 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-

25 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

30 Wasserstoffatome der Alkenylgruppe ersetzt sein.

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.

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.

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-C₆-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 annelliert 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.

Als Cycloalkylreste werden Cycloalkylreste mit 3 - 12 Kohlenstoffatomen beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder

Cyclooctyl, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl 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-
5 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.

10

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
15 vorstehend genannten Cycloalkenylreste gegebenenfalls ferner einen oder mehrere Substituenten tragen kann.

"=O" bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

20 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,
25 Dihydrothiophen, Thiolan, Dithiolan, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazolin, Pyrazolidin, Imidazolin, Imidazolidin, Tetrazol, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrazin, Morpholin, Thiomorpholin, Diazepan, Oxazin, Tetrahydro-oxaziny, Isothiazol, Pyrazolidin genannt, vorzugsweise Morpholin, Pyrrolidin, Piperidin oder Piperazin, genannt, wobei der Heterocyclus
30 gegebenenfalls Substituenten tragen kann; beispielsweise C₁-C₄-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl.

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, 5 bezeichnet.

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

Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet, 10 vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, besonders bevorzugt Chlor.

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. 15

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 20 Säuren - wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren, beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure, oder organische Säuren, wie beispielsweise Oxal-, Fumar-, Diglycol- oder Methansulfonsäure, vorliegen.

Der Substituent R¹ kann Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem und/oder verzweigtem C₁-C₆-Alkyl, 25 vorzugsweise Methyl oder Ethyl, besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl.

Der Substituent R² kann Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem und/oder verzweigtem C₁-C₆-Alkyl, 30 vorzugsweise Methyl oder Ethyl.

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.

Der Substituent R^3 kann Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem und/oder verzweigtem C_1 - C_{12} -Alkyl, vorzugsweise Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl oder Hexyl, besonders bevorzugt Propyl, Butyl, Pentyl oder Hexyl, C_2 - C_{12} -Alkenyl, vorzugsweise C_5 - C_7 -Alkenyl, C_2 - C_{12} -Alkynyl, vorzugsweise C_5 - C_7 -Alkynyl und C_5 - C_{14} -Aryl, vorzugsweise Phenyl ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem und/oder verbrücktem C_3 - C_{12} -Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclopentyl oder Cyclohexyl, C_3 - C_{12} -Cycloalkenyl, vorzugsweise C_5 - C_7 -Cycloalkenyl, C_7 - C_{12} -Polycycloalkyl, C_7 - C_{12} -Polycycloalkenyl, C_5 - C_{12} -Spirocycloalkyl, C_3 - C_{12} -Heterocycloalkyl, vorzugsweise Pyranyl oder Piperinyl, Pyrrolidinyl, Pyrazinyl oder Morpholinyl, das 1 bis 2 Heteroatome enthält, vorzugsweise Sauerstoff oder Stickstoff, und C_3 - C_{12} -Heterocycloalkenyl, das 1 bis 2 Heteroatome enthält, vorzugsweise Sauerstoff oder Stickstoff, bedeuten. Insbesondere bevorzugt bedeutet der Substituent R^3 Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, Cyclopentyl, Phenyl oder Cyclohexyl.

R^1 und R^3 oder R^2 und R^3 können gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte C_3 - C_4 -Alkyibrücke, die 1 Heteroatom enthalten kann, vorzugsweise Sauerstoff oder Stickstoff, bedeuten.

Der Substituent R^4 kann ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, -CN, Hydroxy, $-NR^6R^7$ und Halogen, vorzugsweise Chlor oder Fluor, besonders bevorzugt Chlor oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_6 -Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, vorzugsweise Ethenyl oder Propenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, vorzugsweise Etyhynyl, Propinyl oder Butinyl, C_1 - C_6 -Alkyloxy, vorzugsweise Methoxy, Ethoxy oder Propargyloxy, C_2 - C_6 -Alkenyloxy, C_2 - C_6 -Alkynyloxy, C_1 - C_6 -Alkylthio, C_1 - C_6 -Alkylsulfoxo und C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl bedeuten.

Insbesondere bevorzugt bedeutet der Substituent R^4 Methoxy, Methyl, Ethoxy, Ethyl, Propargyloxy oder Chlor.

L kann einen Linker ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_2 - C_{10} -Alkyl, vorzugsweise Ethyl, Propyl, Butyl oder Pentyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_6 - C_{14} -Aryl, vorzugsweise Phenyl, $-C_2$ - C_4 -Alkyl- C_6 - C_{14} -Aryl, $-C_6$ - C_{14} -Aryl- C_1 - C_4 -Alkyl, vorzugsweise -Phenyl-methyl, gegebenenfalls verbrücktem C_3 - C_{12} -Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclohexyl, und Heteroaryl, das 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, bedeuten.

10 n bedeutet 0 oder 1

m bedeutet 1 oder 2, vorzugsweise 1.

R^5 kann ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Piperazinylcarbonyl, Pyrrolidinyl, Tropenyl, R^8 -Diketomethylpiperazinyl, Sulfoxomorpholinyl, 15 Sulfonylmorpholinyl, Thiomorpholinyl, $-NR^8R^9$ und Azacycloheptyl, vorzugsweise Piperidinyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Sulfoxomorpholinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl oder Tropenyl, bedeuten.

Die Reste R^6 und R^7 können, gleich oder verschieden sein und Wasserstoff oder 20 C_1 - C_4 -Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, bedeuten.

Die Reste R^8 und R^9 können unsubstituierte Stickstoffsubstituenten an R^5 sein, gleich oder verschieden sein und entweder Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1 - C_6 -Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, $-C_1$ - C_4 -Alkyl- C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, vorzugsweise $-CH_2$ -Cyclopropyl, C_3 - C_{10} - 25 Cycloalkyl, C_6 - C_{14} -Aryl, vorzugsweise Phenyl, $-C_1$ - C_4 -Alkyl- C_6 - C_{14} -aryl, vorzugsweise Benzyl, Pyranyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyranyl, C_1 - C_4 -Alkyloxycarbonyl, C_6 - C_{14} -Arylcarbonyl-, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl-, C_6 - C_{14} -Arylmethyloxycarbonyl-, C_6 - C_{14} -Arylsulfonyl-, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl-, und C_6 - C_{14} -Aryl- C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl-, bedeuten.

30 Insbesondere bevorzugt bedeutet der Substituent R^8 Methyl, Ethyl oder Propyl.

Insbesondere bevorzugt bedeutet der Substituent R^9 Methyl, Ethyl oder Propyl.

- 16 -

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.

- 5 Alle in der Bedeutung für R¹ bis R¹⁰ genannten Reste können gegebenenfalls verzweigt und/oder substituiert sein.

- 10 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.

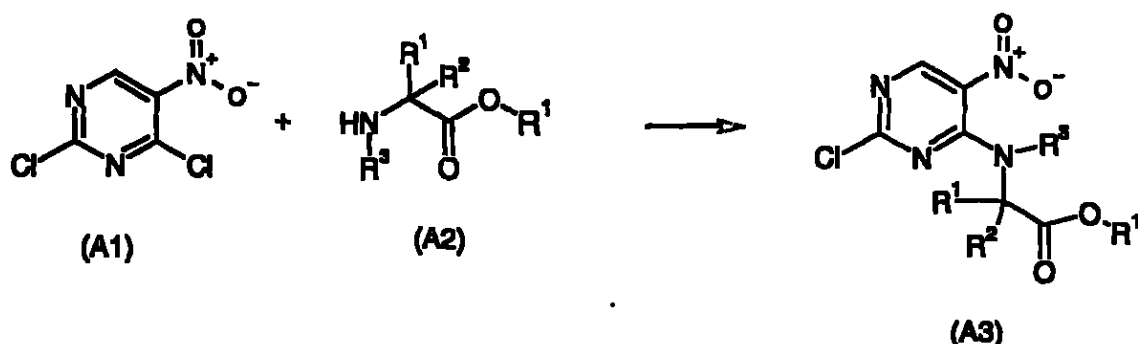
15 **Verfahren A**

Stufe 1A

- Elne 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
- 20 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. Burkhardt, 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)
- 25 F.E. Dutton, B.H. Byung *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5313-5316. e) J. M. Ranajuhl, M. M. Joulle *Synth. Commun.* 1996, 26, 1379-1384. hergestellt werden.

Schema 1A

- 17 -



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.

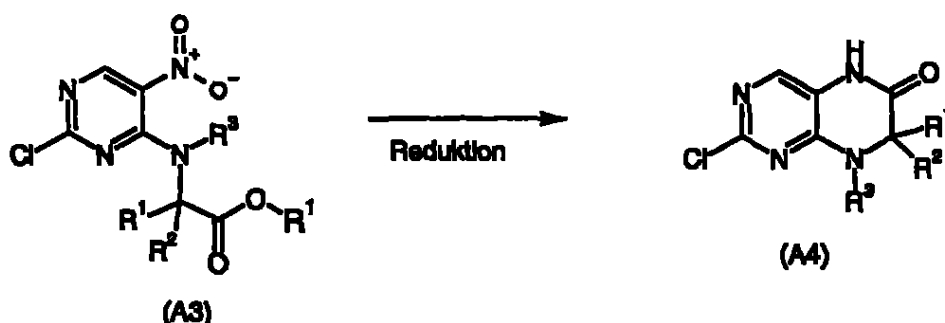
Bei einer Temperatur von 0 bis 15 °C, bevorzugt 5 bis 10 °C, wird 1 Äquivalent einer Aminosäure der Formel (A2) gelöst in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Aceton, Tetrahydrofuran, Diethylether, Cyclohexan oder Dioxan, zuge tropft. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren auf eine Temperatur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

Stufe 2A

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

Schema 2A

- 18 -

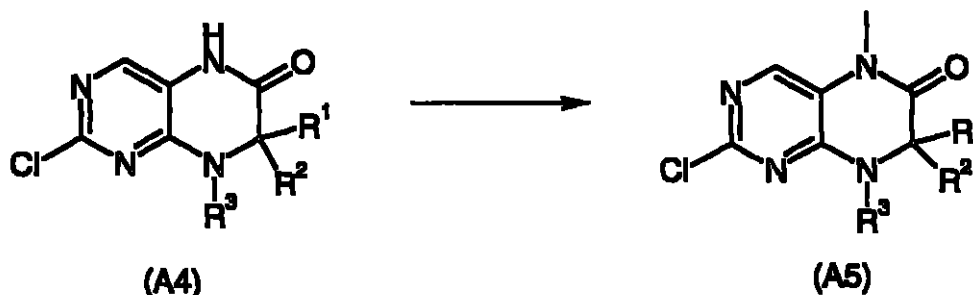


In Stufe 2A werden 1 Äquivalent der Nitroverbindung (A3) in einer Säure gelöst, vorzugsweise Eisessig, Ameisensäure oder wässrige Salzsäure, bevorzugt
5 Eisessig, und auf 50 bis 70 °C, vorzugsweise etwa 60 °C, erwärmt. Anschließend wird ein Reduktionsmittel, beispielsweise Zink, Zinn, oder Eisen, bevorzugt 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
10 abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, beispielsweise Ethylacetat oder Dichlormethan/ Methanol 9/1 und halbgesättigte NaCl-Lösung, aufgenommen und beispielsweise über Kieselgur filtriert. Die organische Phase wird getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand (Verbindung (A4)) kann chromatographisch oder mittels
15 Kristallisation gereinigt oder als Rohprodukt in Stufe 3A der Synthese eingesetzt werden.

Stufe 3A

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

Schema 3A



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

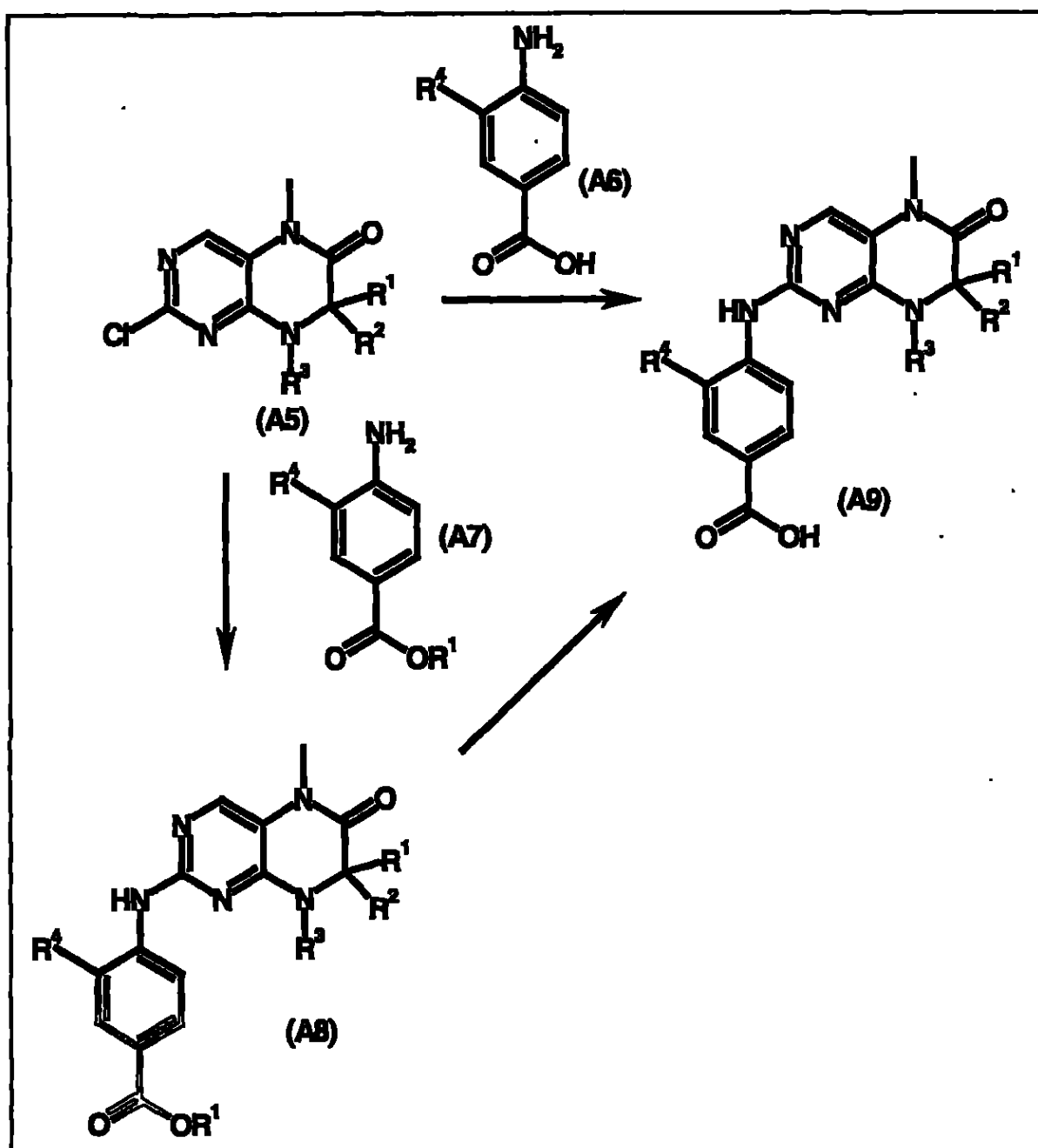
Anschließend wird 0,9 bis 1,3 Äquivalente Natriumhydrid und 0,9 bis 1,3 Äquivalente eines Methylierungsreagenzes, beispielsweise Methyljodid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 0,1 – 3 Stunden, vorzugsweise etwa 1 Stunde, bei etwa 0 bis 10 °C, vorzugsweise bei etwa 5 °C, gerührt und kann gegebenenfalls 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

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.

Schema 4A

5



- 21 -

Beispielsweise werden in Variante 4.1 A 1 Äquivalent der Verbindung (A5) und 1 bis 3 Äquivalente, vorzugsweise etwa 2 Äquivalente der Verbindung (A6) ohne Lösungsmittel oder einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Sulfolan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Toluol, N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid, oder Dioxan, bevorzugt Sulfolan über 0,1 bis 4 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde, bei 100 bis 220 °C, vorzugsweise bei etwa 160 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird durch Zugabe von org. Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen beispielsweise Diethylether/Methanol, Ethylacetat, Methylenchlorid, oder Diethylether, vorzugsweise Diethylether/Methanol 9/1, das Produkt (A9) kristallisiert oder chromatographisch gereinigt.

Beispielsweise wird in Variante 4.2 A 1 Äquivalent der Verbindung (A5) und 1 bis 3 Äquivalente der Verbindung (A6) mit Säure, beispielsweise 1-10 Äquivalente 10-38%ige Salzsäure und/oder einem Alkohol beispielsweise Ethanol, Propanol, Butanol, bevorzugt Ethanol unter Rückfluss 1 bis 48 Stunden, vorzugsweise etwa 5 Stunden, gerührt.

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

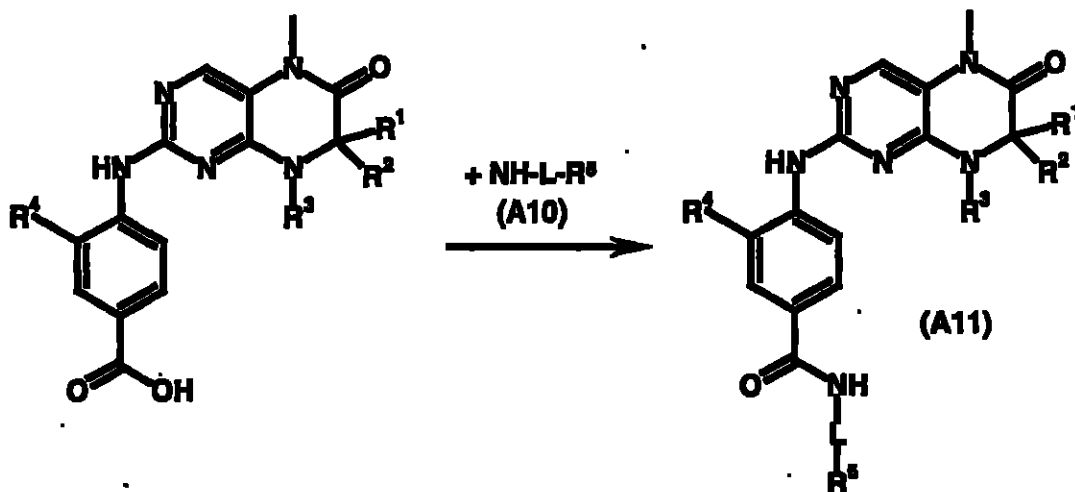
Beispielsweise wird in Variante 4.3 A 1 Äquivalent der Verbindung (A5) und 1 bis 3 Äquivalente der Verbindung (A7), in einem Lösungsmittel, beispielsweise Toluol oder Dioxan gelöst und mit einem Phosphinliganden, beispielsweise 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und einem Palladiumkatalysator, beispielsweise Tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0) und einer Base, beispielsweise Calciumcarbonat 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.

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. Gegebenfalls wird das Produkt (A9) durch Kristallisation gereinigt.

5 Stufe 5A

Schema 5A



10

Varianter 5.1 A:

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
 15 1,5 Äquivalente, Diisopropylethylamin (DIPEA) in einem organischen Verdünnungsmittel, beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidion, Dimethylacetamid, vorzugsweise Dichlormethan oder Dimethylformamid, gelöst. Nach Zugabe von 1 Äquivalent des
 20 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 chromatographische Reinigung wird das Produkt der Formel (A11) erhalten.

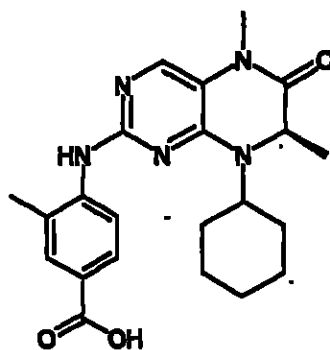
- 23 -

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.

Die Herstellung einiger zur Synthese der Beispiele eingesetzten Zwischenverbindungen wird ebenfalls im folgenden beschrieben.

10 Herstellung der Säuren

Zur Synthese der Verbindungen Bsp. 94 und Bsp. 95 wird zunächst eine



Zwischenverbindung Z1

Z1

wie im folgenden beschrieben hergestellt.

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 eingeengt.

Ausbeute: 72.5 g einer Verbindung Z1a (klare Flüssigkeit)

35

- 24 -

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
5 zugetropft. Es wurde 3 h bei -5°C und weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Beim Einengen kristallisierte das Produkt aus.

Ausbeute: 48.0 g einer Verbindung Z1b (gelbe Kristalle)

10 48.0 g der Verbindung Z1b wurden in 350 mL Eisessig gelöst und auf 80°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 eingengt. Der Rückstand wurde in Wasser und Essigsäureethylester ausgerührt, abgesaugt und der
15 hellgraue Niederschlag mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Filtrat wurde mit verdünntem Ammoniak und Wasser gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, über Aktivkohle filtriert und eingengt. Es wurde weiterer hellgraue Feststoff erhalten.

Ausbeute: 29.5 g einer Verbindung Z1c (hellgraue Kristalle)

20

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
25 Niederschlag wurde abgesaugt und mit Petrolether gewaschen.

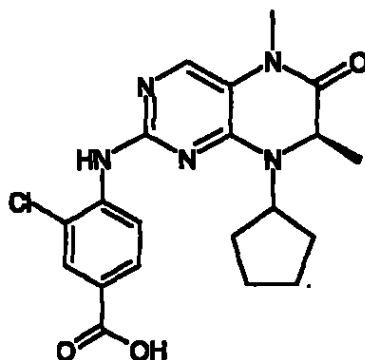
Ausbeute: 33.0 g einer Verbindung Z1d (gelbe Kristalle)

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.
30 Salzsäure versetzt und 48 h unter Rückfluss gekocht. Der beim Abkühlen ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser, Ethanol und Diethylether gewaschen.

- 25 -

Ausbeute: 2.9 g einer Verbindung Z1 (farblose Kristalle)

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



Z2

5

wie im folgenden beschrieben hergestellt.

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)

- 10 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 Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt.

- 15 Ausbeute: 143.4 g einer Verbindung Z2a (farbloses Öl)

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 zugetropft und die

- 20 Reaktionsmischung 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der dunkelrote Feststoff wurde mit Petrolether ausgerührt und abgesaugt.

Ausbeute: 88.0 g einer Verbindung Z2b (gelbe Kristalle)

25

- 26 -

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 eingeengt. Der braune Feststoff wurde mit 700 mL Wasser ausgerührt und abgesaugt.

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

53.3 g der Verbindung Z2c wurden in 300 mL Dimethylacetamid gelöst und mit 13 mL (0.21 mol) Methylodid 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.

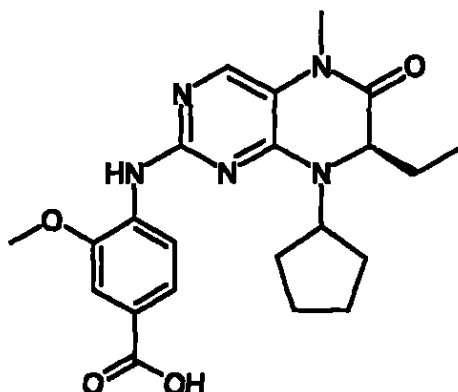
Ausbeute: 40.0 g einer Verbindung Z2d (farblose Kristalle)

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 48 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)

- 27 -

Zur Synthese der Verbindungen Bsp. 19, 21, 22, 23, 45, 55, 58, 116, 128, 131, 133, 134, 136, 138, 177, 217, 231, 239, 46, 184, 166 und 187 wird zunächst eine Zwischenverbindung Z3



Z3

wie im folgenden beschrieben hergestellt.

- 10 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.

- 15 Ausbeute: 78.8 g einer Verbindung Z3a (farblose Kristalle)

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

- 20 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 MgSO_4 getrocknet und eingeeengt.

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

- 28 -

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 MgSO_4 getrocknet und eingeeengt.

10 Ausbeute: 75.0 g einer Verbindung Z3c (braunes Öl)

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)

20

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)

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

30

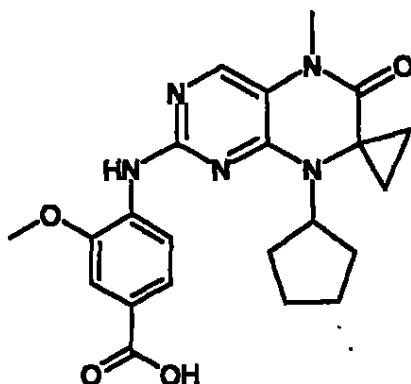
~~20~~
40

- 29 -

wurde eingeeengt, der Rückstand mit Methanol/Diethylether verrührt und der entstandene Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 6.3 g einer Verbindung Z3 (hellbeige Kristalle)

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



Z4

wie im folgenden beschrieben hergestellt.

25.0 g (0.19 mol) 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäureethylester x HCl und 16.8 g
 10 (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) Natriumtriacetoxyborhydrid
 versetzt. Es wurde über Nacht gerührt und die Reaktionsmischung dann auf 400
 mL 10%ige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen. Die wässrige Phase
 wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinte ^{Z4} - inischen Phasen wurden
 15 über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 34.5 g einer Verbindung Z4a (farbloses Öl)

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
 20 wurde mit 80 mL 10%iger Kaliumhydrogencarbonat-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)

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 100°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.

10 Ausbeute: 4.0 g einer Verbindung Z4c (gelbe Kristalle)

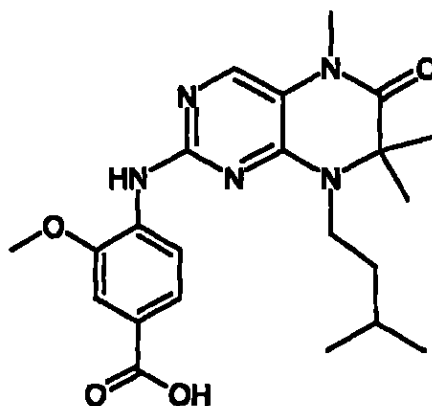
7.8 g der Verbindung Z4c und 2.8 mL (0.04 mol) Methyljodid wurden in 100 mL Dimethylacetamid gelöst und bei -5°C mit 1.5 g (0.04 mol) Natriumhydrid als 60%ige Dispersion in Mineralöl portionsweise versetzt. Nach 2 h wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt.

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

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.

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

Zur Synthese der Verbindungen Bsp. 162, 43, 53, 161, 202, 211, 215 und 212 wird zunächst eine Zwischenverbindung Z5



Z5

5

wie im folgenden beschrieben hergestellt.

10 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) Kallumcarbonat in 1000 mL Essigsäureethylester wurde 3 Tage unter Rückfluss gekocht. Vorhandene Salze wurden abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Ausbeute: 97.0 g einer Verbindung Z5a (rotes Öl)

15 49.0 g (0.25 mol) 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin und 38.3 g (0.28 mol) Kallumcarbonat 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 eingeeengt. Der in Essigsäureethylester gelöste Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und die
20 organische Phase über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Ausbeute: 102.7 g einer Verbindung Z5b (braunes Öl)

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 eingeeengt. Der Rückstand wurde in 200 mL Dichlormethan/Methanol (9:1) aufgenommen und mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Kieselgur abgesaugt, über MgSO_4 getrocknet, eingeeengt und mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:1) gereinigt.
- 5 Ausbeute: 1.9 g einer Verbindung Z5c (farblose Kristalle)

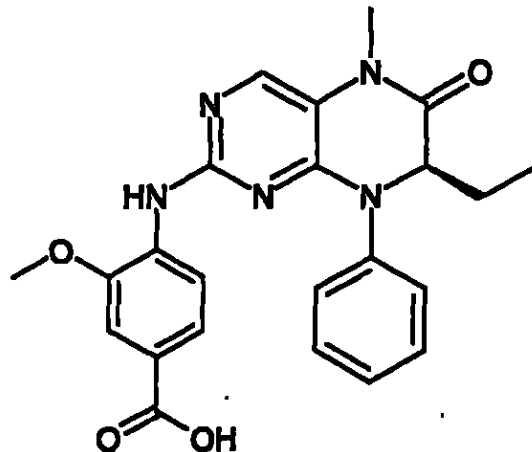
- 1.9 g der Verbindung Z5c wurden in 32 mL Dimethylacetamid gelöst und unter Einkühlung mit 0.3 g (7 mmol) Natriumhydrid als 60%ige Dispersion in Mineralöl versetzt. Nach 10 min wurden 0.5 mL (7 mmol) Methyljodid zugegeben und 3 h bei 10 Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt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

- Ausbeute: 1.6 g einer Verbindung Z5d (farblose Kristalle)

- 15 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 20 Diethylether gewaschen.

- Ausbeute: 13.9 g einer Verbindung Z5 (farblose Kristalle)

Zur Synthese der Verbindungen Bsp. 88, 194, 229 und 89 wird zunächst eine Zwischenverbindung Z8



Z8

wie im folgenden beschrieben hergestellt.

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 eingeeengt.
Ausbeute: 6.0 g einer Verbindung Z8a (gelbes Öl)

200 mL Methanol wurden unter Eiskühlung nacheinander mit 65.0 mL (0.89 mol)
Thionylchlorid und 76.0 g der Verbindung Z8a 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 Z8b (gelbes Öl)

30.0 mL (0.17 mol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid wurden in 150 mL
Dichlormethan vorgelegt und unter Eiskühlung innerhalb einer Stunde mit einer

- 35 -

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 MgSO_4 getrocknet und eingeengt.

5 Ausbeute: 42.0 g einer Verbindung Z6c (hellgelbes Öl)

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
10 h bei Raumtemperatur und weitere 2 h bei 35°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch Destillation (95-100°C, $1 \cdot 10^{-3}$ mbar) gereinigt. Ausbeute: 14.0 einer Verbindung Z6d (farbloses Öl)

15 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 eingeengt. Der Rückstand wurde in 300 mL Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über
20 MgSO_4 getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 31.0 g einer Verbindung Z6e (braunes Öl)

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
25 wurde eine weitere Stunde bei 60°C gerührt, über Kieselsäure filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde mit Methanol ausgerührt.

Ausbeute: 4.5 g einer Verbindung Z6f (braune Kristalle)

Zu einer Mischung von 4.5 g der Verbindung Z6f und 1.0 mL (16 mmol)
30 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 eingeengt. Der

- 36 -

Rückstand wurde mit 200 mL Wasser verrührt, der Niederschlag abgesaugt und mit Petrolether gewaschen.

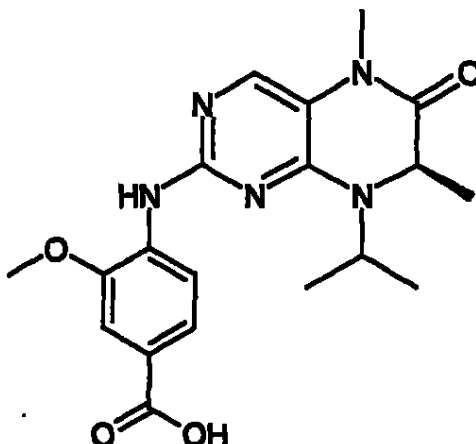
Ausbeute: 4.5 g einer Verbindung Z6g (farblose Kristalle)

- 5 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(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0) und 7.0 g (21 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt und 17 h unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wurde auf
- 10 Kieselgel aufgezogen und mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1) gereinigt.
- Ausbeute: 1.7 g einer Verbindung Z6h (gelbe Kristalle)

- 1.7 g der Verbindung Z6h wurden in 50 mL Dioxan gelöst, mit 15 mL halbkonz.
- 15 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)

- 37 -

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



5

wie im folgenden beschrieben hergestellt.

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 (0.36 mol) Natriumtriacetoxyborhydrid 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)

Z7

15 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 zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h gerührt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt.

20 Ausbeute: 74 g einer Verbindung Z7b (gelbes Öl)

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

- 38 -

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 eingedunstet. Der Rückstand wurde aus Diethylether kristallisiert.

5 Ausbeute: 9.8 g einer Verbindung Z7c (farblose Kristalle)

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

10 wurde abgesaugt und mit Petrolether ausgerührt.

Ausbeute: 14.8 g einer Verbindung Z7d (beige Kristalle)

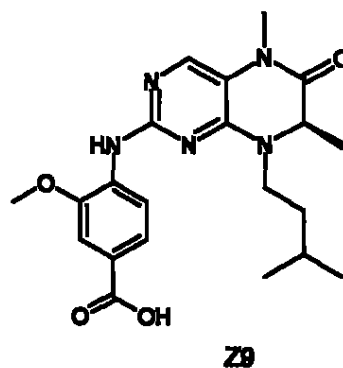
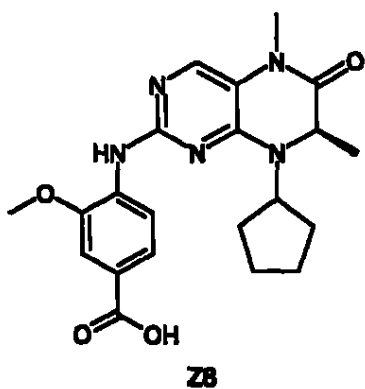
0.9 g der Verbindung Z7d und 1.5 g (9 mmol) 4-Amino-3-methoxybenzoesäure

15 wurden 30 min auf 210°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Rückstand mit Essigsäureethylester ausgerührt und der erhaltene Niederschlag abgesaugt.

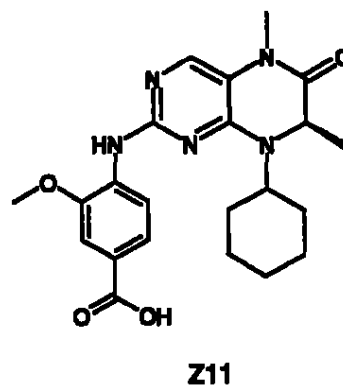
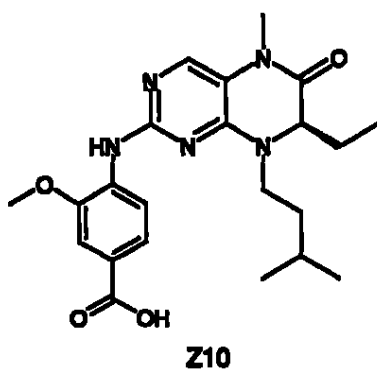
Ausbeute: 1.2 g einer Verbindung Z7 (graue Kristalle)

- 39 -

Analog zu den beschriebenen Synthesen wurden beispielsweise folgende Säuren hergestellt:



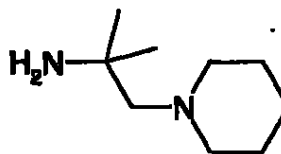
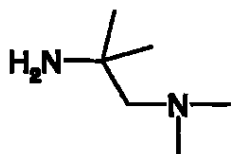
5



Synthese der Aminbausteine L-R5

10 Die folgenden Amine wurden wie folgt erhalten:

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



15

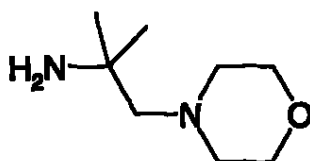
51

- 40 -

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.

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

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

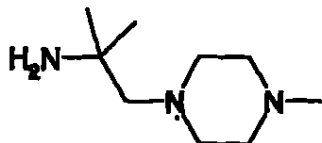


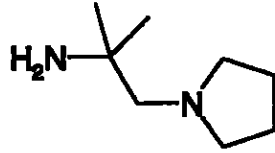
8.7 mL Morpholin und 9.3 mL 2-Nitropropan wurden unter Eiskühlung vorgelegt, 7.5 mL Formaldehyd (37%) und 4 mL einer 0.5 mol/L NaOH-Lsg. wurden langsam zutropft (<10°C). Danach wurde 1h bei 25°C und 1h bei 50°C gerührt. Die Lösung wurde mit Wasser und Ether behandelt und die wäßrige Phase 3x mit Ether 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 Ran 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.

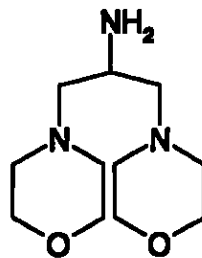
Analog zu dieser Vorschrift wurden die folgenden Amine hergestellt:

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

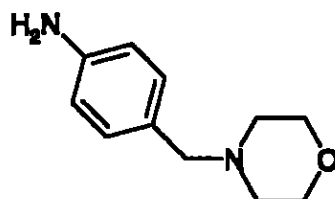


1,1-Dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethylamin

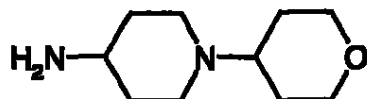
5

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

- 5 g 1,3 Dimorpholin-2-nitropropan der Fa. Aldrich wurde in 80 mL Methanol gelöst
10 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.

15 4-Aminobenzylmorpholin

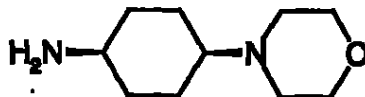
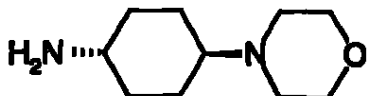
Die Herstellung dieses Amines ist in folgender Literaturstelle beschrieben:
S. Mitsuru et al. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 2049-2063

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

20 g (100 mmol)) 4-tert-Butyloxycarbony-aminopiperidin wurden in 250 mL
5 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
10 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 (58%).

cis- und trans-4-Morpholino-cyclohexylamin

15

Dibenzyl-4-morpholino-cyclohexylamin

3,9 g (30 mmol)) 4-Dibenzylcyclohexanon wurden in 100 mL CH₂Cl₂ gelöst und
20 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 Esslgester 90/ Methanol 10 + 1% konz. Ammoniak). Die geeigneten
25 Fraktionen wurden im Vakuum eingengt. Ausbeute 6,6 g (60%) cis-Isomer und 2
g (18%) trans-Isomer.

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

- 33 g (112 mmol) 4-Dibenzylcyclohexanon wurden in 300 mL MeOH gelöst, mit
5 17,4 g (250 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und 4 h bei 60°C gerührt.
Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingeengt, mit 500 mL Wasser und 50 g
Kaliumcarbonat versetzt und zweimal mit je 300 mL Dichlormethan extrahiert. Die
org. Phase wurde getrocknet, im Vakuum eingeengt, der Rückstand aus
Petrolether kristallisiert, in 1,5 L EtOH gelöst und auf 70°C erwärmt. Es wurden
10 166 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
eingeengt und über eine Säule das trans-Isomere isoliert (ca. 1,5 L Kieselgel; ca.
15 2 L Essigester 80/ Methanol 20 + 2 % konz. Ammoniak). Ausbeute: 12,6 g
(41,2%).
6,8 g (23 mmol) trans-1-Amino-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 30 mL Wasser versetzt,
20 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

25

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.

30

Das cis-Isomer kann analog dargestellt werden.

cis- und trans-4-Piperidino-cyclohexylamin5 trans-Dibenzyl-4-piperidino-cyclohexylamin

2,0 g (6,8 mmol) trans-1-Amino-4-Dibenzylaminocyclohexan (s. Bsp. 2) wurde in 50 mL DMF gelöst und mit 1,8 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
10 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%).

15

trans-4-Piperidino-cyclohexylamin

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
20 kristallisiert. Ausbeute: 1,1 g (78%).

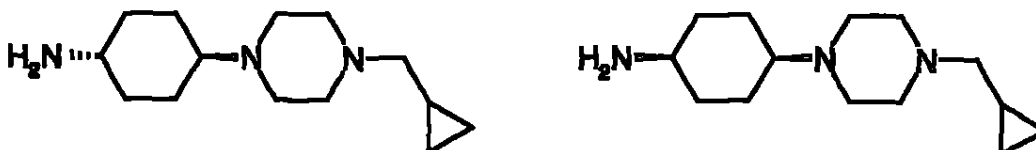
Das cis-Isomer kann analog dargestellt werden.

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

- 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

- 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%).
- Das cis-Isomer kann analog dargestellt werden.

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

- 46 -

5 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 geführt. Anschließend wurde mit Wasser und Kallumcarbonat 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 eingeengt. Die schneller eluierende cis-Verbindung kristallisiert aus Essigester. Die trans-Verbindung wurde aus Ethanol + konz. HCl kristallisiert. Ausbeute: 8,5 g (61%)
10 cis-Isomer und 2,2 g (13%) trans-Isomer.

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

15 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%).

Das trans-Isomer kann analog dargestellt werden.

20

Synthese der Beispiele**Beispiel 152**

- 5 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 μ L 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
- 10 Phase wurde das Produkt gefällt. Ausbeute: 0.16 g beiger Feststoff

Beispiel 164

- 15 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 μ L 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
- 20 das Produkt gefällt. Ausbeute: 0.08 g gelber Feststoff.

Beispiel 242

- 25 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 μ L 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
- 30 Produkt gefällt. Ausbeute: 0.14 g gelber Feststoff.

Beispiel 188

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-
5 Methyl-4-aminopiperidin zugegeben und für weitere 3 Stunden bei 25°C gerührt.
Die Lösung wurde mit 20 mL Wasser extrahiert, dann im Vakuum eingeengt. Mit
Hilfe von Ether wurde das Produkt kristallisiert. Ausbeute: 0.047 g weiße Kristalle.

10 Beispiel 203

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.
15 Die Lösung wurde mit 20 mL Wasser extrahiert, dann im Vakuum eingeengt.
Anschließend wurde über Kieselgel chromatographiert und das isolierte Produkt
mit Hilfe von Ether kristallisiert. Ausbeute: 0.015 g weiße Kristalle.

20 Beispiel 94

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.
25 Zur Lösung wurden 50 mL Wasser und 1 g Kaliumcarbonat gegeben und die
organische Phase mittels Phasentrennkartusche abgetrennt, dann im Vakuum
eingeengt. Anschließend wurde das Produkt durch Kieselgelchromatographie
gereinigt und das gereinigte Produkt mit Hilfe von Ether kristallisiert. Ausbeute: 0.1
g weiße Kristalle.

30

Beispiel 95

- 49 -

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
5 Lösung wurden 50 mL Wasser und 1 g Kaliumcarbonat gegeben und die
organische Phase mittels Phasentrennkartusche abgetrennt, dann im Vakuum
eingeengt. Anschließend wurde das Produkt durch Kieselgelchromatographie
gereinigt und das gereinigte Produkt mit Hilfe von Ether kristallisiert. Ausbeute:
0.03 g weiße Kristalle.

10

Beispiel 46

0.15 g der Verbindung Z3, 0.12 g TBTU, 0.12 mL DIPEA wurden in 5 mL
15 Dichlormethan gelöst und 30 Minuten 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 eingeengt. Der
Rückstand wurde in warmen Ethylacetat gelöst und durch Ether und Petrolether
kristallisiert. Ausbeute: 0.025 g weiße Kristalle. Schmp.: 203°C als Base

20

Beispiel 80

25

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
30 eingeengt. Der Rückstand wurde mit Hilfe von Ether kristallisiert. Ausbeute: 0.12 g
weiße Kristalle

Beispiel 190

0.2 g Verbindung Z8, 0.2 g TBTU, 0.3 mL DIPEA wurden in 5 mL Dichlormethan gelöst und 1h bei 25°C gerührt. Dann wurden 0.13 g 4-Amino-1-benzylpiperidin
5 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
10 versetzt und 3h 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.

15 **Beispiel 196**

0.1g 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 87 mg xx Amin zugegeben und für weitere 2 Stunden bei 25°C gerührt. Die Lösung wurde dann mit
20 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

25 **Beispiel 166**

0.1 g der Verbindung Z10, 0.11 g TBTU, 0.14 mL DIPEA wurden in 2 mL Dimethylformamid gelöst und 3h bei 50°C gerührt. Dann wurde 55 mg 4-Morpholinomethylphenylamin zugefügt. Anschließend wurde die Reaktion
30 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

5

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
10 anschließend eingeeengt. Der Produkt wurde mit Hilfe von Ether kristallisiert.
Ausbeute: 0.16 g weiße Kristalle.

Beispiel 162

15 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
20 etherische HCl versetzt und eingeeengt. Mit Hilfe von Ether, Ethylacetat und wenig
MeOH wurde ein kristallines Produkt erhalten. Ausbeute: 0.1 g weiße Kristalle.

Beispiel 88

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

Beispiel 89

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-Dimethylnopentandiamin zugegeben und für weitere 2 Stunden bei 25°C gerührt.
5 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

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
15 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.

20

Beispiel 9

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
25 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: 82,0 mg; Schmp. 253 °C (als Base).

30

Beispiel 16

150 mg der Verbindung Z8 und 73 mg trans-4-Piperidino-cyclohexylamin wurden in 5 mL Dichlormethan gelöst und mit 180 mg (0,50 mmol) TBTU und 1 mL DIPEA
5 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).

10

Beispiel 37

100 mg der Verbindung Z9 und 42 mg 3-Amino-1-ethyl-pyrrolidine wurden in 10.
15 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
20 Essigester/Petrolether kristallisiert. Ausbeute: 24,0 mg .

Beispiel 120

25 100 mg der Verbindung Z11 und 73 mg 4-Amino-1-tetrahydro-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,
30 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde aus Essigester/Petrolether kristallisiert. Ausbeute: 89 mg.

65

Beispiel 212

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
5 mit 180 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
10 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. Ausbeute: 140
mg; Schmp. 187 °C (als Base).

15

Beispiel 232

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
20 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
25 200 mg Kaliumcarbonat 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.

30

Beispiel 213

80 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

10

1,2 g der Verbindung Z9 und 0,5 g 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.

15

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 im Vakuum eingeeengt und mit etherischer HCl das Hydrochlorid gefällt. Ausbeute: 86 mg trans-Isomer, amorphes Pulver.

25

Beispiel 187

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

30

- 58 -

Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:7) gereinigt.

Ausbeute: 128 mg (leicht gelbe Kristalle)

5

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

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

10

Tabelle 1

7	0,084	0,885	H		R				
8	0,063		H		R		H		
9	0,057	0,207	H		R				253
10	0,081		H		R		H		
11	0,088	1,300	H		R		H		
12	0,089	1,089	H		R		H		
13	0,026	1,320	H		R				
14	0,055	3,000	H		R		H		
15	0,020	1,000	H		R				231

Tabella 1

16	0,017	0,483	H		R				237
17	0,024	0,730	H		R				
18	0,040	1,764	H		R		H		
19	0,013	0,747	H		R				254
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

Tabelle 1

25	0,038	1,000	H		R				254
26	0,059	0,424	H		R				
27	0,014	0,164	H		R				282
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	0,067	3,000	H		R		H		

Tabelle 1

34	0,055	1,000	H		R				242
35	0,088	1,000	H		R				213
36	0,021	1,000	H		R				232
37	0,072	0,782	H		R				180
38	0,087	0,278	H		R				225
39	0,075	1,000	H		R		H		
40	0,038	0,187	H		R				228
41	0,083	3,000	H		R				
42	0,078	2,310	H		R				

Tabelle 1

43	0,084	3,000	X_1-CH_3	X_2-CH_3			H_3C-O-X_4		218
44	0,008	0,204	H	$X_2-CH_2-CH_3$	R		H		
45	0,022	0,792	H	$X_2-CH_2-CH_3$	R		H_3C-O-X_4		
46	0,012	0,208	H	$X_2-CH_2-CH_3$	R		H_3C-O-X_4		203
47	0,028		H	$X_2-CH_2-CH_3$	R		H		
48	0,083	3,000	H	X_2-CH_3	R		H		
49	0,058	0,528	H	X_2-CH_3	R		CH_3-O-X_4		
50	0,081	0,436	H	X_2-CH_3	R		X_4-O-CH_3		
51	0,080	0,150	H	X_2	R		CH_3-O-X_4		

Tabelle 1

52	0,079	0,153	H		R				
53	0,076	0,245							
54	0,031	0,228	H		R				
55	0,013	0,086	H		R				
56	0,064	0,324	H		R				
57	0,038	0,087	H		R				
58	0,010	0,023	H		R				
59	0,095	1,000	H		R				
60	0,041	0,189	H		R				

75

W/O 2004/076454

PCT/EP2003/001935

75

Tabelle 1

61	0,065	1,040							217
62	0,058	0,538	H		R				259
63	0,081	0,208	H		R				184
64	0,084	0,884	H		R				175
65	0,052	0,216	H		R				172
66	0,064	0,250	H		R				184
67	0,052	0,588	H		R				115
68	0,082	1,242	H		R		H		
69	0,055	0,633	H		R		H		

Tabelle 1

70	0,082	1,000	H		R		H		
71	0,035	0,227	H		R				148
72	0,050		H		R				
73	0,081		H		R		H		
74	0,043		H		R				
75	0,048	0,557	H		R				
76	0,088		H		R				
77	0,055	1,000	H		R		H		
78	0,035	0,810	H		R		H		

7

Tabelle 1

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	0,283	H		R				
84	0,015	0,312	H		R				
85	0,025	0,754	H		R		H		
86	0,038	0,024	H		R				
87	0,029	0,068	H		R				

Tabelle 1

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				
92	0,043		H		R		H		181
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

Tabelle 1

97	0,032	0,066	H		R				179
98	0,077	1,319	H		R				
99	0,025	0,209	H		R				280
100	0,058	0,124	H		R				233
101	0,031	0,124	H		R				
102	0,006	0,053	H		R				
103	0,005	0,078	H		R				
104	0,041	0,133	H		R				
105	0,015	0,055	H		R				229

80

Tabelle 1

106	0,025	1,000	H		R				213
107	0,043	0,363	H		R				285
108	0,016	1,000	H		R				
109	0,031	0,760	H		R				
110	0,027	0,122	H		R				278
111	0,023	0,503	H		R				
112	0,075	0,345	H		R				284
113	0,037	0,687	H		R				279
114	0,064	0,768	H		R				234

Tabelle 1

115	0,018	0,076	H		R				
118	0,008	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				
120	0,014	0,374	H		R				154
121	0,011	0,427	H		R				
122	0,008	0,261	H		R				
123	0,043	0,490	H		R				

Tabelle 1

124	0,008	0,391	H		R				
125	0,048	0,795	H		R				283
126	0,051	0,742	H		R				238
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	0,082	1,000	H		R				288

Tabelle 1

133	0,011	0,075	H		R				272
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
141	0,057		H		R				198

Tabelle 1

142	0,030		H		R			182
143	0,086		H		R			139
144	0,044		H		R			191
145	0,043	3,000	H		R			
146	0,066	0,966	H		R			
147	0,055	1,760	H		R			
148	0,087		H		R			
149	0,085		H		R			
150	0,043		H		R			

Tabelle 1

160	0,037	0,728	H		R				183
161	0,081		X1-CH3						189
162	0,071	0,903	X1-CH3						254
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				

Tabelle 1

169	0,044	0,503	H		R				
170	0,045	0,427	H		R				170
171	0,031	0,790	H		R				168
172	0,020	0,772	H		R				168
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				
177	0,000	0,082	H		R				

Tabelle 1

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				
184			H		R				
185			H		R				217
186			H		R				267

Tabelle 1

187			H		R				223
188			H		R				161
189			H		R				267
190			H		R				
191			H		R				
192			H		R				
193			H		R				
194			H		R				
195			H		R				

Tabelle 1

196			H		R				
197			H						
198			H		R				301
199			H		R				291
200			H		R				
201			H		R				
202									
203			H		R				
204			H		R				

Tabella 1

205			H		R				255
206			H		R				190
207			H		R				236
208			H		R				182
209			H		R				211
210			H		R				210
211									182
212									187
213			H		R				248

Tabelle 1

214			H		R				338
215			X1-CH3						232
216			H		R				217
217			H		R				139
218			H		R				
219			H		R				298
220			H		R				279
221			H		R				338
222			H		R				241

Tabelle 1

223		1	H		R				
224	1,056	1	H		R				
225	1,18	1	H		R		H		
226	0,295	1	H		R				
227	0,853	0,948	H		R				
228		1	H		R				
229		0,381	H		R				
230		0,193	H		R				
231		0,17	H		R				

Tabelle 1

232			1	H		R				
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				
240	0,017	0,054		H		R				

Wie gefunden wurde, zeichnen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus. Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die Inhibition spezifischer Zellzykluskinasen, insbesondere die inhibierende Wirkung auf die Proliferation kultivierter humaner Tumorzellen, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, wie z.B. Endothelzellen, eine Rolle spielen.

Wie durch FACS Analyse gezeigt werden konnte, ist die, durch die erfindungsgemäßen Verbindungen bewirkte, Proliferationsinhibition vermittelt durch einen Arrest der Zellen vor allem in der G2/M Phase des Zellzyklus. Die Zellen arretieren abhängig von den verwendeten Zellen für eine bestimmte Zeitspanne in dieser Zellzyklus Phase, bevor der programmierte Zelltod eingeleitet wird. Ein Arrest in der G2/M Phase des Zellzyklus wird z.B. durch die Inhibition spezifischer Zellzykluskinasen ausgelöst. Studien in Modellorganismen wie *Schizosaccharomyces pombe* oder *Xenopus*, oder Untersuchungen in menschlichen Zellen haben gezeigt, das der Übergang von der G2 Phase zur Mitose durch die CDK1/Cyclin B Kinase reguliert wird (Nurse, 1990). Diese Kinase, die auch als „mitosis promoting factor“ (MPF) bezeichnet wird, phosphoryliert und reguliert dadurch eine Vielzahl von Proteinen, wie z.B. nukleäre Lamine, Kinesin-ähnliche Motorproteine, Kondensine und Golgi Matrix Proteine, die eine wichtige Rolle beim Abbau der Kernhülle, bei der Centrosomen Separation, dem Aufbau des mitotischen Spindelapparates, der Chromosomen Kondensation und Abbau des Golgi Apparates, spielen (Nigg. E., 2001). Eine murine Zell-Linie mit einer temperatursensitiven CDK1 Kinasemutante zeigt nach Temperaturerhöhung einen raschen Abbau der CDK1-Kinase und einen darauffolgenden Arrest in der G2/M Phase (Th'ng et al., 1990). Die Behandlung von humanen Tumorzellen mit Inhibitoren gegen CDK1/Cyclin B wie z.B. Butyrolacton führt ebenfalls zu einem Arrest in der G2/M Phase und anschließender Apoptose (Nishio, et al. 1996). Eine weitere Kinase, die in der G2 und Mitose Phase eine Rolle spielt, ist Polo-like Kinase 1 (Plk1), die für die Reifung der Centrosomen, für die Aktivierung der Phosphatase Cdc25C, sowie für die Aktivierung des Anaphase Promoting Complex verantwortlich ist (Glover et al.,

1998, Qian, et al., 2001). Die Injektion von Plk1 Antikörpern führt zu einem G2 Arrest in nicht transformierten Zellen während Tumorzellen in der Mitosephase arretieren (Lane und Nigg, 1996). Darüber hinaus wurde auch für die Proteinkinase aurora B eine essentielle Funktion beim Eintritt in die Mitose beschrieben. Aurora B phosphoryliert Histon H3 an Ser11 und leitet damit die Chromosomenkondensation ein (Hsu, J.Y. et al., 2000). Ein spezifischer Zellzyklusarrest in der G2/M Phase kann aber auch z.B. durch Inhibition von spezifischen Phosphatasen wie z.B. Cdc25C (Russell and Nurse, 1986) ausgelöst werden. Hefen mit defektem cdc25 Gen arretieren in der G2 Phase, während eine Überexpression von cdc25 zu einem verfrühten Eintritt in die Mitosephase führt (Russell und Nurse, 1987). Ein Arrest in der G2/M Phase kann aber auch durch Inhibition von bestimmten Motorproteinen, sogenannten Kinesinen wie z.B. Eg5 (Mayer et al., 1999), oder durch Mikrotubuli stabilisierende oder destabilisierende Agentien (z.B. Colchicin, Taxol, Etoposid, Vinblastin, Vincristin) ausgelöst werden (Schiff und Horwitz, 1980).

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

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

Die neuen Verbindungen können zur Prävention, Kurz- oder Langzeitbehandlung der vorstehend genannten Erkrankungen, auch in Kombination mit anderen

Wirkstoffen, die für dieselben Indikationen Verwendung finden, z.B. Cytostatika, verwendet werden.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde im Cytotoxizitätstest an kultivierten humanen Tumorzellen und/oder in einer FACS-Analyse, beispielsweise an HeLaS3-Zellen, bestimmt. Die Verbindungen zeigten in beiden Testmethoden eine gute bis sehr gute Wirksamkeit, d.h. beispielsweise einen EC_{50} -Wert im HeLaS3-Cytotoxizitätstest kleiner 5 $\mu\text{mol/L}$, in der Regel kleiner 1 $\mu\text{mol/L}$.

10

Messung der Cytotoxizität an kultivierten humanen Tumorzellen

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 Fänderserum (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 % CO_2) inkubiert, wobei auf jeder Platte 6 wells nur mit Medium gefüllt wurden (3 wells zur Mediumkontrolle, 3 wells zur Inkubation mit reduzierten AlamarBlue). Die Wirksubstanzen wurden in verschiedenen Konzentrationen (gelöst in DMSO; Endkonzentration: 1%) zu den Zellen zugegeben (jeweils als 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 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 (Extinction 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

30

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

FACS- Analyse

- 5 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.
- 10 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.
- 15 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
- 20 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
- 25 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
- 30 Zellzyklusphasen erfolgte mit dem ModFit LT Programm von Becton Dickinson.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, - insbesondere Lösungen zur Injektion (s.c., i.v., i.m.) und Infusion - Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0,1 - 90 Gew.-%, bevorzugt 0,5 - 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen die ausreichend sind, um den unten angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen. Die genannten Dosen können, falls erforderlich, mehrmals täglich gegeben werden.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Malestärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kolldon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid 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 Hilfstoffe verwendet werden können.

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.

5

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

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

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür
20 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
25 (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sulfatablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum,
30 Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

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
5 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
10 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.

15
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
20 Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzeldosen über den Tag zu verteilen.

25
Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

30

A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
----	------------------	---------------------

- 92 -

103

	Wirkstoff	100 mg
	Milchzucker	140 mg
	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
5	Magnesiumstearat	5 mg
		500 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden
10 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.

15

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

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline
30 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

5

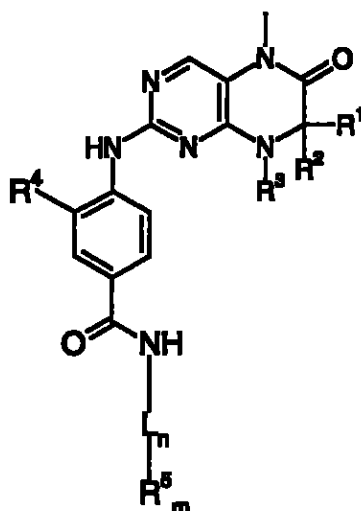
Wirkstoff	50 mg
Natriumchlorid	50 mg
Aqua pro inj.	5 ml

- 10 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.

15

Patentansprüche

- 5 1) Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



- 10 worin

R¹, R² gleich oder verschieden, Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes C₁-C₈-Alkyl,

oder

- 15 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

- 20 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, C₆-C₁₂-Spirocycloalkyl,

C_3 - C_{12} -Heterocycloalkyl, das 1 bis 2 Heteroatome enthält, und
 C_3 - C_{12} -Heterocycloalkenyl, das 1 bis 2 Heteroatome enthält, oder

R^1 und R^3 oder R^2 und R^3 gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte
 5 C_3 - C_4 -Alkylbrücke, die 1 Heteroatom enthalten kann,

R^4 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, -CN,
 Hydroxy, - NR_6R_7 und Halogen, oder
 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls
 10 substituiertem C_1 - C_8 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, C_2 - C_8 -Alkynyl, C_1 - C_8 -Alkyloxy, C_2 - C_8 -
 Alkenyloxy, C_2 - C_8 -Alkynyloxy, C_1 - C_8 -Alkylthio, C_1 - C_8 -Alkylsulfoxy und C_1 - C_8 -
 Alkylsulfonyl,

L ein Linker ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls
 15 substituiertem C_2 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_6 - C_{14} -Aryl, - C_2 - C_4 -Alkyl- C_6 - C_{14} -Aryl, -
 C_6 - C_{14} -Aryl- C_1 - C_4 -Alkyl, gegebenenfalls verbrücktem C_3 - C_{12} -Cycloalkyl und
 Heteroaryl, das 1 oder 2 Stickstoffatome enthält,

n 0 oder 1
 20 m 1 oder 2

R^5 ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls
 substituiertem Morphollnlyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Piperazinylcarbonyl,
 Pyrrolidinyl, Tropenyl, R^6 -Diketomethylpiperazinyl, Sulfoxomorphollnlyl,
 25 Sulfonylmorphollnlyl, Thiomorphollnlyl, - NR^8R^9 und Azacycloheptyl,

R^6 , R^7 gleich oder verschieden, Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl,
 und

30 R^6 , R^9 unsubstituierte Stickstoffsubstituenten an R^5 , gleich oder verschieden,
 entweder Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
 C_1 - C_8 -Alkyl, - C_1 - C_4 -Alkyl- C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_6 - C_{14} -Aryl,

-C₁-C₄-Alkyl-C₈-C₁₄-aryl, Pyranyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyl, C₈-C₁₄-Arylcarbonyl-, C₁-C₄-Alkylcarbonyl-, C₈-C₁₄-Arylmethyloxycarbonyl-, C₈-C₁₄-Arylsulfonyl-, C₁-C₄-Alkylsulfonyl- und C₈-C₁₄-Aryl-C₁-C₄-Alkylsulfonyl-,

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

10

2) Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

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

- 15 L ein Linker ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₂-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₈-C₁₄-Aryl, -C₂-C₄-Alkyl-C₈-C₁₄-Aryl, -C₈-C₁₄-Aryl-C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls verbrücktem C₃-C₁₂-Cycloalkyl und Heteroaryl, das 1 oder 2 Stickstoffatome enthält

20 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,
- 25

- R⁸, R⁹ unsubstituierte Stickstoffsubstituenten an R⁵, gleich oder verschieden, die Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₈-Alkyl, -C₁-C₄-Alkyl-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₈-C₁₄-Aryl,
- 30 -C₁-C₄-Alkyl-C₈-C₁₄-aryl, Pyranyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyl,

108

- 97 -

C₈-C₁₄-Arylcarbonyl-, C₁-C₄-Alkylcarbonyl-, C₈-C₁₄-Arylmethyloxycarbonyl-, C₈-C₁₄-Arylsulfonyl-, C₁-C₄-Alkylsulfonyl- und C₈-C₁₄-Aryl-C₁-C₄-Alkylsulfonyl-,

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

10

3) Verbindungen nach Anspruch 1, worin

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

- 15 **L ein Linker ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₂-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₈-C₁₄-Aryl, -C₂-C₄-Alkyl-C₈-C₁₄-Aryl, -C₈-C₁₄-Aryl-C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls verbrücktem C₃-C₁₂-Cycloalkyl und Heteroaryl, das 1 oder 2 Stickstoffatome enthält**

- 20 **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 R⁶ - Piperidiny-, R⁶R⁶-Piperaziny-, R⁶-Pyrrolidiny-, R⁶-Piperaziny-carbonyl-, R⁶-Tropenyl, R⁶-Morpholiny und R⁶-Azacycloheptyl,**
 25 **und**

- R⁸, R⁹ unsubstituierte Stickstoffsubstituenten an R⁵, gleich oder verschieden, die Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₈-Alkyl,**
 30 **-C₁-C₄-Alkyl-C₈-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₈-C₁₄-Aryl, -C₁-C₄-Alkyl-C₈-C₁₄-aryl, Pyranyl, Pyridiny, Pyrimidiny, 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-,

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

10 **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
15 **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
20 **pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,**

bedeuten.

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

25 **R¹, R², m, n und R⁵ bis R⁸ die angegebene Bedeutung aufweisen, und**

R⁹ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₆-Heterocycloalkyl und C₆-C₁₄-Aryl oder

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

JP

- 98 -

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

5

L ein Linker ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem Phenyl, Phenylmethyl, Cyclohexyl und verzweigtem C₁-C₈-Alkyl,

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

10

bedeuten.

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

15

7) Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung als Arzneimittel mit antiproliferativer Wirkung.

20

8) Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Krebs, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen.

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

25

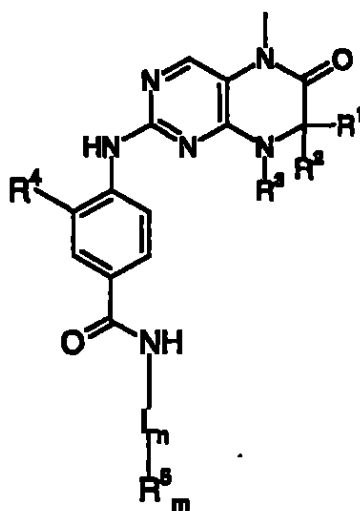
10) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4

30

oder deren physiologisch verträgliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

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

5

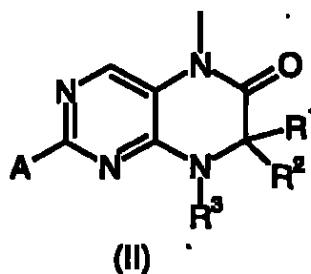


worin

R¹-R⁵, m, n und L die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung aufweisen,

10 aufweisen,

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



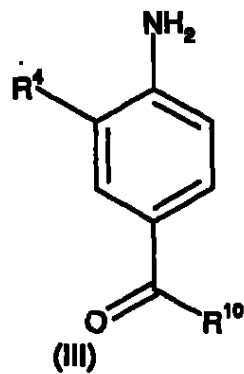
worin

R¹-R³ die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung aufweisen und A eine Abgangsgruppe ist,

15 eine Abgangsgruppe ist,

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

- 101 -

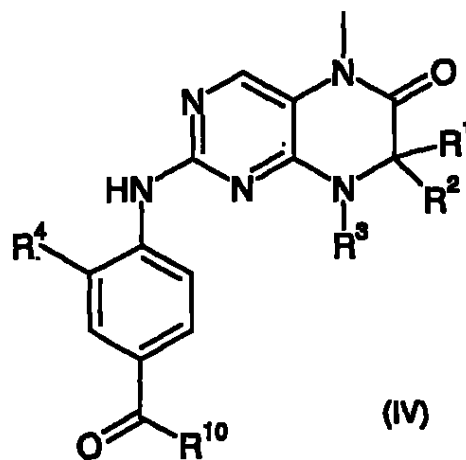


worin

R^4 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung aufweist und

5 R^{10} OH, NH-L-R^5 , -O-Methyl, -O-Ethyl bedeutet,

umgesetzt wird, und gegebenenfalls anschließend das Produkt der allgemeinen Formel (IV)



10 worin

R^1 bis R^4 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung aufweist und

R^{10} OH, -NH-L-R^5 , -O-Methyl oder -O-Ethyl bedeutet,

gegebenenfalls nach vorhergehender Hydrolyse der Estergruppe -COR^{10} , mit

15 einem Amin der allgemeinen Formel (V)



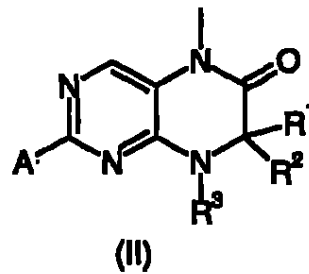
worin

R^5 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung aufweist,

umgesetzt wird.

5

12) Verbindung der Formel (II),

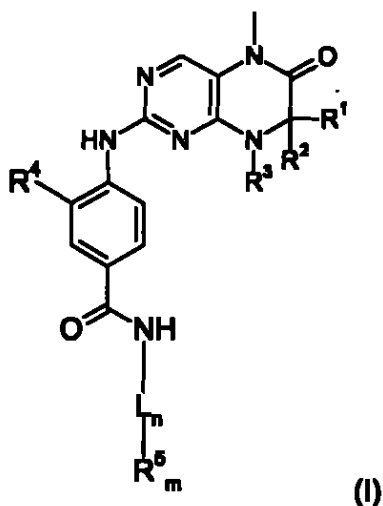


10 worin

R^1 - R^3 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung aufweisen und A eine Abgangsgruppe ist.

Dihidro-pteridinonas, procedimientos para su preparación y su utilización como medicamentos

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



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

15

Antecedentes del invento

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

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

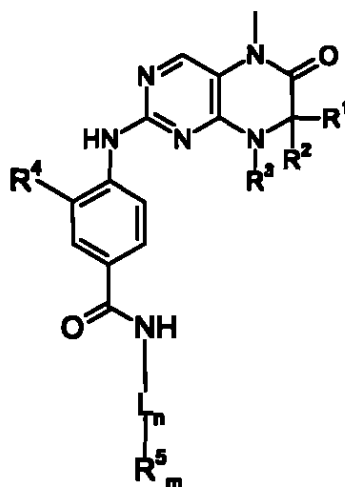
115

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

5 Descripción detallada del invento

Sorprendentemente, se encontró que los compuestos de la fórmula general (I), en los que los radicales L y R¹ hasta R⁵ tienen los significados seguidamente mencionados, actúan como agentes inhibidores de específicas cinasas del ciclo celular. Por consiguiente, los compuestos conformes al invento se pueden utilizar, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades, que están en conexión con la actividad de específicas cinasas del ciclo celular y se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala.

El presente invento se refiere, por lo tanto, a compuestos de la fórmula general



20

en donde

R¹, R², iguales o diferentes, significan hidrógeno o alquilo C₁-C₆, eventualmente sustituido,

o

25 R¹ y R², juntos, significan un puente de alquilo de 2 a 5 miembros que puede contener de 1 a 2 heteroátomos,

116

- R^3 significa hidrógeno o un radical elegido del grupo consistente en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} y arilo C_6-C_{14} eventualmente sustituido, o un radical elegido del grupo consistente en cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquenilo C_3-C_{12} , policicloalquilo C_7-C_{12} , policicloalquenilo C_7-C_{12} , espirocicloalquilo C_5-C_{12} eventualmente sustituido y/o puenteado, heterocicloalquilo C_3-C_{12} que contiene 1 a 2 heteroátomos y heterocicloalquenilo C_3-C_{12} que contiene 1 a 2 heteroátomos, o
- 5 R^1 y R^3 o R^2 y R^3 , juntos, significan un puente de alquilo C_3-C_4 saturado o insaturado que puede contener 1 heteroátomo,
- R^4 significa un radical elegido del grupo consistente en hidrógeno, -CN, hidroxilo, $-NR_6R_7$ y halógeno, o
- 15 un radical elegido del grupo consistente en alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alquilo C_1-C_5 , alquenilo C_2-C_5 , alquinilo C_2-C_5 , alquilo C_1-C_6 , alquilsulfoxo C_1-C_6 y alquil C_1-C_6 -sulfonilo eventualmente sustituido,
- L significa un enlazador elegido del grupo consistente en alquilo C_2-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , arilo C_6-C_{14} , -alquil C_2-C_4 -arilo C_6-C_{14} , -aril C_6-C_{14} -alquilo C_1-C_4 eventualmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} eventualmente puenteado y heteroarilo que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno,
- 20 n significa 0 ó 1,
- 25 m significa 1 ó 2,
- R^5 significa un radical elegido del grupo consistente en morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piperazinilcarbonilo, pirrolidinilo, tropenilo, R^5 -dicetometilpiperazinilo, sulfoxomorfolinilo, sulfonilmorfolinilo, tiomorfolinilo,
- 30 $-NR^6R^7$ y azacicloheptilo eventualmente sustituido,
- R^6 , R^7 , iguales o diferentes, significan hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ,
- y
- R^8 , R^9 , sustituyentes de nitrógeno no sustituidos en R^5 ,
- 35 iguales o diferentes, significan hidrógeno, o un radical elegido del grupo consistente en alquilo C_1-C_6 , -alquil C_1-C_4 -cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo C_6-C_{14} , -

- alquil C₁-C₄-arilo C₆-C₁₄, piranilo, piridinilo, pirimidinilo, alquiloxi C₁-C₄-carbonilo, aril C₆-C₁₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilo, aril C₆-C₁₄-metiloxycarbonilo, aril C₆-C₁₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo y aril C₆-C₁₄-alquil C₁-C₄-sulfonilo, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.
- 10 Se prefieren compuestos de la fórmula (I), en donde R¹ a R⁴, R⁶ y R⁷ presentan el significado indicado, y L significa un enlazador elegido del grupo consistente en alquilo C₂-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, arilo C₆-C₁₄, -alquil C₂-C₄-arilo C₆-C₁₄, -aril C₆-C₁₄-alquilo C₁-C₄, eventualmente susti-
- 15 tuido, cicloalquilo C₃-C₁₂ eventualmente puenteado y heteroarilo que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, n significa 1, m significa 1 ó 2, R⁵ significa un radical que está unido a L a través de un
- 20 átomo de nitrógeno, elegido del grupo consistente en morfolinilo, piperidinilo, R⁸-piperazinilo, pirrolidinilo, tropenilo, R⁸-dicetometilpiperazinilo, sulfoxomorfolinilo, sulfonilmorfolinilo, tiomorfolinilo, -NR⁸R⁹ y azacicloheptilo eventualmente sustituido,
- 25 R⁸, R⁹, sustituyentes de nitrógeno no sustituidos en R⁵, iguales o diferentes, significan hidrógeno o un radical elegido del grupo consistente en alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₄, -alquil C₁-C₄-arilo C₆-C₁₄, piranilo, piridinilo,
- 30 pirimidinilo, alquiloxi C₁-C₄-carbonilo, aril C₆-C₁₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilo, aril C₆-C₁₄-metiloxycarbonilo, aril C₆-C₁₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo y aril C₆-C₁₄-alquil C₁-C₄-sulfonilo, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus
- 35 enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

118

Además, se prefieren compuestos de la fórmula (I), en donde

R¹ a R⁶, R⁶ y R⁷ presentan el significado indicado,

L significa un enlazador elegido del grupo consistente en
5 alquilo C₂-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, arilo C₆-C₁₄, -alquil C₂-C₄-
arilo C₆-C₁₄, -aril C₆-C₁₄-alquilo C₁-C₄ eventualmente
sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ eventualmente puenteado y
heteroarilo que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno,
n significa 0 ó 1,

10 m significa 1 ó 2,

R⁵ significa un radical que está unido a L a través de un
átomo de carbono, elegido del grupo consistente en R⁸-
piperidinilo, R⁸R⁹-piperazinilo, R⁸-pirrolidinilo, R⁸-
piperazinilcarbonilo, R⁸-tropenilo, R⁸-morfolinilo y R⁸-
15 azacicloheptilo, y

R⁸, R⁹, sustituyentes de nitrógeno no sustituidos en R⁵,
iguales o diferentes, significan hidrógeno o un radical
elegido del grupo consistente en alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-
C₄-cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₄, -
20 alquil C₁-C₄-arilo C₆-C₁₄, piranilo, piridinilo,
pirimidinilo, alquilo C₁-C₄-carbonilo, aril C₆-C₁₄-
carbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilo, aril C₆-C₁₄-
metiloxycarbonilo, aril C₆-C₁₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-
sulfonilo y aril C₆-C₁₄-alquil C₁-C₄-sulfonilo,
25 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus
enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como,
eventualmente, de sus sales por adición de ácidos farmacoló-
gicamente inocuas.

Se prefieren particularmente compuestos de la fórmula
30 I, en donde

L, m, n y R³ a R⁹ presentan los significados indicados, y
R¹, R², iguales o diferentes, significan un radical elegido
del grupo consistente en hidrógeno, Me, Et, Pr, o

R¹ y R², juntos, forman un puente de alquilo C₂-C₄,

35 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus
enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como,
eventualmente, de sus sales por adición de ácidos farmacoló-

gicamente inocuas.

En particular, se prefieren compuestos de la fórmula I, en donde

R¹, R², m, n y R⁵ a R⁸ presentan el significado indicado, y

5 R³ significa un radical elegido del grupo consistente en alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₃-C₆ y arilo C₆-C₁₄ eventualmente sustituido, o

10 R¹ y R³ o R² y R³, juntos, significan un puente de alquilo C₃-C₄ saturado o insaturado que puede contener 1 a 2 heteroátomos,

R⁴ significa un radical elegido del grupo consistente en hidrógeno, OMe, OH, Me, Et, Pr, OEt, NHMe, NH₂, F, Cl, Br, O-propargilo, O-butinilo, CN, SMe, NMe₂, CONH₂, etinilo, propinilo, butinilo y alilo,

15 y

L significa un enlazador elegido del grupo consistente en fenilo, fenilmetilo, ciclohexilo y alquilo C₁-C₆ ramificado, eventualmente sustituido, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

20

Otro objeto del invento son compuestos de la fórmula I para su utilización como medicamentos.

25 Conforme al invento, tienen una importancia especial los compuestos de la fórmula I para su utilización como medicamentos con un efecto antiproliferativo.

Un objeto adicional del invento lo constituye la utilización de un compuesto de la fórmula I, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a

30

la prevención del cáncer, de infecciones, de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

Un objeto adicional del invento lo constituye un método para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, de infecciones, así como de enfermedades inflamatorias y

35

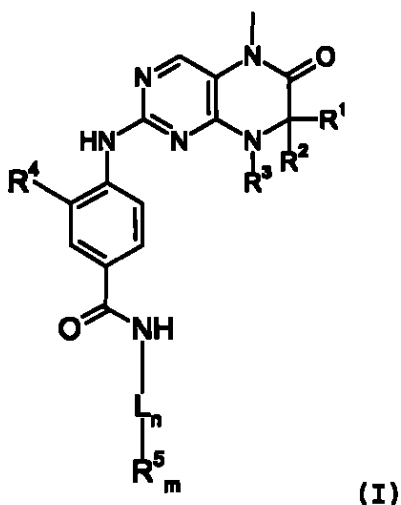
autoinmunitarias, caracterizado porque a un paciente se le administra una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

Un objeto adicional del invento lo constituyen

120

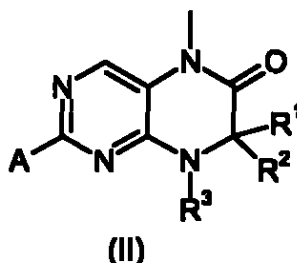
preparados farmacéuticos, que como sustancia activa contienen uno o varios compuestos de la fórmula general (I), o sus sales fisiológicamente compatibles, eventualmente en combinación con sustancias auxiliares y/o de vehículo usuales.

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



en el que

R¹-R⁵, m, n y L presentan los significados indicados, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (II)



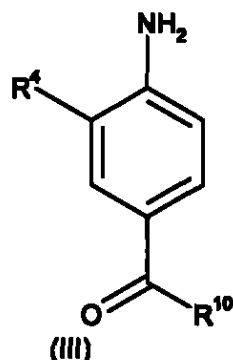
en el que

R¹-R³ presentan los significados indicados, y A es un grupo lábil,

se hace reaccionar con un compuesto eventualmente sustituido

121

de la fórmula general (III),



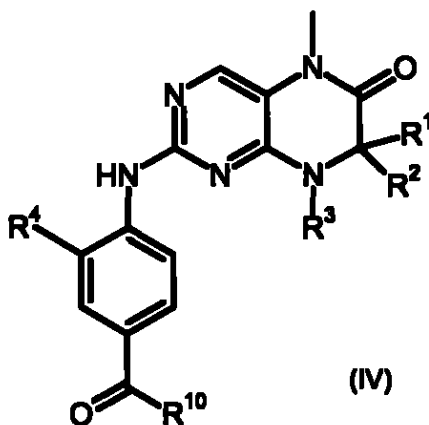
5 en donde

R⁴ presenta el significado indicado y

R¹⁰ significa OH, NH-L-R⁵, -O-metilo, -O-etilo,

y eventualmente, a continuación, el producto de la fórmula general (IV)

10



en donde

R¹ a R⁴ presentan los significados indicados y

15 R¹⁰ significa OH, -NH-L-R⁵, -O-metilo u -O-etilo,

eventualmente después de una previa hidrólisis del grupo éster -COR¹⁰, se hace reaccionar con una amina de la fórmula general (V)

20

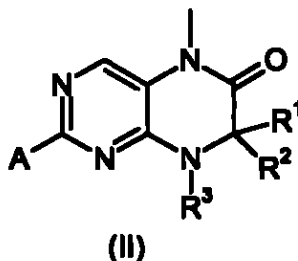


122

en donde

R⁵ presenta el significado indicado.

Otro objeto del invento es un compuesto de la fórmula
5 (II),



en donde

10 R¹-R³ presentan el significado indicado y A es un grupo lábil.

En calidad de grupos alquilo así como de grupos alquilo que son parte constituyente de otros radicales, se mencionan grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 1 a
15 12 átomos de carbono, de modo preferido 1-6, de modo especialmente preferido 1-4 átomos de carbono, por ejemplo se mencionan: metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y dodecilo. Siempre y cuando no se mencione otra cosa distinta, por las
20 denominaciones propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y dodecilo, precedentemente mencionadas, se abarcan todas las formas isómeras posibles. Por ejemplo, la denominación propilo abarca los dos radicales isómeros n-propilo e isopropilo, la denominación
25 butilo abarca n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc.-butilo, la denominación pentilo abarca iso-pentilo, neopentilo, etc.

En los grupos alquilo precedentemente mencionados, eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar
30 reemplazados por otros radicales. Por ejemplo, estos grupos alquilo pueden estar sustituidos con flúor. Eventualmente, también pueden estar reemplazados todos los átomos de

123

hidrógeno del grupo alquilo.

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

Como grupos alquenilo (también si son parte constituyente de otros radicales) se señalan grupos alquileno ramificados y sin ramificar con 2 a 10 átomos de carbono, de modo preferido 2-6 átomos de carbono, de modo especialmente preferido 2-3 átomos de carbono, siempre y cuando que éstos tengan por lo menos un doble enlace. Por ejemplo se mencionan: etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, etc. Siempre y cuando que no se mencione otra cosa distinta, por las denominaciones propenilo, butenilo, etc., precedentemente mencionadas, se abarcan todas las posibles formas isómeras. Por ejemplo, la denominación de butenilo abarca 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo y 1-etil-1-etenilo.

En los grupos alquenilo precedentemente mencionados, siempre y cuando que no se describa otra cosa distinta, eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por otros radicales. Por ejemplo, estos grupos alquilo pueden estar sustituidos con los átomos de halógeno flúor. Pueden estar reemplazados eventualmente también todos los átomos de hidrógeno del grupo alquenilo.

Como grupos alquinilo (también si son parte constituyente de otros radicales) se designan grupos alquinilo ramificados y sin ramificar con 2 a 10 átomos de carbono, siempre y cuando que tengan por lo menos un enlace triple, por ejemplo etinilo, propargilo, butinilo,

124

pentinilo, hexinilo, etc., de modo preferido etinilo o propinilo.

En los grupos alquinilo precedentemente mencionados, siempre y cuando que no se describa otra cosa distinta, eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por otros radicales. Por ejemplo, estos grupos alquilo pueden estar sustituidos con flúor. Pueden estar reemplazados, eventualmente, también todos los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo.

El concepto de arilo representa un sistema anular aromático con 6 a 14 átomos de carbono, de modo preferido 6 ó 10 átomos de carbono, de modo preferido fenilo que, siempre y cuando que no se describa otra cosa distinta, puede llevar por ejemplo uno o varios de los sustituyentes seguidamente mencionados: OH, NO₂, CN, OMe, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, halógeno, por ejemplo fluoro o cloro, alquilo C₁-C₁₀, de modo preferido alquilo C₁-C₅, de modo preferido alquilo C₁-C₃, de modo especialmente preferido metilo o etilo, -O-alquilo C₁-C₃, de modo preferido -O-metilo u -O-etilo, -COOH, -COO-alquilo C₁-C₄, de modo preferido -O-metilo u -O-etilo, -CONH₂.

Como radicales de heteroarilo, en los que hasta dos átomos de C pueden estar reemplazados por uno o dos átomos de nitrógeno, se mencionan, por ejemplo, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, piridina, pirimidina, pudiendo cada uno de los anillos de heteroarilo precedentemente mencionados estar eventualmente condensado, además, con un anillo de benceno, de modo preferido bencimidazol, y pudiendo estos heterociclos, siempre y cuando que no se describa otra cosa distinta, llevar por ejemplo uno o varios de los sustituyentes seguidamente mencionados: F, Cl, Br, OH, OMe, metilo, etilo, CN, CONH₂, -NH₂, fenilo eventualmente sustituido, heteroarilo eventualmente sustituido, de modo preferido piridilo eventualmente sustituido.

Como radicales cicloalquilo se señalan radicales cicloalquilo con 3-12 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

125

- cicloheptilo o ciclooctilo, de modo preferido ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, pudiendo cada uno de los radicales cicloalquilo precedentemente mencionados llevar eventualmente de modo adicional uno o varios sustituyentes, por ejemplo OH, NO₂, CN, OMe, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂ o halógeno, preferiblemente fluoro o cloro, alquilo C₁-C₁₀, preferiblemente alquilo C₁-C₅, preferiblemente alquilo C₁-C₃, de manera particularmente preferida metilo o etilo, -O-alquilo C₁-C₃, preferiblemente
- 10 -O-metilo u -O-etilo, -COOH, -COO-alquilo C₁-C₄, preferiblemente -COO-metilo o -COO-etilo o -CONH₂. Sustituyentes particularmente preferidos de los radicales cicloalquilo son =O, OH, NH₂, metilo o F.

- Como radicales cicloalquenilo se designan radicales cicloalquilo con 3 - 12 átomos de carbono que presentan al menos un doble enlace, por ejemplo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, preferiblemente ciclopropenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo, pudiendo portar cada uno de los radicales cicloalquenilo precedentemente mencionados eventualmente, además, uno o varios sustituyentes.
- 20

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

- Como radicales heterocicloalquilo, siempre y cuando que no se describa otra cosa distinta en las definiciones, se mencionan heterociclos saturados o insaturados de 3 a 12 miembros, preferiblemente de 5, 6 ó 7 miembros que como heteroátomos pueden contener nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo tetrahidrofurano, tetrahidrofuranona, γ -butirolactona, α -pirano, γ -pirano, dioxolano, tetrahidropirano, dioxano, dihidro-tiofeno, tiolano, ditiolano, pirrolina, pirrolidina, pirazolina, pirizolidina, imidazolina, imidazolidina, tetrazol, piperidina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, triazina, tetrazina, morfolina, tiomorfolina, diazepano, oxazina, tetrahidro-oxazinilo, isotiazol, pirazolidina, de modo preferido morfolina, pirrolidina, piperidina o piperazina
- 25
- 30
- 35

pudiendo el heterociclo llevar eventualmente sustituyentes, por ejemplo alquilo C_1-C_4 , preferiblemente metilo, etilo o propilo.

5 Como radicales policicloalquilo se designan radicales cicloalquilo bi-, tri-, tetra- o penta-cíclicos, eventualmente sustituidos, por ejemplo pinano, 2,2,2-octano, 2,2,1-heptano o adamantano. Como radicales policicloalquenilo se designan radicales cicloalquenilo bi-, tri-, tetra- o penta-cíclicos de 8 miembros, eventualmente
10 puenteados y/o sustituidos, preferiblemente radicales bicicloalquenilo o tricicloalquenilo, en la medida en que presenten al menos un doble enlace, por ejemplo norborneno.

Como radicales espiroalquilo se designan radicales alquilo C_5-C_{12} espirocíclicos eventualmente sustituidos.

15 Como halógeno se señalan en términos generales fluoro, cloro, bromo o yodo, preferiblemente fluoro, cloro o bromo, de modo particularmente preferido cloro.

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

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

El sustituyente R^1 puede ser hidrógeno o un radical elegido del grupo consistente en alquilo C_1-C_6 eventualmente sustituido y/o ramificado, preferiblemente metilo o etilo,
35 de manera particularmente preferida metilo o etilo.

El sustituyente R^2 puede ser hidrógeno o un radical elegido del grupo consistente en alquilo C_1-C_6 eventualmente

sustituido y/o ramificado, preferiblemente metilo o etilo.

R^1 y R^2 pueden significar, juntos, un puente de alquilo de 2 a 5 miembros, preferiblemente un puente de etileno, propileno o butileno que puede contener 1 a 2 heteroátomos, preferiblemente oxígeno o nitrógeno, de modo particularmente preferido etileno, propileno.

El sustituyente R^3 puede ser hidrógeno o un radical elegido del grupo consistente en alquilo C_1-C_{12} eventualmente sustituido y/o ramificado, preferiblemente etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, de manera particularmente preferida propilo, butilo, pentilo o hexilo, alquenilo C_2-C_{12} , preferiblemente alquenilo C_5-C_7 , alquinilo C_2-C_{12} , preferiblemente alquinilo C_5-C_7 y arilo C_6-C_{14} , preferiblemente fenilo, un radical elegido del grupo consistente en cicloalquilo C_3-C_{12} eventualmente sustituido y/o puenteado, preferiblemente ciclopentilo o ciclohexilo, cicloalquenilo C_3-C_{12} , preferiblemente cicloalquenilo C_5-C_7 , policicloalquilo C_7-C_{12} , policicloalquenilo C_7-C_{12} , espirocicloalquilo C_5-C_{12} , heterocicloalquilo C_3-C_{12} , preferiblemente piranilo o piperinilo, pirrolidinilo, pirazinilo o morfolinilo que contiene 1 a 2 heteroátomos, preferiblemente oxígeno o nitrógeno, y heterocicloalquenilo C_3-C_{12} que contiene 1 a 2 heteroátomos, preferiblemente oxígeno o nitrógeno. De manera particularmente preferida, el sustituyente R^3 significa isopropilo, isobutilo, isopentilo, ciclopentilo, fenilo o ciclohexilo.

R^1 y R^3 o R^2 y R^3 pueden significar juntos un puente de alquilo C_3-C_4 saturado o insaturado que puede contener 1 heteroátomo, preferiblemente oxígeno o nitrógeno.

El sustituyente R^4 puede significar un radical elegido del grupo consistente en hidrógeno, -CN, hidroxilo, $-NR^6R^7$ y halógeno, preferiblemente cloro o flúor, de manera particularmente preferida cloro, o un radical elegido del grupo consistente en alquilo C_1-C_6 eventualmente sustituido, preferiblemente metilo, etilo o propilo, alquenilo C_2-C_6 , preferiblemente etenilo o propenilo, alquinilo C_2-C_6 , preferiblemente etinilo,

128

propinilo o butinilo, alquiloxi C₁-C₅, preferiblemente metoxi, etoxi o propar-giloxi, alqueniloxi C₂-C₅, alquiniloxi C₂-C₅, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfoxo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆-sulfonilo.

- 5 De manera particularmente preferida, el sustituyente R⁴ significa metoxi, metilo, etoxi, etilo, propargiloxi o cloro.

- L puede significar un enlazador elegido del grupo consistente en alquilo C₂-C₁₀ eventualmente sustituido, preferiblemente etilo, propilo, butilo o pentilo, alquenilo C₂-C₁₀, arilo C₆-C₁₄, preferiblemente fenilo, -alquil C₂-C₄-arilo C₆-C₁₄, -aril C₆-C₁₄-alquilo C₁-C₄, preferiblemente -fenil-metilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ eventualmente puenteado, preferiblemente ciclohexilo y heteroarilo que contiene 1 ó 2
- 10
- 15 átomos de nitrógeno,

n significa 0 ó 1,

m significa 1 ó 2, preferiblemente 1.

- R⁵ puede significar un radical elegido del grupo consistente en morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piperazinilcarbonilo, pirrolidinilo, tropenilo, R⁶-dicetometilpiperazinilo, sulfoxomorfolinilo, sulfonilmorfolinilo, tiomorfolinilo, -NR⁶R⁹ y azacicloheptilo eventualmente sustituido, preferiblemente piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, sulfoxo-
- 20
- 25 morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo o tropenilo.

Los radicales R⁶ y R⁷ pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo o etilo.

- Los radicales R⁸ y R⁹ pueden ser sustituyentes de nitrógeno no sustituidos en R⁵, ser iguales o diferentes y significar hidrógeno o un radical elegido del grupo consistente en alquilo C₁-C₆, preferiblemente metilo, etilo o propilo, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₁₀, preferiblemente -CH₂-ciclopropilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₄, preferiblemente fenilo, -alquil C₁-C₄-arilo-C₆-C₁₄, preferiblemente bencilo, piranilo, piridinilo, pirimidinilo, piranilo, alquiloxi C₁-C₄-carbonilo, aril C₆-C₁₄-carbonilo, alquil C₁-
- 30
- 35

129

C₄-carbonilo, aril C₆-C₁₄-metiloxycarbonilo, aril C₆-C₁₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo y aril C₆-C₁₄-alquil-C₁-C₄-sulfonilo,

De manera particularmente preferida, el sustituyente R⁸ significa metilo, etilo o propilo.

De manera particularmente preferida, el sustituyente R⁹ significa metilo, etilo o propilo.

El R¹⁰ puede significar un sustituyente elegido del grupo consistente en OH, NH₂-L-R⁵, -O-metilo y -O-etilo, preferiblemente, OH, LR⁵, -O-metilo u -O-etilo.

Todos los radicales mencionados en el significado de R¹ a R¹⁰ pueden estar eventualmente ramificados y/o sustituidos.

La preparación de los compuestos conformes al invento se puede efectuar de acuerdo con el procedimiento de síntesis A descrito seguidamente, teniendo los sustituyentes de las fórmulas generales (A1) hasta (A9) los significados que se han mencionado con anterioridad. Este procedimiento ha de entenderse como una explicación del invento, sin limitar al mismo a su objeto.

Procedimiento A

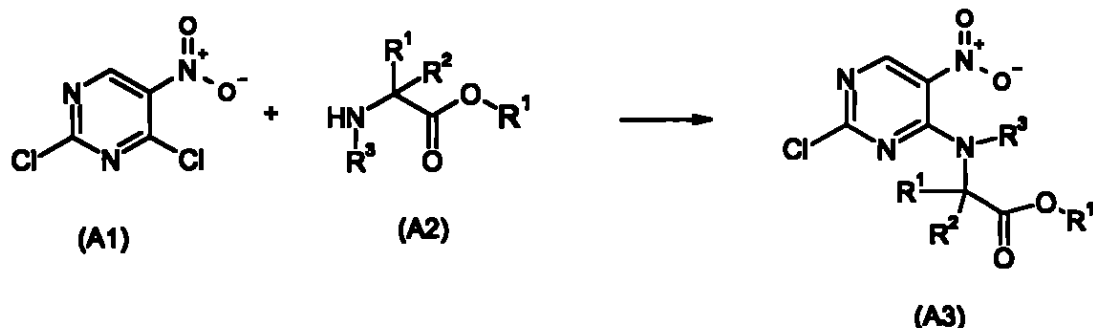
Etapas 1A

Un compuesto de la fórmula (A1) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (A2) para formar un compuesto de la fórmula (A3) (Esquema 1A). Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con los documentos WO 0043369 o WO 0043372. El compuesto (A1) es obtenible comercialmente, por ejemplo de la entidad City Chemical LLC, 139, Allings Crossing Road, West Haven, CT, 06516, EE.UU. El compuesto (A2) se puede preparar de acuerdo con prescripciones conocidas por la bibliografía(a) F. Effenberger, U. Burkhart, J. Willfahrt, Liebigs Ann. Chem. 1986, 314-333; b) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, Tetrahedron Lett. 1995, 36, 6373-6374; c) R. K. Olsen, J. Org. Chem. 1970, 35, 1912-1915; d) F.E. Dutton, B.H. Byung Tetrahedron Lett. 1998, 30, 5313-5316; e) J. M. Ranajuhí, M. M. Joullie Synth. Commun.

1996, 26, 1379-1384.

Esquema 1A

5



En la Etapa 1A, 1 equivalente del compuesto (A 1) y de 1 a 1,5 equivalentes, de modo preferido 1,1 equivalentes de una base, de modo preferido carbonato de potasio, hidrógeno-carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidrógeno-carbonato de sodio, carbonato de calcio, de modo especialmente preferido carbonato de potasio, se agitan en un agente diluyente mezclado eventualmente con agua, por ejemplo acetona, tetrahidrofurano, dietil-éter, ciclohexano, éter de petróleo o dioxano, de modo preferido ciclohexano o dietil-éter.

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

131

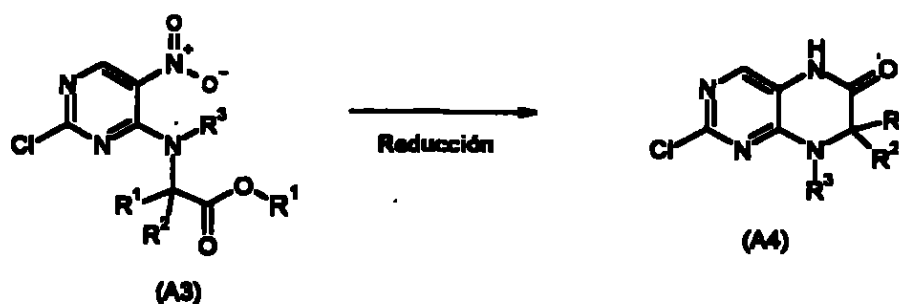
destilación. El residuo (compuesto A3) se puede emplear en la Etapa 2 sin purificación previa.

Etapa 2A

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

Esquema 2A

10



- 15 En la Etapa 2A 1 equivalente del compuesto de nitro (A3) se disuelve en un ácido, de modo preferido ácido acético glacial, ácido fórmico o ácido clorhídrico acuoso, de modo preferido ácido acético glacial, y se calienta a 50 hasta 70°C, de modo preferido a alrededor de 60°C. A continuación se añade un agente de reducción, por ejemplo
- 20 zinc, estaño o hierro, de modo preferido polvo de hierro, hasta la terminación de la reacción exotérmica y se agita durante 0,2 a 2 horas, de modo preferido durante 0,5 horas, a 100 hasta 125°C, de modo preferido a alrededor de 117°C. Después de haber enfriado a la temperatura ambiente, la sal
- 25 de hierro se separa por filtración y el disolvente se separa por destilación. El residuo se recoge en un disolvente o en una mezcla de disolventes, por ejemplo acetato de etilo o diclorometano/ metanol 9/1 y en una solución semisaturada de NaCl, y se filtra, por ejemplo, a través de tierra de
- 30 infusorios (Kieselgur). La fase orgánica se seca y se

132

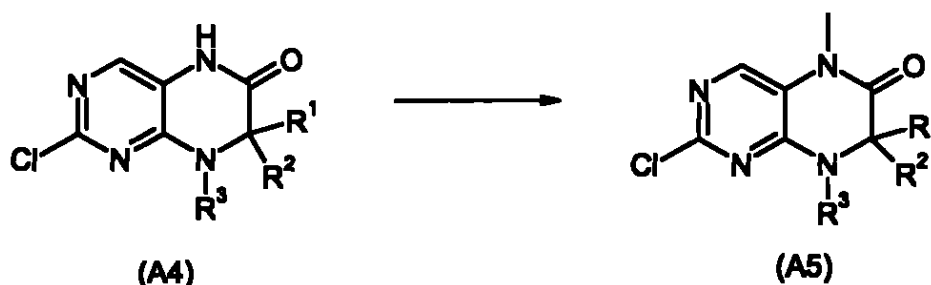
concentra. El residuo (compuesto (A4)) se puede purificar por cromatografía o mediante cristalización o se puede emplear como producto bruto en la Etapa 3A de la síntesis.

5 Etapa 3A

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

10

Esquema 3A



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

20 A continuación se añaden de 0,9 a 1,3 equivalentes de hidruro de sodio y de 0,9 a 1,3 equivalentes de un reactivo de metilación, por ejemplo yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agita durante 0,1-3 horas, de modo preferido durante aproximadamente 1 hora, a aproximadamente 0 hasta 25 10°C, de modo preferido a aproximadamente 5°C, y eventualmente se puede dejar reposar durante otras 12 horas a este intervalo de temperaturas. La mezcla de reacción se vierte sobre agua helada y se aísla el precipitado. El residuo (compuesto (A5)) se puede purificar por 30 cromatografía, de modo preferido a través de gel de sílice, o mediante cristalización, o se puede emplear como producto

bruto de la Etapa 4A de la síntesis.

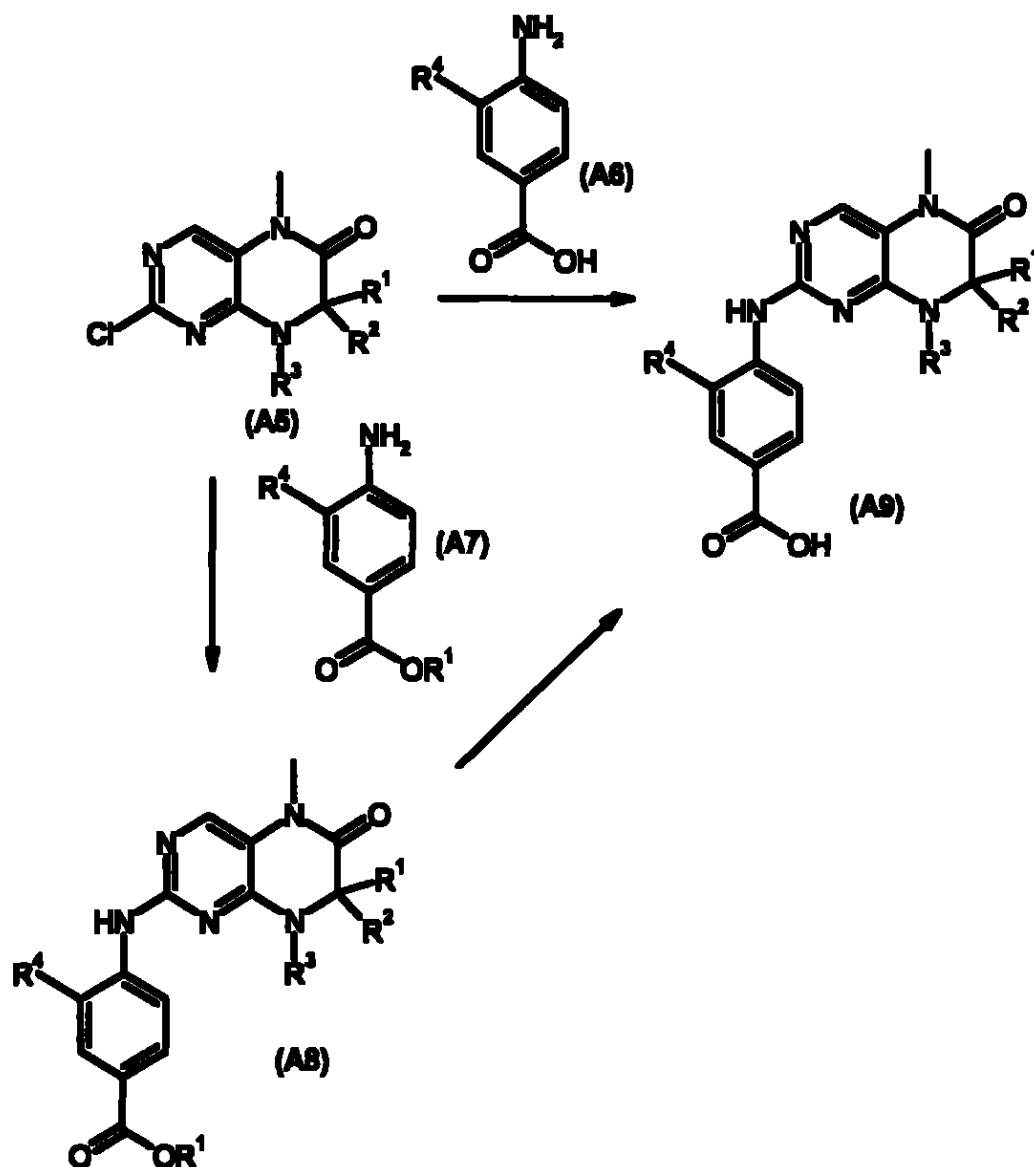
Etapa 4A

La aminación del compuesto (A5) obtenido en la Etapa
5 3A para dar el compuesto de la fórmula (A9) (Esquema 4A) se
puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos conocidos por
la bibliografía de las variantes 4.1 A (a) M.P.V. Boarland,
J.F.W. 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.
10 Am. Chem. Soc. 1944, 66, 1131; b) Ghosh y Dolly J. Indian
Chem. Soc. 1981, 58, 512-513; c) N.P. Ready y M. Tanaka,
Tetrahedron Lett. 1997, 38, 4807-4810.

Esquema 4A

15

134



Por ejemplo, en la variante 4.1 A, 1 equivalente del
compuesto (A5) y de 1 a 3 equivalentes, de modo preferido
5 alrededor de 2 equivalentes del compuesto (A6) se calientan
a 100 hasta 220°C, de modo preferido a aproximadamente
160°C, sin ningún disolvente o en un disolvente orgánico tal
como por ejemplo sulfolano, dimetil-formamida, dimetil-
acetamida, tolueno, N-metil-pirrolidona, dimetil-sulfóxido o
10 dioxano, de modo preferido sulfolano, en el transcurso de
0,1 a 4 horas, de modo preferido 1 hora. Después de haber

135

enfriado, por adición de disolventes orgánicos o mezclas de tales disolventes, por ejemplo dietil-éter/metanol, acetato de etilo, cloruro de metileno o dietil-éter, de modo preferido dietil-éter/metanol 9/1, el producto (A9) se
5 cristaliza o se purifica por cromatografía.

Por ejemplo, en la variante 4.2 A, 1 equivalente del compuesto (A5) y de 1 a 3 equivalentes del compuesto (A6) se agitan con un ácido, por ejemplo con 1-10 equivalentes de ácido clorhídrico al 10-38% y/o con un alcohol, por ejemplo
10 etanol, propanol, butanol, de modo preferido etanol, a reflujo durante 1 a 48 horas, de modo preferido alrededor de 5 horas.

El producto (A9) precipitado se separa por filtración y eventualmente se lava con agua, se seca y se cristaliza a
15 partir de un apropiado disolvente orgánico.

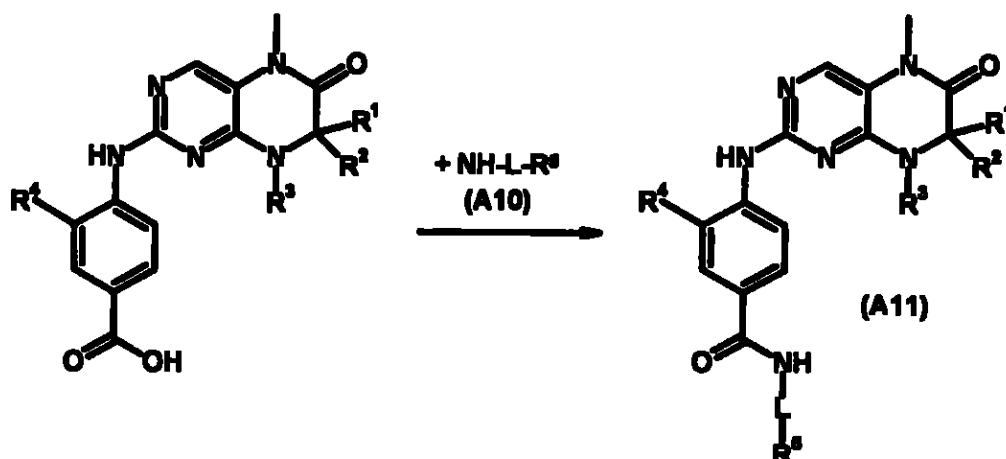
Por ejemplo, en la variante 4.3 A se disuelve 1 equivalente del compuesto (A5) y de 1 a 3 equivalentes del compuesto (A7) en un disolvente, por ejemplo tolueno o dioxano, y se mezcla con un ligando de fosfina, por ejemplo
20 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y un catalizador de paladio, por ejemplo tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) y una base, por ejemplo carbonato de cesio, y se hierven a reflujo durante 1-24 h, preferiblemente 17 h. La mezcla de reacción se purifica, por ejemplo sobre gel de sílice, y el
25 producto (A8) se aísla de la solución o se obtiene por cristalización adecuada.

El producto (A8) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo dioxano, y se añade con ácido, por ejemplo con ácido clorhídrico semiconcentrado, por ejemplo
30 en la relación disolvente a ácido 3:1. A continuación, se calienta a reflujo durante 1-48 h, por ejemplo 12 h, y el precipitado resultante se aísla. Eventualmente, el producto (A9) se purifica por cristalización.

35 **Etapas 5A**

Esquema 5A

136



5 Variante 5.1 A:

Por ejemplo, se disuelve 1 equivalente del compuesto (A9), junto con 1 equivalente de un reactivo de activación, por ejemplo tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (TBTU) y una base, por ejemplo aproximadamente 1,5 equivalentes de diisopropil-etil-amina (DIPEA) en un diluyente orgánico, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano, dimetil-formamida, N-metil-pirrolidona, dimetil-acetamida, de modo preferido diclorometano o dimetil-formamida. Después de haber añadido 1 equivalente de la amina (A10), la mezcla de reacción se agita durante 0,1 a 24 horas, de modo preferido aproximadamente 2 horas a 20°C hasta 100°C. A través, por ejemplo, de una cristalización o purificación por cromatografía se obtiene el producto de la fórmula (A11).

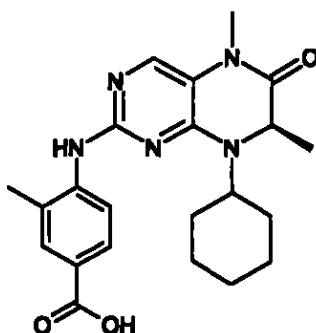
Los nuevos compuestos de la fórmula general (I) se pueden sintetizar por analogía a los siguientes Ejemplos de síntesis. Estos ejemplos han de entenderse no obstante solamente como un modo de proceder ilustrativo para dar una explicación más amplia del invento, sin limitar al mismo a su objeto.

En lo que sigue se describe asimismo la preparación de algunos compuestos intermedios empleados para la síntesis de los ejemplos.

5 Preparación de los ácidos

Para la síntesis de los compuestos Ej. 94 y Ej. 95 se prepara primeramente un compuesto intermedio Z1

10



21

como seguidamente se describe.

15 50,0 g (0,48 mol) del éster metílico de D-alanina x
HCl y 49,1 g (0,50 mol) de ciclohexanona se dispusieron en
300 ml de diclorometano y, a continuación, se mezclaron con
41,0 g (0,50 mol) de acetato de sodio y 159,0 g (0,75 mol)
de triacetoxiborohidruro de sodio. Se agitó durante una
20 noche y luego se añadieron 300 ml de solución de hidrógeno-
carbonato de sodio al 10%. La fase acuosa se extrajo con
diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con
solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 10%, se secaron
sobre Na_2SO_4 y se concentraron.

25 Rendimiento: 72,5 g de un compuesto Z1a (líquido transparen-
te).

72,5 g del compuesto 21a se dispusieron en 500 ml de agua y se añadieron 76,6 g (0,39 mol) de 2,4-dicloro-5-

138

nitropirimidina en 500 ml de dietil-éter. A una temperatura de -5°C se añadieron gota a gota 100 ml de solución de hidrógeno-carbonato de potasio al 10%. Se agitó durante 3 h a -5°C y durante otras 12 h a la temperatura ambiente. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . Al concentrar, el producto se separó por cristalización.

5 Rendimiento: 48,0 g de un compuesto Z1b (cristales amarillos).

48,0 g del compuesto Z1b se disolvieron en 350 ml de ácido acético glacial y se calentaron hasta 60°C . Se añadieron en porciones 47,5 g de polvo de hierro, ascendiendo la temperatura hasta 105°C . La mezcla de reacción se agitó durante tres horas a 80°C , a continuación se filtró en caliente sobre celulosa y se concentró. El residuo se extrajo por agitación en agua y éster etílico de ácido acético, se filtró con succión y el filtrado gris claro se lavó con éster etílico de ácido acético. El filtrado se lavó con amoníaco diluido y agua, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró sobre carbón activo y se concentró. Se obtuvo un sólido gris claro adicional.

10 15 20 Rendimiento: 29,5 g de un compuesto Z1c (cristales gris claro).

32,1 g del compuesto Z1c se dispusieron en 300 ml de dimetil-acetamida y se mezclaron con 13 ml (0,2 mol) de yoduro de metilo. A -5°C se añadieron en porciones 6,4 g (0,16 mol) de hidruro de sodio en forma de una dispersión al 60% en aceite mineral. Después de 2 h, la mezcla de reacción se vertió sobre 800 ml de agua helada. El precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con éter de petróleo.

25 30 Rendimiento: 33,0 g de un compuesto Z1d (cristales beige).

4,0 g del compuesto Z1d y 2,3 g (15 mmol) de ácido 4-amino-3-metilbenzoico se suspendieron en 50 ml de etanol y 120 ml de agua, se mezclaron con 2 ml de ácido clorhídrico concentrado y se hirvieron a reflujo durante 48 h. El precipitado resultante al enfriar se filtró con succión y se lavó con agua, etanol y dietil-éter.

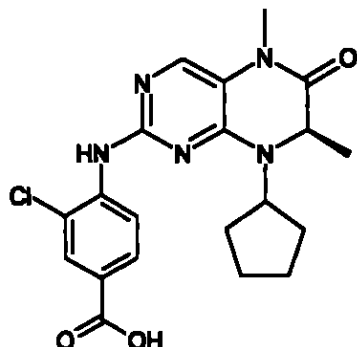
35

139

Rendimiento: 2,9 g de un compuesto Z1 (cristales incoloros).

Para la síntesis de los compuestos Ej. 188 y Ej. 203, se prepara primeramente un compuesto intermedio Z2

5



Z2

como seguidamente se describe.

Una solución de 128,2 g (0,83 mol) de éster etílico de
10 D-alanina x HCl y 71,5 g (0,85 mol) de ciclopentanona en
1500 ml de diclorometano se mezcló con 70,1 g (0,85 mol) de
acetato de sodio y 265,6 g (1,25 mol) de
triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se
agitó durante 12 h y luego se vertió en 1,5 l de una
15 solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 10%. La fase
acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas
reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y concentraron.

Rendimiento: 143,4 g de un compuesto Z2a (aceite incoloro).

66,0 g del compuesto Z2a se dispusieron en 500 ml de
20 agua y se mezclaron con 85,0 g (0,44 mol) de 2,4-dicloro-5-
nitropirimidina en 500 ml de dietil-éter. A -5°C se
añadieron gota a gota 100 ml de una solución de hidrógeno-
carbonato de potasio al 10%, y la mezcla de reacción se
agitó durante 48 h a la temperatura ambiente. La fase acuosa
25 se extrajo con dietil-éter y las fases orgánicas reunidas se
secaron sobre Na₂SO₄ y concentraron. El sólido rojo oscuro
se extrajo con agitación con éter de petróleo y se filtró
con succión.

140

Rendimiento: 88,0 g de un compuesto Z2b (cristales amarillos).

88,0 g del compuesto Z2b se disolvieron en 1000 ml de ácido acético glacial y se mezclaron en porciones a 60°C con
5 85 g de polvo de hierro, ascendiendo la temperatura hasta 110°C. Se agitó durante 1 h a 60°C, a continuación se filtró con succión en caliente sobre celulosa y se concentró. El sólido pardo se extrajo con agitación con 700 ml de agua y se filtró con succión.

10 Rendimiento: 53,3 g de un compuesto Z2c (cristales ligeramente pardos).

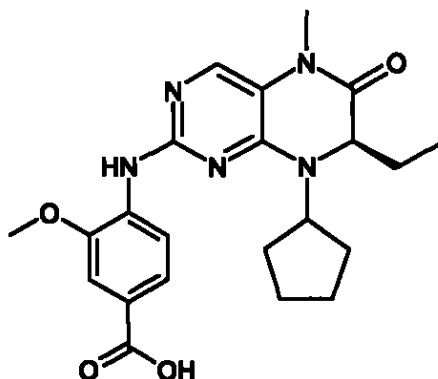
53,3 g del compuesto Z2c se disolvieron en 300 ml de dimetil-acetamida y se mezclaron con 13 ml (0,21 mol) de yoduro de metilo. A -5°C se añadieron en porciones 5,0 g
15 (0,21 mol) de hidruro de sodio en forma de una dispersión al 60% en aceite mineral. Después de 12 h, la mezcla de reacción se vertió sobre 1000 ml de agua helada, y el precipitado resultante se filtró con succión.

Rendimiento: 40,0 g de un compuesto Z2d (cristales incoloros).
20

4,0 g de compuesto Z2d y 2,8 g (16 mmol) de ácido 4-amino-3-clorobenzoico se suspendieron en 25 ml de etanol y 60 ml de agua, se mezclaron con 3 ml de ácido clorhídrico concentrado y se hirvieron a reflujo durante 43 h. El
25 precipitado resultante al enfriar se filtró con succión y se lavó con agua, etanol y dietil-éter.

Rendimiento: 0,9 g de un compuesto Z2 (cristales incoloros).

Para la síntesis de los compuestos Ej. 19, 21, 22, 23, 45, 55, 58, 116, 128, 131, 133, 134, 136, 138, 177, 217,
30 231, 239, 46, 184, 166 y 187 se prepara primeramente un compuesto intermedio Z3



Z3

5

como seguidamente se describe.

54,0 g (0,52 mol) de ácido D-2-aminobutírico se suspendieron en 540 ml de metanol y, bajo enfriamiento con hielo, se mezclaron lentamente con 132 g (1,1 mol) de
10 cloruro de tionilo. Se hirvió a reflujo durante 1,5 h y, a continuación, se concentró. El aceite remanente se mezcló con 540 ml de terc.-butil-metil-éter, y los cristales incoloros resultantes se filtraron con succión.

Rendimiento: 78,8 g de un compuesto Z3a (cristales incoloros).
15

74,2 g del compuesto Z3a y 43,5 ml (0,49 mol) de ciclopentanona se disolvieron en 800 ml de diclorometano. Después de la adición de 40,0 g (0,49 mol) de acetato de sodio y 150,0 g (0,71 mol) de triacetoxiborohidruro de sodio
20 a 0°C se agitó durante 12 h a la temperatura ambiente y luego se añadieron 500 ml de solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 20%. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron.

Rendimiento: 85,8 g de un compuesto Z3b (aceite ligeramente amarillo).
25

40,0 g del compuesto Z3b y 30,0 g (0,22 mol) de carbonato de potasio se suspendieron en 600 ml de acetona y,

142

bajo enfriamiento con hielo, se mezclaron con 45,0 g (0,23 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina en 200 ml de acetona. Después de 12 h, se añadieron otros 5,0 g de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina y se agitaron durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se recogió en 800 ml de éster etílico de ácido acético y 600 ml de agua y la fase acuosa se extrajo con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron.

10 Rendimiento: 75,0 g de un compuesto Z3c (aceite pardo).

100 g del compuesto Z3c se disolvieron en 650 ml de ácido acético glacial y, a 70°C, se mezclaron en porciones con 20 g de polvo de hierro. Se agitó durante 1 h a 70°C y luego durante 1,5 h a 100°C y, a continuación, se separó por filtración en caliente sobre tierra de infusorios (Kieselgur). La mezcla de reacción se concentró, se recogió en metanol/diclorometano, se cultivó sobre gel de sílice y se purificó mediante extracción Soxhlet con éster etílico de ácido acético. El disolvente se separó y el residuo se extrajo por agitación con metanol.

20 Rendimiento: 30,0 g de un compuesto Z3d (cristales pardos claros).

25,0 g del compuesto Z3d y 6,5 ml (0,1 mol) de yoduro de metilo se dispusieron en 250 ml de dimetil-acetamida y se mezclaron a -10°C con 3,8 g (0,95 mol) de hidruro de sodio en forma de una dispersión al 60% en aceite mineral. Se agitó durante 20 min a 0°C y luego durante 30 min a la temperatura ambiente y, por último, se añadió hielo. La mezcla de reacción se concentró y se mezcló con 300 ml de agua. El precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con éter de petróleo.

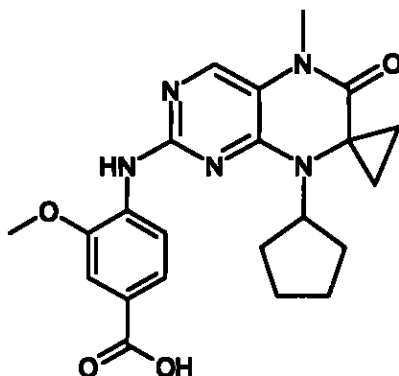
Rendimiento: 23,0 g de un compuesto Z3e (sólido incoloro).

6,0 g del compuesto Z3e y 5,1 g (31 mmol) de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico se suspendieron en 90 ml de etanol y 350 ml de agua, se mezclaron con 3,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y se hirvieron a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se mezcló agitando con

metanol/dietil-éter y el precipitado resultante se filtró con succión.

Rendimiento: 6,3 g de un compuesto Z3 (cristales beige claros).

- 5 Para la síntesis del compuesto Ej. 81, 82, 93, 137 se prepara primeramente un compuesto intermedio Z4



10

Z4

como seguidamente se describe.

- 25,0 g (0,19 mol) de éster etílico de ácido 1-aminociclopropan-1-carboxílico x HCl y 16,8 g (0,20 mol) de ciclo-
15 pentanona se disolvieron en 300 ml de diclorometano y se mezclaron con 16,4 g (0,20 mol) de acetato de sodio y 61,7 g
(0,29 mol) de triacetoxiborohidruro de sodio. Se agitó durante una noche, y la mezcla de reacción se vertió luego
sobre 400 ml de solución de hidrógeno-carbonato de sodio al
20 10%. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y concentraron.
Rendimiento: 34,5 g de un compuesto Z4a (aceite incoloro).

- A una mezcla de 34,5 g del compuesto Z4a en 350 ml de agua se añadieron 42,5 g (0,22 mol) de 2,4-dicloro-5-
25 nitropirimidina en 350 ml de dietil-éter. A -5°C se mezcló con 80 ml de una solución de hidrógeno-carbonato de potasio al 10%, y se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con dietil-éter. Las

144

fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron.

Rendimiento: 53,8 g de un compuesto Z4b (aceite pardo).

20,1 g del compuesto Z4b se disolvieron en 200 ml de
5 ácido acético glacial y, a 60°C , se mezclaron en porciones
con 19,1 g de polvo de hierro, ascendiendo la temperatura
hasta 100°C . Se agitó durante 3 h a 60°C y a continuación se
filtró con succión sobre celulosa y se concentró. El residuo
se extrajo por agitación en agua y éster etílico de ácido
10 acético y el precipitado amarillo se filtró con succión. El
filtrado se lavó con amoníaco diluido y agua, la fase
orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y concentró. Después de la
adición de dietil-éter cristalizó producto adicional.

Rendimiento: 4,0 g de un compuesto Z4c (cristales
15 amarillos).

7,8 g del compuesto Z4c y 2,6 ml (0,04 mol) de yoduro
de metilo se disolvieron en 100 ml de dimetil-acetamida y se
mezclaron en porciones, a -5°C , con 1,5 g (0,04 mol) de
hidruro de sodio en forma de una dispersión al 60% en aceite
20 mineral. Después de 2 h, la mezcla de reacción se vertió
sobre agua helada, y el precipitado resultante se filtró con
succión.

Rendimiento: 7,5 g de un compuesto Z4d (cristales
ligeramente pardos).

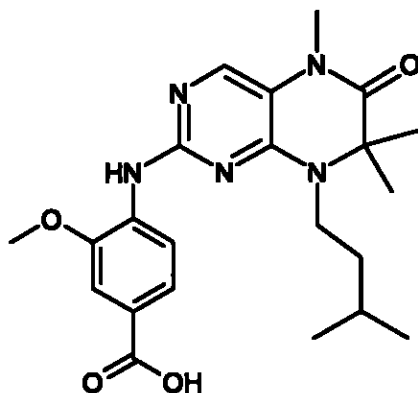
25 3,0 g del compuesto Z4d y 1,9 g (11 mmol) de ácido 4-
amino-3-metoxibenzoico se suspendieron en 40 ml de etanol y
80 ml de agua, se mezclaron con 2 ml de ácido clorhídrico
concentrado y se hirvieron a reflujo durante 20 h. Se
añadieron otros 0,5 g de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico y se
30 hirvieron a reflujo durante 48 h. El precipitado resultante
al enfriar se filtró con succión y se lavó con agua, etanol
y dietil-éter.

Rendimiento: 2,1 g de un compuesto Z4 (cristales incoloros).
P.f.: $222-223^\circ\text{C}$.

35 Para la síntesis de los compuestos Ej. 162, 43, 53,
161, 202, 211, 215 y 212, se prepara primeramente un
compuesto intermedio Z5

145

5



Z5

10 como seguidamente se describe.

Una mezcla a base de 73,4 ml (0,5 mol) de éster
etílico de ácido 2-bromoisobutírico, 87,1 ml (0,75 mol) de
3-metil-1-butilamina, 82,5 g (0,6 mol) de yoduro de sodio y
76,0 g (0,6 mol) de carbonato de potasio en 1000 ml de éster
15 etílico de ácido acético se hirvió a reflujo durante 3 días.
Las sales presentes se separaron por filtración y el
filtrado se concentró.

Rendimiento: 97,0 g de un compuesto Z5a (aceite rojo).

49,0 g (0,25 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina y
20 38,3 g (0,28 mol) de carbonato de potasio se suspendieron en
500 ml de acetona y, a 0°C, se mezclaron con 93,0 g del
compuesto Z5a en 375 ml de acetona. La mezcla de reacción se
agitó durante una noche a la temperatura ambiente, se filtró
y concentró. El residuo disuelto en éster etílico de ácido
25 acético se lavó con agua y la fase orgánica se secó sobre
MgSO₄ y concentró.

Rendimiento: 102,7 g de un compuesto Z5b (aceite pardo).

146

22,7 g del compuesto Z5b se disolvieron en 350 ml de ácido acético glacial y, a 60°C, se mezclaron en porciones con 17,4 g de polvo de hierro. Después de finalizada la adición, se hirvió a reflujo durante 0,5 h, se separó por
5 filtración en caliente y se concentró. El residuo se recogió en 200 ml de diclorometano/metanol (9:1) y se lavó con solución de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró con succión sobre tierra de infusorios (Kieselgur), se secó sobre MgSO₄, concentró y se purificó mediante cromatografía
10 en columna (agente eluyente: éster etílico de ácido acético/ciclohexano 1:1).

Rendimiento: 1,9 g de un compuesto Z5c (cristales incoloros).

1,9 g del compuesto Z5c se disolvieron en 32 ml de dimetil-acetamida y, bajo enfriamiento con hielo, se mezclaron con 0,3 g (7 mmol) de hidruro de sodio en forma de una dispersión al 60% en aceite mineral. Después de 10 min, se añadieron 0,5 ml (7 mmol) de yoduro de metilo y se agitaron durante 3 h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción
20 se concentró y se mezcló con agua. El precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con éter de petróleo.

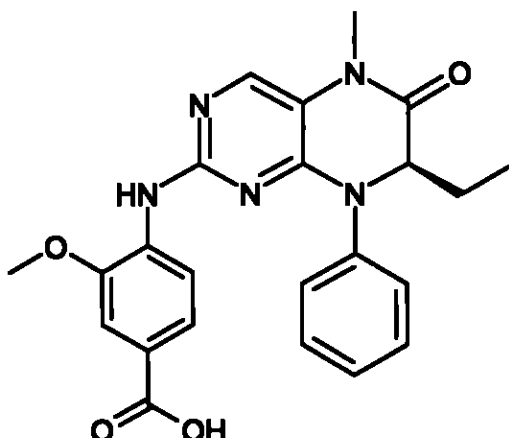
Rendimiento: 1,6 g de un compuesto Z5d (cristales incoloros).

14,0 g del compuesto Z5d y 10,0 g (0,06 mol) de ácido
25 4-amino-3-metoxibenzoico se suspendieron en 200 ml de dioxano y 80 ml de agua, se mezclaron con 10 ml de ácido clorhídrico concentrado y se hirvieron a reflujo durante 40 h. El precipitado resultante al enfriar se filtró con succión y se lavó con agua, dioxano y dietil-éter.

30 Rendimiento: 13,9 g de un compuesto Z5 (cristales incoloros).

Para la síntesis de los compuestos Ej. 88, 194, 229 y 89 se prepara primeramente un compuesto intermedio Z6

5



Z6

como seguidamente se describe.

- 10 6,0 g (0,06 mol) de ácido L-2-aminobutírico se
dispusieron en 80 ml de ácido sulfúrico 0,5 M y, a 0°C, se
mezclaron con 5,5 g (0,08 mol) de nitrito de sodio en 15 ml
de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 22 h a 0°C,
se mezcló con sulfato de amonio y se filtró. El filtrado se
15 extrajo con dietil-éter, y los extractos orgánicos reunidos
se secaron sobre MgSO₄, se secaron y concentraron.

Rendimiento: 6,0 g de un compuesto Z6a (aceite amarillo).

- 200 ml de metanol se mezclaron, bajo enfriamiento con
hielo, sucesivamente con 65,0 ml (0,89 mol) de cloruro de
20 tionilo y 76,0 g del compuesto Z6a en 50 ml de metanol. Se
agitó durante 1 h a 0°C y durante 2 h a la temperatura
ambiente y después el metanol y el cloruro de tionilo
restante se eliminó a 0°C en vacío.

Rendimiento: 40,0 g de un compuesto Z6b (aceite amarillo).

- 25 30,0 ml (0,17 mol) de anhídrido de ácido
trifluorometanosulfónico se dispusieron en 150 ml de

148

diclorometano y, bajo enfriamiento con hielo, se mezclaron, en el espacio de una hora, con una solución de 20,0 g del compuesto Z6b y 14,0 ml (0,17 mol) de piridina en 50 ml de diclorometano. Se agitó durante 2 h a la temperatura ambiente, las sales resultantes se filtraron con succión y luego se lavaron con 100 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró.

Rendimiento: 42,0 g de un compuesto Z6c (aceite amarillo claro).

- 10 A una solución de 15,5 ml (0,17 mol) de anilina y 24,0 ml (0,17 mol) de trietilamina en 400 ml de diclorometano se añadieron gota a gota, bajo enfriamiento con hielo y en el espacio de una hora, 42,0 g del compuesto Z6c en 200 ml de diclorometano. Se agitó durante 1 h a la temperatura ambiente y durante otras 2 h a 35°C. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo remanente se purificó por destilación (95-100°C, 1×10^{-3} mbar).

Rendimiento: 14,0 g de un compuesto Z6d (aceite incoloro).

- 20 14,0 g del compuesto Z6d y 16,0 g (0,1 mol) de carbonato de potasio se suspendieron en 100 ml de acetona y, a 10°C, se mezclaron con 16,0 g (0,08 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina. Se agitó durante 4 h a 40°C, las sales resultantes se filtraron con succión y el filtrado se concentró. El residuo se recogió en 300 ml de éster etílico de ácido acético y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró.

Rendimiento: 31,0 g de un compuesto Z6e (aceite pardo).

- 30 31,0 g del compuesto Z6e se disolvieron en 200 ml de ácido acético glacial y, a 60°C, se mezclaron en porciones con 10 g de polvo de hierro, ascendiendo la temperatura hasta 85°C. Se agitó durante otra hora a 60°C, se filtró sobre tierra de infusorios (Kieselgur) y se concentró. El residuo se extrajo por agitación con metanol.

- 35 Rendimiento: 4,5 g de un compuesto Z6f (cristales pardos).

Una mezcla de 4,5 g del compuesto Z6f y 1,0 ml (16 mmol) de yoduro de metilo en 100 ml de dimetil-acetamida se

149

añadieron en porciones, a -20°C , 0,6 g (16 mmol) de hidruro de sodio en forma de una dispersión al 60% en aceite mineral. Después de 1 h, la mezcla de reacción se mezcló con 50 ml de agua y se concentró. El residuo se mezcló agitando
5 con 200 ml de agua, el precipitado se filtró con succión y se lavó con éter de petróleo.

Rendimiento: 4,5 g de un compuesto Z6g (cristales incoloros).

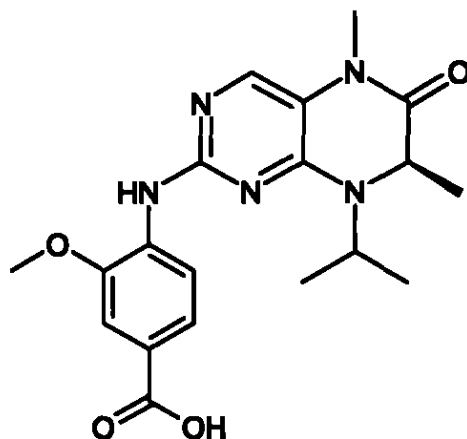
Una suspensión de 1,5 g del compuesto Z6g y 1,4 g (8
10 mmol) de éster metílico de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico en 30 ml de tolueno se mezcló con 0,4 g (0,6 mmol) de 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 0,23 g (0,3 mmol) de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) y 7,0 g (21 mmol) de carbonato de cesio y se hirvió a reflujo durante 17 h. La
15 mezcla de reacción se cultivó sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (agente eluyente: diclorometano/metanol 9:1).

Rendimiento. 1,7 g de un compuesto Z6h (cristales amarillos).

20 1,7 g del compuesto Z6h se disolvieron en 50 ml de dioxano, se mezclaron con 15 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado y se hirvieron a reflujo durante 12 h. Después del enfriamiento, el precipitado resultante se filtró con succión.

25 Rendimiento: 1,1 g de un compuesto Z6 (sólido incoloro).

Para la síntesis de los compuestos Ej. 26, 20, 32, 56, 101, 112, 209 se prepara primeramente un compuesto intermedio Z7



27

como seguidamente se describe.

5 50,0 g (0,36 mol) de éster metílico de D-alanina x HCl se suspendieron en 500 ml de diclorometano y 35 ml de acetona y se mezclaron con 30,0 g (0,37 mol) de acetato de sodio y 80,0 g (0,38 mol) de triacetoxiborohidruro de sodio. Se agitó durante 12 h y, a continuación, se vertió sobre 400
10 ml de solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 10%. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró.

Rendimiento: 51,0 g de un compuesto 27a (aceite amarillo).

Una suspensión de 51,0 g del compuesto 27a en 450 ml de agua se mezcló con 80,0 g (0,41 mol) de 2,4-dicloro-5-
15 nitropiridina en 450 ml de dietil-éter. A -5°C se añadieron gota a gota 100 ml de una solución de hidrógeno-carbonato de potasio al 10%. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró.

Rendimiento: 74 g de un compuesto 27b (aceite amarillo).

20 18,6 g del compuesto 27b se disolvieron en 200 ml de ácido acético glacial y, a 60°C, se mezclaron en porciones con 20,0 g de polvo de hierro. Se agitó durante 2 h a 60°C y luego se filtró con succión sobre celulosa. El residuo se disolvió en éster etílico de ácido acético y se lavó con
25 agua y amoníaco concentrado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y concentró. El residuo se cristalizó en dietil-éter.

151

Rendimiento. 9,8 g de un compuesto Z7c (cristales incoloros).

17,0 g del compuesto Z7c y 7 ml (0,1 mol) de yoduro de metilo se disolvieron en 200 ml de dimetil-acetamida y, a -5°C, se mezclaron con 4,0 g (0,1 mol) de hidruro de sodio en forma de una dispersión al 60% en aceite mineral. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y luego se vertió sobre 300 ml de agua helada. El precipitado resultante se filtró con succión y se extrajo por agitación con éter de petróleo.

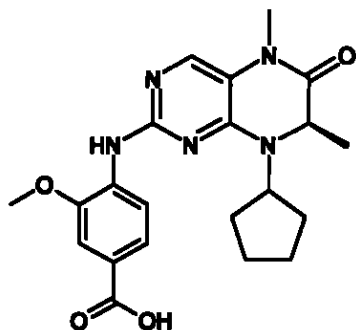
Rendimiento: 14,8 g de un compuesto Z7d (cristales beige).

0,9 g del compuesto Z7d y 1,5 g (9 mmol) de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico se calentaron durante 30 min hasta 210°C. Después de enfriar, el residuo se extrajo por agitación con éster etílico de ácido acético, y el precipitado resultante se filtró con succión.

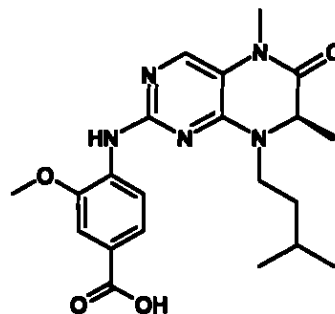
Rendimiento: 1,2 g de un compuesto Z7 (cristales grises).

Análogamente a las síntesis descritas se prepararon, por ejemplo, los siguientes ácidos

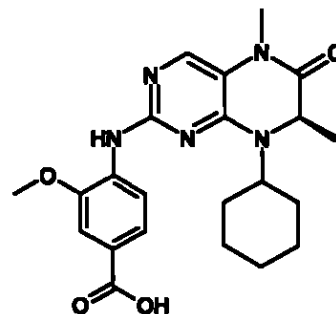
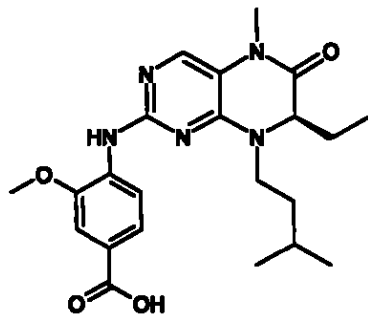
20



Z8



Z9



Z10

Z11

5

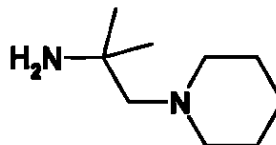
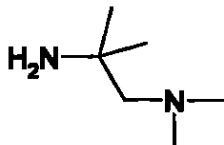
Síntesis de los eslabones de amina I-R5

Las siguientes aminas se obtuvieron como sigue:

10

1,1-dimetil-2-dimetilamino-1-il-etilamina y 1,1-dimetil-2-piperidin-1-il-etilamina

15



20

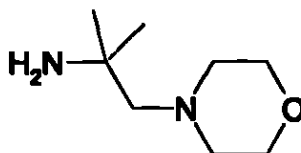
Los compuestos se prepararon según las siguientes citas bibliográficas: a) S. Schuetz et al. *Arzneimittel-Forschung* 1971, 21, 739-763. b) V.M. Belikov et al. *Tetrahedron* 1970, 26, 1199-1216, c) E.B. Butler y McMillan *J. Amer. Chem. Soc.* 1950, 72, 2978.

25

Otras aminas se prepararon del modo y manera modificados en la bibliografía antes descrita como sigue.

1,1-dimetil-2-morfolin-1-il-etilamina

30



5 8,7 ml de morfolina y 9,3 ml de 2-nitropropano se
dispusieron bajo enfriamiento con hielo y se añadieron
lentamente gota a gota (<10°C) 7,5 ml de formaldehído (al
37%) y 4 ml de una solución de NaOH 0,5 mol/l. Después se
agitó durante 1 h a 25°C y durante 1 h a 50°C. La solución
10 se trató con agua y éter y la fase acuosa se extrajo 3 veces
con éter. La fase orgánica reunida se secó sobre Na₂SO₄ y se
mezcló con HCl en dioxano (4 mol/l), el precipitado
resultante se filtró con succión.

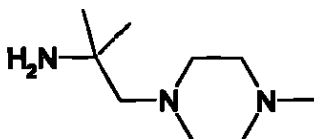
Rendimiento: 21,7 g de polvo blanco.

15 5 g del polvo blanco se disolvieron en 80 ml de
metanol y, bajo la adición de 2 g de RaNi, se trataron con
hidrógeno a 35°C y 3,5 kg/cm² durante 40 minutos. Esto
proporcionó 3,6 g de 1,1-dimetil-2-morfolin-1-il-etilamina.

20 Análogamente a esta prescripción, se prepararon las
siguientes aminas:

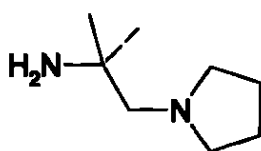
1,1-dimetil-N-metilpiperazin-1-il-etilamina

25

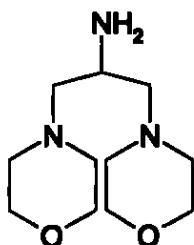


1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etilamina

154

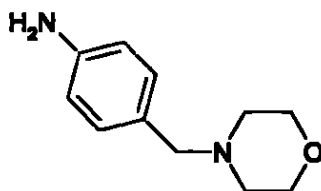
Síntesis de 1,3-dimorfolin-2-amino-propano

5



10 5 g de 1,3-dimorfolin-2-nitropropano de la razón social Aldrich se disolvieron en 80 ml de metanol y, bajo la adición de 2 g de RaNi, se trataron con hidrógeno a 30°C y 3,5 kg/cm² durante 5,5 h. Esto proporcionó 4,2 g de 1,3-dimorfolin-2-amino-propano.

15

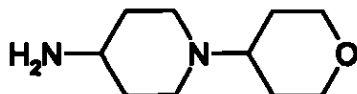
4-amino-bencilmorfolina

20

155

La preparación de esta amina está descrita en la siguiente cita bibliográfica: S. Mitsuru et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 2049-2063.

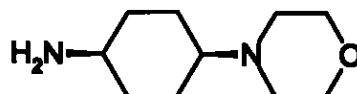
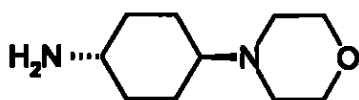
5 4-amino-1-tetrahidro-4H-piran-4-il-piperidina



10

20 g (100 mmol) de 4-terc.-butiloxicarbonil-aminopiperidina se disolvieron en 250 ml de CH_2Cl_2 y se agitaron con 10 g (100 mmol) de tetrahidro-4H-piran-4-ona y 42 g (200 mmol) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ durante 12 h a la temperatura ambiente (TA). A continuación, se mezcló con agua y carbonato de potasio, la fase orgánica se separó, se secó y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en 200 ml de CH_2Cl_2 y se agitó durante 12 h a TA con 100 ml de ácido trifluoroacético. El disolvente se eliminó en vacío, el residuo se recogió con CHCl_3 y de nuevo se concentró por evaporación, a continuación se recogió en acetona y el hidrocloreuro se precipitó con HCl etéreo. Rendimiento; 14,3 g (56%).

25 cis- y trans-4-morfolino-ciclohexilamina



30

156

Dibencil-4-morfolino-ciclohexilamina

3,9 g (30 mmol) de 4-dibencilciclohexanona se disolvieron en 100 ml de CH_2Cl_2 y se agitaron durante 12 h a TA con 3,9 g (45 mmol) de morfolina y 9,5 g (45 mmol) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. A continuación, se mezcló con agua y carbonato de potasio, la fase orgánica se separó, se secó y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (aproximadamente 20 ml de gel de sílice; aproximadamente 500 ml de acetato de etilo 90/metanol 10 + 1% de amoníaco concentrado). Las fracciones adecuadas se concentraron en vacío. Rendimiento: 6,6 g (60%) de isómero cis y 2 g (18%) de isómero trans.

Alternativamente, la trans-dibencil-4-morfolino-ciclohexilamina se puede preparar según el siguiente modo:

33 g (112 mmol) de 4-dibencilciclohexanona se disolvieron en 300 ml de MeOH, se mezclaron con 17,4 g (250 mmol) de hidrocloruro de hidroxilamina y se agitaron durante 4 h a 60°C. El disolvente se concentró en vacío, se mezcló con 500 ml de agua y 50 g de carbonato de potasio y se extrajo dos veces, en cada caso con 300 ml de diclorometano. La fase orgánica se secó, se concentró en vacío, el residuo se cristalizó en éter de petróleo, se disolvió en 1,5 l de EtOH y se calentó hasta 70°C. Se agregaron en porciones 166 g de sodio y se hirvió a reflujo hasta la disolución del sodio. El disolvente se eliminó en vacío, el residuo se mezcló con 100 ml de agua y se extrajo dos veces, en cada caso con 400 ml de éter. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se concentró en vacío y, a través de una columna, se aisló el isómero trans (aproximadamente 1,5 l de gel de sílice; aproximadamente 2 l de acetato de etilo 80/metanol 20 + 2% de amoníaco concentrado). Rendimiento: 12,6 g (41,2%).

6,8 g (23 mmol) de trans-1-amino-4-dibencilaminociclohexano se disolvieron en 90 ml de DMF y se agitaron durante 8 h a 100°C con 5 ml (42 mmol) de 2,2'-dicloroetiléter y 5 g de carbonato de potasio. Después del

157

enfriamiento, se mezcló con 30 ml de agua, los cristales precipitados se filtraron con succión y se purificó sobre una corta columna (aproximadamente 20 ml de gel de sílice, aproximadamente 100 ml de acetato de etilo). El residuo se
5 cristaliza en metanol y HCl concentrado en forma de dihidrocloruro. Rendimiento: 7,3 g (72,4%).

Trans-4-morfolino-ciclohexilamina

10 7,2 g (16,4 mmol) de trans-dibencil-4-morfolino-ciclohexilamina se disolvieron en 100 ml de MeOH y se hidrogenaron en 1,4 g de Pd/C (al 10%) a 30-50°C. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se cristalizó en etanol y HCl concentrado. Rendimiento: 3,9 g (93%); p.f.
15 312°C.

El isómero cis puede prepararse de modo análogo.

cis- y trans-4-piperidino-ciclohexilamina



20

trans-dibencil-4-piperidino-ciclohexilamina

2,0 g (6,8 mmol) de trans-1-amino-4-dibencilaminoci-
25 clohexano (véase el Ejemplo 2) se disolvieron en 50 ml de DMF y se agitaron durante 48 h a TA con 1,6 g (7 mmol) de 1,5-dibromopentano y 2 g de carbonato de potasio. Se enfrió, se mezcló con agua, se extrajo dos veces, en cada caso con 100 ml de diclorometano, se secó y el disolvente se eliminó
30 en vacío. El residuo se purificó sobre una columna (aproximadamente 100 ml de gel de sílice, aproximadamente 500 ml de acetato de etilo 80/metanol 20 + 1% de amoníaco concentrado). Las fracciones adecuadas se concentraron en

vacío y se cristalizaron en éter de petróleo.

Rendimiento: 1,2 g (49%).

trans-4-piperidino-ciclohexilamina

5

1,7 g (4,8 mmol) de trans-dibencil-4-piperidino-ciclohexilamina se disolvieron en 35 ml de MeOH y se hidrogenaron en 350 mg de Pd/C (al 10%) a 20°C. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se cristalizó en etanol y HCl concentrado. Rendimiento: 1,1 g (78%).

El isómero cis se puede preparar de modo análogo.

cis- y trans- 4-(4-fenil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina

15



4,1 g (25,3 mmol) de 4-dibencilciclohexanona se disolvieron en 50 ml de diclorometano y se agitaron durante 12 h a TA con 7,4 g (25,3 mmol) de N-fenilpiperazina y 7,4 g (35 mmol) de NaBH(OAc)₃. A continuación, se mezcló con agua y carbonato de potasio, la fase orgánica se separó, se secó y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo 80/metanol 20 + 0,5% de amoníaco concentrado). Rendimiento: 1,7 g (15,8%) de isómero cis y 0,27 g (2,5%) de isómero trans.

30 trans-4-(4-fenil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina

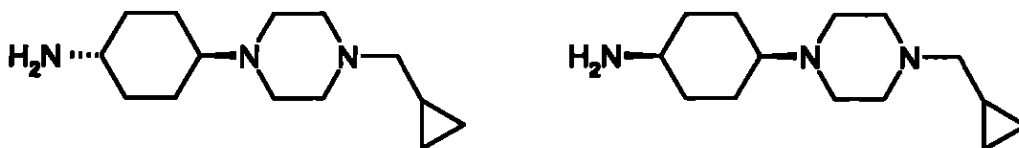
270 mg (0,61 mmol) de trans-dibencil-[4-(4-fenil-piperazin-1-il)-ciclohexil]-amina se disolvieron en 5 ml de MeOH y se hidrogenaron en 40 mg de Pd/C (10%) a 20-30°C. El

159

disolvente se eliminó en vacío y el residuo se cristalizó en etanol y HCl concentrado. Rendimiento: 110 mg (69%).

El isómero cis se puede preparar de modo análogo.

5 cis- y trans-4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina



10

9,8 g (33,4 mmol) de 4-dibencilciclohexanona se disolvieron en 100 ml de diclorometano y se agitaron durante 12 h a TA con 5,6 g (40 mmol) de N-ciclopropilmetilpiperazina y 8,5 g (40 mmol) de NaBH(OAc)₃. A continuación, se mezcló con agua y carbonato de potasio, la fase orgánica se separó, secó y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (aproximadamente 50 ml de gel de sílice, aproximadamente 3 l de acetato de etilo 95/metanol 5 + 0,25% de amoníaco concentrado). Las fracciones adecuadas se concentraron en vacío. El compuesto cis que eluye más rápidamente se cristalizó en acetato de etilo. El compuesto trans se cristalizó en etanol + HCl concentrado. Rendimiento: 8,5 g (61%) de isómero cis y 2,2 g (13%) de isómero trans.

cis-4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina

8,5 g (20 mmol) de cis-dibencil-[4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-ciclohexil]-amina se disolvieron en 170 ml de MeOH y se hidrogenaron en 1,7 g de Pd/C (al 10%) a 30-50°C. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se

160

cristalizó en etanol y HCl concentrado. Rendimiento: 4,4 g (91%).

El isómero trans puede prepararse de modo análogo.

5 Síntesis de los Ejemplos

Ejemplo 152

0,15 g del compuesto Z10, 0,14 g de TBTU, 0,13 ml de
10 DIPEA se disolvieron en diclorometano y se agitaron durante
20 minutos a 25°C. Después, se añadieron 90 µl de 1-(3-
aminopropil)-4-metilpiperazina y se agitó durante otras 2
horas a 25°C. La solución se diluyó luego con diclorometano
y se extrajo con agua. Mediante la adición de éter de
15 petróleo, éter y acetato de etilo a la fase orgánica,
precipitó el producto. Rendimiento: 0,16 g de un sólido
beige.

Ejemplo 164

20 0,10 g del compuesto Z10, 0,1 g de TBTU, 0,08 ml de
DIPEA se disolvieron en 4 ml de diclorometano y se agitaron
durante 20 minutos a 25°C. Después, se añadieron 44 µl de
dimetilaminopropilamina y se agitó durante otras 2 horas a
25 25°C. La solución se diluyó luego con diclorometano y se
extrajo con agua. Mediante la adición de éter de petróleo,
éter y acetona a la fase orgánica, precipitó el producto.
Rendimiento: 0,08 g de un sólido amarillo.

30 Ejemplo 242

0,15 g del compuesto Z10, 0,14 g de TBTU, 0,13 ml de
DIPEA se disolvieron en 5 ml diclorometano y se agitaron
durante 20 minutos a 25°C. Después, se añadieron 75 µl de 1-
35 (2-aminoetil)piperidina y se agitó durante otras 2 horas a
25°C. La solución se diluyó luego con diclorometano y se
extrajo con agua. Mediante la adición de éter de petróleo,

161

éter y acetato de etilo a la fase orgánica, precipitó el producto. Rendimiento: 0,14 g de un sólido amarillo.

Ejemplo 188

5

0,1 g del compuesto Z2, 0,09 g de TBTU, 0,05 ml de DIPEA se disolvieron en 15 ml diclorometano y se agitaron durante 20 minutos a 25°C. Después, se añadieron 33 mg de 1-metil-4-aminopiperidina y se agitó durante otras 3 horas a 10 25°C. La solución se extrajo con 20 ml de agua y luego se concentró en vacío. Con ayuda de éter cristalizó el producto. Rendimiento: 0,047 g de cristales blancos.

Ejemplo 203

15

0,1 g del compuesto Z2, 0,09 g de TBTU, 0,05 ml de DIPEA se disolvieron en 15 ml diclorometano y se agitaron durante 30 minutos a 25°C. Después, se añadieron 50 mg de 4-amino-1-bencilpiperidina y se agitó durante otras 3 horas a 20 25°C. La solución se extrajo con 20 ml de agua y luego se concentró en vacío. A continuación, se cromatografió sobre gel de sílice y el producto aislado cristalizó con ayuda de éter. Rendimiento: 0,015 g de cristales blancos.

Ejemplo 94

0,17 g del compuesto Z1, 0,19 g de TBTU, 0,11 ml de DIPEA se disolvieron en 50 ml diclorometano y se agitaron durante 30 minutos a 25°C. Después, se añadieron 63 mg de 1-metil-4-aminopiperidina y se agitó durante otras 17 horas a 30 25°C. A la solución se añadieron 50 ml de agua y 1 g de carbonato de potasio, y la fase orgánica se separó mediante un cartucho de separación de fases y luego se concentró en vacío. A continuación, el producto se purificó mediante 35 cromatografió sobre gel de sílice y el producto purificado cristalizó con ayuda de éter. Rendimiento: 0,1 g de cristales blancos.

162

Ejemplo 95

0,17 g del compuesto Z1, 0,19 g de TBTU, 0,11 ml de
5 DIPEA se disolvieron en 50 ml diclorometano y se agitaron
durante 30 minutos a 25°C. Después, se añadieron 77 mg de
exo-3-β-amino-tropano y se agitó durante otras 17 horas a
25°C. A la solución se añadieron 50 ml de agua y 1 g de
10 carbonato de potasio, y la fase orgánica se separó mediante
un cartucho de separación de fases y luego se concentró en
vacío. A continuación, el producto se purificó mediante
cromatografía sobre gel de sílice y el producto purificado
cristalizó con ayuda de éter. Rendimiento: 0,03 g de crista-
les blancos.

15

Ejemplo 46

0,15 g del compuesto Z3, 0,14 g de TBTU, 0,13 ml de
DIPEA se disolvieron en 5 ml de diclorometano y se agitaron
20 durante 30 minutos a 25°C. Después, se añadieron 50 mg de 1-
metil-4-aminopiperidina y se agitó durante otras 2,5 horas a
25°C. La solución se extrajo luego con agua y, a continua-
ción, se concentró. El residuo se disolvió en acetato de
etilo caliente y se cristalizó mediante éter y éter de
25 petróleo. Rendimiento: 0,025 g de cristales blancos. P.f.:
203°C en forma de base.

Ejemplo 80

0,2 g del compuesto Z8, 0,2 g de TBTU, 0,1 ml de DIPEA
30 se disolvieron en 10 ml de diclorometano y se agitaron
durante 30 minutos a 25°C. Después, se añadieron 100 mg de
1-metil-4-aminopiperidina y se agitó durante otras 17 horas
a 25°C. La solución se extrajo luego con una solución
diluida de carbonato de potasio, y se concentró. El residuo
35 se cristalizó con ayuda de éter. Rendimiento: 0,12 g de
cristales blancos.

163

Ejemplo 190

0,2 g de compuesto Z8, 0,2 g de TBTU, 0,3 ml de DIPEA se disolvieron en 5 ml de diclorometano y se agitaron durante 1 h a 25°C. Después se añadieron 0,13 g de 4-amino-1-bencilpiperidina y se agitó durante otra hora a 25°C. La solución se diluyó luego con 10 ml de cloruro de metileno y se extrajo con 20 ml de agua. A continuación, el producto se purificó sobre gel de sílice y se cristalizó mediante acetato de etilo y éter. Rendimiento: 0,23 g del compuesto Z8.

0,23 g de la bencilamina Z8 se disuelven en 10 ml de metanol, se mezclan con 50 mg de Pd/C y se hidrogenan durante 3 h a 3 bar a 25°C. Mediante la adición de éter de petróleo y acetato de etilo se obtienen cristales. Éstos se cromatografían sobre gel de sílice y se cristalizan con ayuda de acetato de etilo y éter. Rendimiento: 0,075 g de cristales blancos.

Ejemplo 196

0,1 g de compuesto Z10, 0,09 g de TBTU, 0,3 ml de DIPEA se disolvieron en 4 ml de diclorometano y se agitaron durante 20 minutos a 25°C. Después se añadieron 67 mg de amina y se agitó durante otras 2 horas a 25°C. La solución se diluyó luego con diclorometano y se extrajo con agua. A continuación, se cromatografió sobre gel de sílice y el residuo se disolvió en acetona, se mezcló con HCl etéreo y el precipitado resultante se aisló. Rendimiento: 0,09 g de un sólido amarillo claro.

Ejemplo 166

0,1 g del compuesto Z10, 0,11 g de TBTU, 0,14 ml de DIPEA se disolvieron en 2 ml de dimetilformamida y se agitaron durante 3 h a 50°C. Después, se añadieron 55 mg de 4-morfolinometilfenilamina. A continuación, la reacción se

164

enfrió, en el espacio de 17 h, hasta la temperatura ambiente. Después, la dimetilformamida se eliminó en vacío y el residuo se recogió en diclorometano y se extrajo con agua. A continuación, se cromatografió sobre gel de sílice, y el
5 producto se cristalizó en acetato de etilo y éter. Rendimiento: 0,06 g de cristales amarillentos.

Ejemplo 81

10 0,2 del compuesto Z4, 0,2 g de TBTU, 0,1 ml de DIPEA se disolvieron en 10 ml de diclorometano y se agitaron durante 30 minutos a 25°C. Después se añadieron 0,1 g de 1-metil-4-aminopiperidina y se agitó durante otras 17 horas a 25°C. La solución se extrajo luego con solución acuosa de
15 carbonato de potasio y, a continuación, se concentró. El producto se cristalizó con ayuda de éter. Rendimiento: 0,16 g de cristales blancos.

Ejemplo 162

20 0,1 g del compuesto Z5, 0,07 g de TBTU, 0,15 ml de DIPEA se disolvieron en 5 ml de diclorometano y se agitaron durante 20 minutos a 25°C. Después se añadieron 0,04 g de 1-metil-4-aminopiperidina y se agitó durante otras 2 horas a
25 25°C. La solución se diluyó luego con 15 ml de diclorometano y se extrajo con 20 ml de agua. El residuo se disolvió en MeOH y acetona, se mezcló con 1 ml de HCl etéreo y se concentró. Con ayuda de éter, acetato de etilo y un poco de MeOH se obtuvo un producto cristalino. Rendimiento: 0,1 g de
30 cristales blancos.

Ejemplo 88

35 0,1 g del compuesto Z6, 0,12 g de TBTU, 0,12 ml de DIPEA se disolvieron en 10 ml de diclorometano y se agitaron durante 30 minutos a 25°C. Después se añadieron 0,04 g de 1-metil-4-aminopiperidina y se agitó durante otras 2 horas a

165

25°C. La solución se diluyó luego con 10 ml de diclorometano y se extrajo con 10 ml de agua. Con ayuda de acetato de etilo, éter y éter de petróleo se obtuvo un producto cristallino. Rendimiento: 0,6 g de cristales blancos.

5

Ejemplo 89

0,1 g del compuesto Z6, 0,08 g de TBTU, 0,08 ml de DIPEA se disolvieron en 10 ml de diclorometano y se agitaron durante 30 minutos a 25°C. Después se añadieron 37 µl de N,N-dimetilneopentanodiamina y se agitó durante otras 2 horas a 25°C. La solución se diluyó luego con 10 ml de diclorometano y se extrajo con 10 ml de agua. El producto se cromatografió luego sobre gel de sílice y se cristalizó con ayuda de acetato de etilo, éter y éter de petróleo. Rendimiento: 0,005 g de cristales blancos.

Ejemplo 26

0,15 g del compuesto Z7, 0,16 g de TBTU, 1 ml de DIPEA se disolvieron en 5 ml de diclorometano y se agitaron durante 30 minutos a 25°C. Después se añadieron 0,1 g de 4-morfolinociclohexilamina y se agitó durante otras 17 horas a 25°C. El residuo se mezcló luego con 10 ml de solución de carbonato de potasio al 10%, el precipitado se aisló y se lavó con agua. Después se disolvió en diclorometano y se concentró de nuevo. Con ayuda de acetato de etilo se cristalizó el producto. Rendimiento: 0,1 g de cristales blancos.

25

Ejemplo 9

150 mg del compuesto Z9 y 93 mg de amina se disolvieron en 5 ml de diclorometano y se agitaron durante 12 h a TA con 160 mg de TBTU y 1 ml de DIPEA. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se mezcló con 10 ml de solución de carbonato de potasio al 10%. El precipitado se

30

166

filtró con succión, se lavó con agua, se recogió en diclorometano, se secó y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se cristalizó en acetato de etilo. Rendimiento: 82,0 mg; p.f. 253°C (en forma de base).

5

Ejemplo 16

150 mg del compuesto Z8 y 73 mg de trans-4-piperidino-ciclohexilamina se disolvieron en 5 ml de diclorometano y se
10 agitaron durante 12 h a TA con 160 mg (0,50 mmol) de TBTU y 1 ml de DIPEA. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se mezcló con 10 ml de solución de carbonato de potasio al 10%. El precipitado se filtró con succión, se lavó con agua, se recogió en diclorometano, se secó y el
15 disolvente se eliminó en vacío. El residuo se cristalizó en acetato de etilo. Rendimiento: 87,0 mg; p.f. 273°C (en forma de base).

Ejemplo 37

20

100 mg del compuesto Z9 y 42 mg de 3-amino-1-etil-pirrolidina se disolvieron en 10 ml de diclorometano y se agitaron durante 12 h a TA con 90 mg de TBTU y 0,5 ml de DIPEA. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se
25 mezcló con 10 ml de solución de carbonato de potasio al 10%. El precipitado se filtró con succión, se lavó con agua, se recogió en diclorometano, se secó y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se cristalizó en acetato de etilo/éter de petróleo. Rendimiento: 24,0 mg.

30

Ejemplo 120

100 mg del compuesto Z11 y 73 mg de 4-amino-1-tetrahidro-4H-piran-4-il-piperidina se disolvieron en 10 ml de
35 diclorometano y se agitaron durante 1 h a TA con 90 mg de TBTU y 0,5 ml de DIPEA. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se mezcló con 10 ml de solución de carbonato de

167

potasio al 10%. El precipitado se filtró con succión, se lavó con agua, se recogió en diclorometano, se secó y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se cristalizó en acetato de etilo/éter de petróleo. Rendimiento: 89,0 mg.

5

Ejemplo 212

150 mg del compuesto Z5 y 150 mg de trans-4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina (en forma de hidrocloruro) se disolvieron en 5 ml de diclorometano y se agitaron durante 2 h a TA con 160 mg de TBTU y 2 ml de DIPEA. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se mezcló con 10 ml de solución de carbonato de potasio al 10%. El precipitado se filtró con succión, se lavó con agua, se recogió en diclorometano, se secó y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó sobre una columna (20 ml de gel de sílice, 300 ml de acetato de etilo 90/metanol 10 + 2% de amoníaco concentrado). Las fracciones adecuadas se concentraron en vacío y se cristalizaron en acetato de etilo. Rendimiento: 140 mg; p.f. 187°C (en forma de base).

Ejemplo 232

390 del compuesto Z11 y 240 mg de trans-4-(4-t-butiloxicarbonil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina se disolvieron en 2,5 ml de NMP y se agitaron durante 2 h a TA con 482 mg de TBTU y 1 ml de trietilamina. A continuación, se mezcló con 100 ml de agua y 200 mg de carbonato de potasio, el precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se purificó sobre una columna de gel de sílice. Las fracciones adecuadas se concentraron en vacío, se disolvieron en 2 ml de diclorometano, se mezclaron con 2 ml de ácido trifluoroacético y se agitaron durante 2 h a TA, se mezclaron de nuevo con 100 ml de agua y 200 mg de carbonato de potasio y el precipitado se filtró con succión y se lavó con agua. A continuación, el precipitado se purificó sobre una columna de gel de sílice. Las fracciones adecuadas se

168

concentraron en vacío y el residuo se cristalizó en etanol y ácido clorhídrico concentrado. Rendimiento: 95 mg; p.f. 291°C.

5 **Ejemplo 213**

60 mg del compuesto del Ejemplo 232 se disolvieron en 10 ml de acetato de etilo y se agitaron durante 30 min a TA con 1 ml de anhídrido de ácido acético y 1 ml de trietilamina. El disolvente se eliminó en vacío, el residuo se mezcló con agua y amoníaco y los cristales precipitados se filtraron con succión y se lavaron con agua y un poco de acetona fría. Rendimiento: 40 mg; p.f. 248°C.

15 **Ejemplo 218**

1,2 g del compuesto Z9 y 0,5 g de 1,4-dioxaspiro[4.5]-dec-8-ilamina se disolvieron en 20 ml de diclorometano y se agitaron durante 12 h a TA con 1,28 g de TBTU y 4 ml de trietilamina. A continuación, se mezcló con 50 ml de agua y 0,5 g de carbonato de potasio, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró en vacío. El residuo se cristalizó en acetato de etilo, se mezcló con 25 ml de ácido clorhídrico 1 N y 20 ml de metanol y se agitó durante 30 min a 50°C. El metanol se eliminó en vacío, el precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó.

El residuo se recogió en 20 ml de diclorometano y se agitó durante 12 h a TA con 0,5 g de tiomorfolina y 0,5 g de NaBH(OAc)₃. A continuación, se mezcló con agua y carbonato de potasio, la fase orgánica se separó, se secó y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice. Las fracciones adecuadas se concentraron en vacío y con HCl etéreo se precipitó el hidrocloruro. Rendimiento: 86 mg de isómero trans; polvo amorfo.

169

Ejemplo 187

200 mg del compuesto Z3 en 5 ml de diclorometano se
mezclaron con 0,1 ml de diisopropiletilamina y 180 mg de
5 TBTU y se agitaron durante 30 min. A continuación, se
añadieron 191 mg de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina y
se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se mezcló
con agua y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las
fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se
10 concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía
en columna (agente eluyente: diclorometano/metanol 100:7).
Rendimiento: 128 mg (cristales ligeramente amarillos).

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

Las abreviaturas X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 utilizadas en la
Tabla 1 representan en cada caso un enlace con una posición
en la fórmula general indicada en la Tabla 1 en lugar de los
correspondientes radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y $L-R^5$.

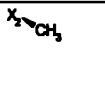
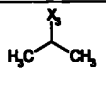
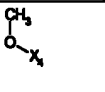
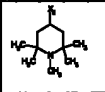
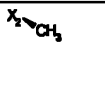
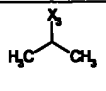
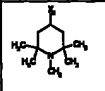
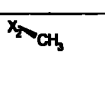
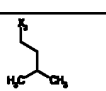
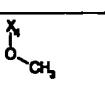
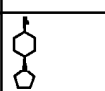
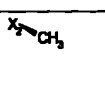
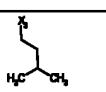
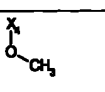
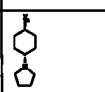
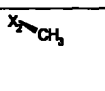
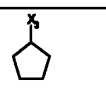
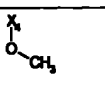
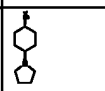
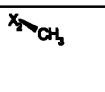
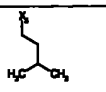
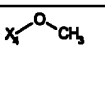
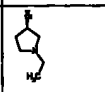
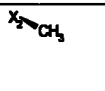
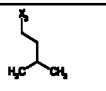
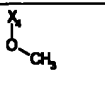
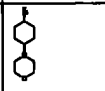
4	0,098		H		R		H		
5	0,052	0,863	H		R				
6	0,053	0,822	H		R				
7	0,084	0,865	H		R				
8	0,063		H		R		H		
9	0,057	0,207	H		R				253
10	0,091		H		R		H		

172

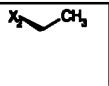
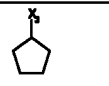
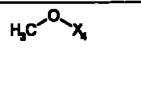
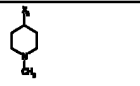
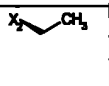
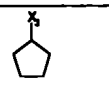
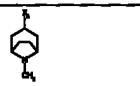
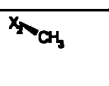
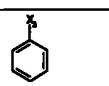
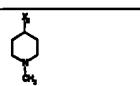
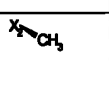
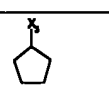
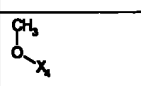
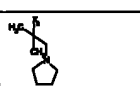
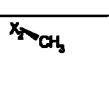
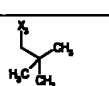
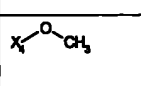
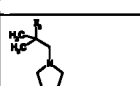
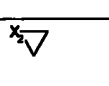
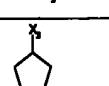
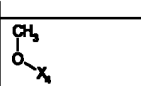
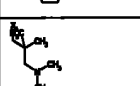
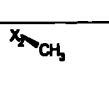
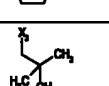
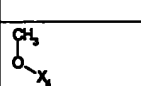
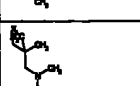
11	0,086	1,300	H		R		H		
12	0,099	1,069	H		R		H		
13	0,026	1,320	H		R				
14	0,055	3,000	H		R		H		
15	0,020	1,000	H		R				231
16	0,017	0,483	H		R				237
17	0,024	0,730	H		R				

18	0,040	1,764	H		R		H		
19	0,013	0,747	H		R				254
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				
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		
34	0,055	1,000	H		R				242
35	0,088	1,000	H		R				213
36	0,021	1,000	H		R				232
37	0,072	0,762	H		R				160
38	0,087	0,278	H		R				225

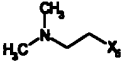
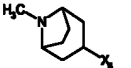
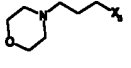
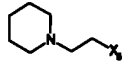
39	0,075	1,000	H		R		H		
40	0,038	0,187	H		R				226
41	0,083	3,000	H		R				
42	0,076	2,310	H		R				
43	0,094	3,000							218
44	0,009	0,204	H		R		H		
45	0,022	0,792	H		R				

46	0,012	0,208	H		R				203
47	0,028		H		R		H		
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				

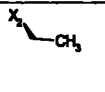
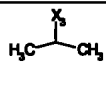
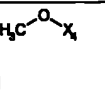
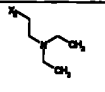
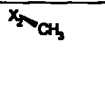
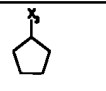
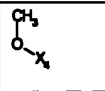
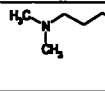
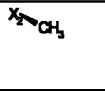
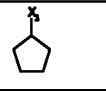
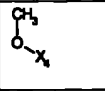
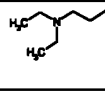
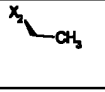
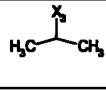
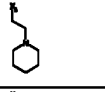
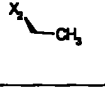
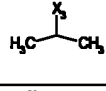
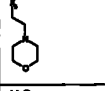
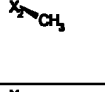
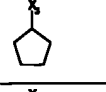
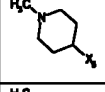
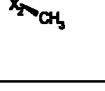
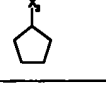
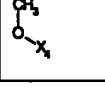
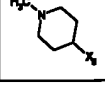
53	0,076	0,245							
54	0,031	0,226	H		R				
55	0,013	0,086	H		R				
56	0,064	0,324	H		R				
57	0,038	0,067	H		R				
58	0,010	0,023	H		R				
59	0,095	1,000	H		R				

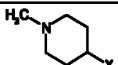
60	0,041	0,189	H		R				
61	0,065	1,040							217
62	0,058	0,538	H		R				259
63	0,081	0,206	H		R				184
64	0,064	0,894	H		R				175
65	0,052	0,216	H		R				172
66	0,064	0,250	H		R				164

180

67	0,052	0,566	H		R				115
68	0,092	1,242	H		R		H		
69	0,055	0,633	H		R		H		
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		

182

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		
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				
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				
92	0,043		H		R		H		181
93	0,060		H		R		H		
94	0,018	0,510	H		R				178

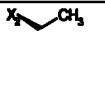
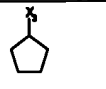
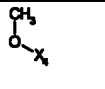
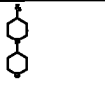
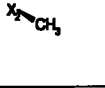
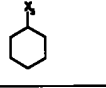
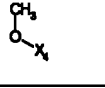
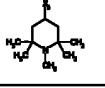
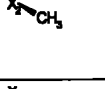
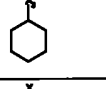
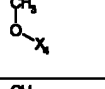
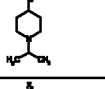
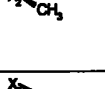
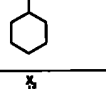
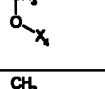
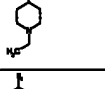
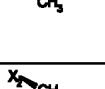
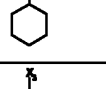
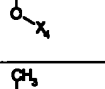
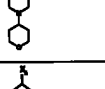
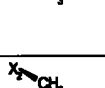
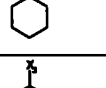
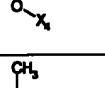
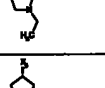
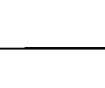
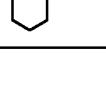
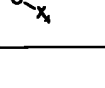
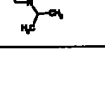
95	0,047	1,000	H		R				
96	0,011	0,577	H		R				203
97	0,032	0,066	H		R				179
98	0,077	1,319	H		R				
99	0,025	0,209	H		R				280
100	0,058	0,124	H		R				233
101	0,031	0,124	H		R				

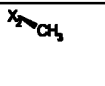
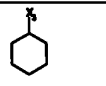
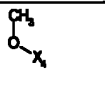
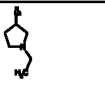
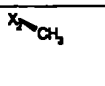
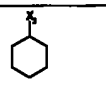
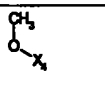
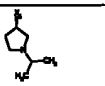
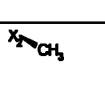
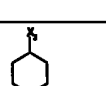
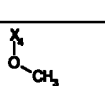
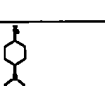
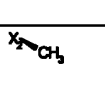
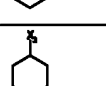
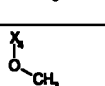
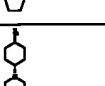
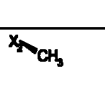
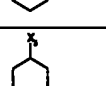
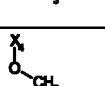
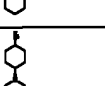
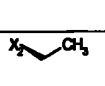
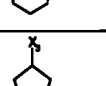
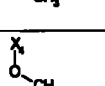
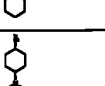
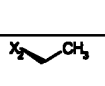
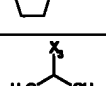
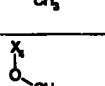
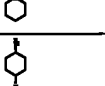
102	0,006	0,053	H		R				
103	0,005	0,076	H		R				
104	0,041	0,133	H		R				
105	0,015	0,055	H		R				229
106	0,025	1,000	H		R				213
107	0,043	0,363	H		R				285
108	0,016	1,000	H		R				

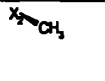
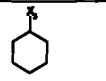
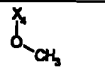
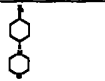
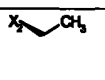
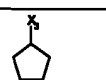
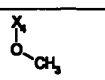
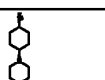
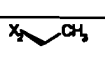
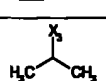
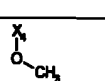
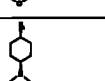
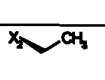
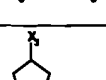
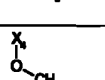
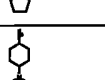
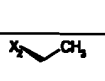
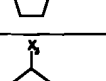
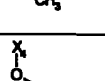
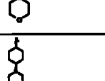
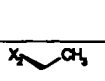
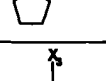
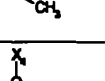
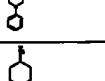
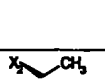
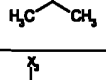
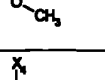
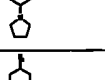
186

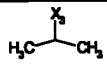
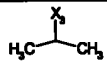
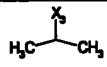
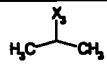
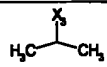
109	0,031	0,760	H		R				
110	0,027	0,122	H		R				278
111	0,023	0,503	H		R				
112	0,075	0,345	H		R				264
113	0,037	0,687	H		R				279
114	0,064	0,766	H		R				234
115	0,016	0,076	H		R				

187

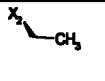
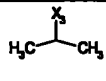
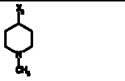
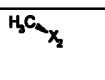
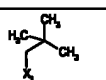
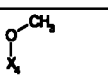
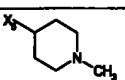
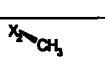
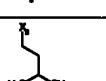
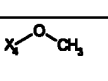
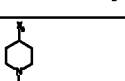
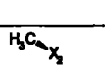
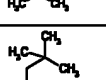
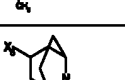
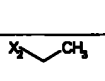
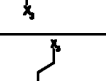
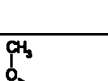
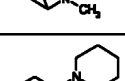
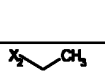
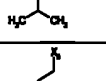
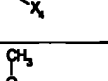
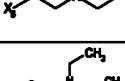
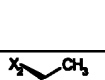
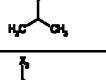
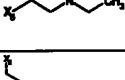
116	0,006	0,174	H		R				
117	0,010	0,370	H		R				
118	0,010	0,279	H		R				
119	0,008	0,438	H		R				
120	0,014	0,374	H		R				154
121	0,011	0,427	H		R				
122	0,009	0,261	H		R				

123	0,043	0,490	H		R				
124	0,006	0,391	H		R				
125	0,049	0,795	H		R				283
126	0,051	0,742	H		R				238
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
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
141	0,057		H		R				198
142	0,030		H		R				192
143	0,086		H		R		H		139



144	0,044		H		R		H		191
145	0,043	3,000	H		R				
146	0,066	0,966	H		R				
147	0,055	1,760	H		R		H		
148	0,087		H		R				
149	0,085		H		R				
150	0,043		H		R		H		

151	0,043		H		R				155
152	0,081		H		R				147
153	0,072	2,640	H		R				128
154	0,097		H		R		H		
155	0,079		H		R		H		
156	0,048	0,481	H		R				173
157	0,051		H		R				134

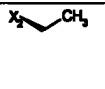
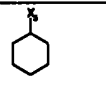
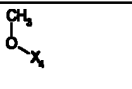
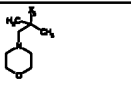
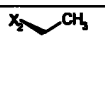
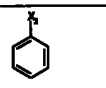
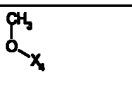
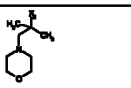
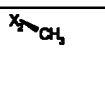
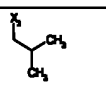
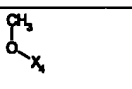
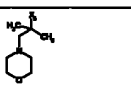
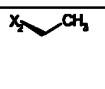
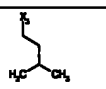
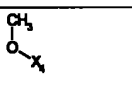
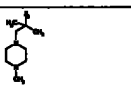
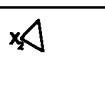
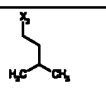
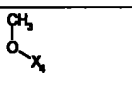
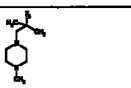
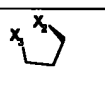
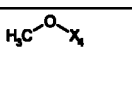
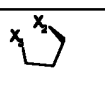
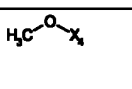
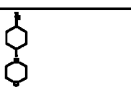
158	0,043	0,536	H		R				230
159	0,029	1,000	H		R				260
160	0,037	0,728	H		R				193
161	0,081								199
162	0,071	0,903							254
163	0,071	1,000	H		R				249
164	0,030	0,975	H		R				

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				
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				
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				
184			H		R				
185			H		R				217

186			H		R				287
187			H		R				223
188			H		R				161
189			H		R				267
190			H		R				
191			H		R				
192			H		R				

193			H		R				
194			H		R				
195			H		R				
196			H		R				
197			H						
198			H		R				301
199			H		R				291

200			H		R				
201			H		R				
202									
203			H		R				
204			H		R				
205			H		R				255
206			H		R				190

199

207			H		R				236
208			H		R				192
209			H		R				211
210			H		R				210
211									182
212									187
213			H		R				248

214			H		R				338
215									232
216			H		R				217
217			H		R				139
218			H		R				
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		
226	0,295	1	H		R				
227	0,853	0,946	H		R				

228		1	H		R				
229		0,381	H		R				
230		0,193	H		R				
231		0,17	H		R				
232		1	H		R				
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				
240	0,017	0,054	H		R				
241	0,044	0,093	H		R				

242	0,019	0,524	H		R				
243	0,018	0,975	H		R				
244	0,011 5		H		R				

Tal como se encontró, los compuestos de la fórmula general (I) se distinguen por numerosas posibilidades de aplicación en el sector terapéutico. Han de resaltarse las posibilidades de aplicación, para las que desempeñan un
5 cierto cometido la inhibición de específicas cinasas del ciclo celular, en particular el efecto inhibidor sobre la proliferación de células tumorales humanas cultivadas, pero también sobre la proliferación de otras células, tales como p. ej. células endoteliales.

10 Tal como se pudo mostrar mediante un análisis FACS, la inhibición de la proliferación, producida por los compuestos conformes al invento, es mediada por una detención de las células, sobre todo en la fase G2/M del ciclo celular. Las células, dependiendo de cuáles sean las células utilizadas,
15 detienen durante un intervalo de tiempo determinado en esta fase del ciclo celular, antes de que se inicie la muerte celular programada. Una detención en la fase G2/M del ciclo celular es provocada p. ej. por la inhibición de específicas cinasas del ciclo celular. Estudios realizados en organismos
20 modelo, tales como Schizosaccharomyces pombe o Xenopus, o investigaciones en células humanas han puesto de manifiesto, que la transición desde la fase G2 hacia la mitosis es regulada por la cinasa CDK1/ciclina B (Nurse, 1990). Esta cinasa, que también es denominada como "factor promotor de
25 mitosis" (MPF, de mitosis promoting factor), fosforila y regula con ello un gran número de proteínas, tales como p. ej. laminas nucleares, proteínas motrices similares a cinesina, condensinas y proteínas de matriz de Golgi, que desempeñan un importante cometido en el caso de la descompo-
30 sición de la envoltura del núcleo, en la separación de centrosomas, en la constitución del aparato de husillo mitótico, en la condensación de cromosomas y en la descompo-

sición del aparato de Golgi (Nigg. E., 2001). Un linaje celular murino con una mutante de cinasa CDK1 sensible a la temperatura muestra, después de un aumento de la temperatura, una rápida descomposición de la cinasa de CDK1 y una detención subsiguiente en la fase G2/M (Th'ng y colaboradores, 1990). El tratamiento de células tumorales humanas con agentes inhibidores contra CDK1/ciclina B, tales como p. ej. butirolactona, conduce asimismo a una detención en la fase G2/M y a una subsiguiente apoptosis (Nishio, y colaboradores, 1996). Una cinasa adicional, que desempeña un cometido en las fases G2 y de mitosis es la cinasa 1 similar a Polo (Plk1, de Polo-like Kinase 1), que es responsable de la maduración de los centrosomas, de la activación de la fosfatasa Cdc25C, así como de la activación del complejo promotor de la anafase (Glover y colaboradores, 1998, Qian, y colaboradores, 2001). La inyección de anticuerpos de Plk1 conduce a una detención de G2 en células no transformadas, mientras que las células tumorales se detienen en la fase de mitosis (Lane y Nigg, 1996). Además de ello, se describió también para la cinasa de proteína aurora B una función esencial al entrar en la mitosis. La aurora B fosforila a la histona H3 junto a Ser11 e inicia con ello la condensación de cromosomas (Hsu, J.Y. y colaboradores, 2000). Una específica detención del ciclo celular en la fase G2/M se puede provocar también p. ej. por inhibición de fosfatasas específicas, tales como p. ej. Cdc25C (Russell y Nurse, 1986). Las levaduras con un gen cdc25 defectuoso se detienen en la fase G2, mientras que una expresión excesiva de cdc25 conduce a una entrada anticipada en la fase de mitosis (Russell y Nurse, 1987). Una detención en la fase G2/M se puede provocar también por inhibición de determinadas proteínas motrices, las denominadas cinesinas, tales como p.

208

ej. Eg5 (Mayer y colaboradores, 1999), o mediante agentes que estabilizan o desestabilizan a los microtúbulos (p. ej. colquicina, taxol, etopósido, vinblastina, vincristina) (Schiff y Horwitz, 1980).

5 Por causa de sus propiedades biológicas, los compuestos conformes al invento de la fórmula general I, sus isómeros y sus sales fisiológicamente compatibles, son apropiados para el tratamiento de enfermedades, que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o
10 anómala.

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

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

 El efecto de los compuestos conformes al invento se determinó en el ensayo de la citotoxicidad en células

240
209

tumorales humanas cultivadas y/o en un análisis FACS, por ejemplo en células HeLaS3. Los compuestos mostraron en ambos métodos de ensayo una actividad desde buena hasta muy buena, es decir por ejemplo un valor de EC_{50} (concentración eficaz del 50%) en un ensayo de citotoxicidad con HeLaS3, menor que 5 $\mu\text{mol/l}$, por regla general menor que 1 $\mu\text{mol/l}$.

Medición de la citotoxicidad en células tumorales humanas cultivadas

10 Para la medición de la citotoxicidad en células tumorales humanas cultivadas, se cultivaron células del linaje de células tumorales de carcinoma cervical HeLa S3 (obtenidas de la American Type Culture Collection (ATCC)) en medio F12 de Ham (Life Technologies) y suero de ternero fetal al 10% (Life Technologies) y se cosecharon en la fase de crecimiento logarítmico. A continuación, las células HeLaS3 se introdujeron en placas de 96 pocillos (Costar) con una densidad de 1.000 células por pocillo, y se incubaron durante una noche en una incubadora (a 37°C y 5% de CO_2),
15 llenándose en cada una de las placas 6 pocillos solamente con el medio (3 pocillos para el testigo con medio, 3 pocillos para la incubación con AlamarBlue reducido). Las sustancias activas se añadieron a las células en diferentes concentraciones (disueltas en DMSO; concentración final: 1%)
20 (en cada caso como determinación en triplicado). Después de haber incubado durante 72 horas, se añadieron a cada pocillo 20 μl de AlamarBlue (de AccuMed International), y las células se incubaron durante 7 horas adicionales. Como testigo se añadieron a 3 pocillos en cada caso 20 μl de
30 AlamarBlue reducido (reactivo AlamarBlue que se había tratado en autoclave durante 30 min). Después de haber incubado durante 7 h, el viraje de color del reactivo

210

AlamarBlue en los pocillos individuales se determinó en un espectrofotómetro de fluorescencia Perkin Elmer (excitación a 530 nm, emisión a 590 nm, rendijas (slits) 15, tiempo integrado 0,1). La cantidad del reactivo AlamarBlue
5 convertido representa la actividad metabólica de las células. La actividad celular relativa se calculó en tantos por ciento del testigo (células HeLaS3 sin inhibidor) y se dedujo la concentración de sustancia activa que inhibe a la actividad celular en un 50% (IC^{50}). Los valores se
10 calcularon en este caso a partir del valor medio de tres determinaciones individuales - mediando corrección del valor en vacío (testigo con medio) -.

Análisis FACS

El yoduro de propidio (PI, de Propidium Iodid) se fija
15 estequiométricamente a un ADN bicatenario y, por consiguiente, es apropiado para determinar el tanto por ciento de células en las fases G1, S y G2/M del ciclo celular sobre la base del contenido en ADN celular. Las células en las fases G0 y G1 tienen un cierto contenido de ADN diploide (2 N),
20 mientras que las células en la fase G2 o de mitosis tienen un contenido en ADN 4 N. Para una coloración con PI se sembraron por ejemplo 0,4 millones de células HeLaS3 sobre un frasco de cultivo celular de 75 cm², después de 24 h o bien se añadió 1% de DMSO como testigo o la sustancia se
25 añadió en diferentes concentraciones (en DMSO al 1%). Las células se incubaron con la sustancia o con DMSO durante 24 h, antes de que estas células se lavasen con 2 x PBS (solución salina tamponada con fosfato) y se desprendiesen con tripsina/EDTA. Las células se centrifugaron (a 1000 rpm,
30 durante 5 min, a 4°C) y el sedimento celular se lavó 2 veces con PBS, antes de que las células se volvieran a suspender en 0,1 ml de PBS. A continuación, las células se fijaron con

211

etanol al 80% durante 16 horas a 4°C o alternativamente durante 2 horas a -20°C. Las células fijadas (10⁶ células) se centrifugaron (a 1.000 rpm, durante 5 min, a 4°C), se lavaron con PBS y a continuación se centrifugaron
5 nuevamente. El sedimento celular se volvió a suspender en 2 ml de Triton X-100 en PBS al 0,25%, y se incubó sobre hielo durante 5 min., antes de que se añadiesen 5 ml de PBS y se centrifugase renovadamente. El sedimento celular se volvió a suspender en 350 µl de una solución de tinción con PI (0,1
10 mg/ml de RNasa A, 10 µg/ml de yoduro de propidio en 1 x PBS). Las células se incubaron durante 20 min en la oscuridad con el tampón de tinción antes de que se transfiriesen a recipientes para la medición de muestras para el sistema de exploración FACS Scan. La medición del
15 ADN se efectuó en un analizador FACS de Becton Dickinson (BD), con un láser de argón (500 mW, emisión a 488 nm) y con el programa DNA Cell Quest (BD). La fluorescencia logarítmica de PI se determinó con un filtro de paso de banda (BP 585/42). La cuantificación de las poblaciones
20 celulares en las fases individuales del ciclo celular se efectuó con el programa ModFit LT de Becton Dickinson.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden pasar a utilizarse a solas o en combinación con otras sustancias activas conformes al invento, eventualmente también en
25 combinación con otras sustancias activas farmacológicamente. Formas de administración apropiadas son, por ejemplo, las de tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, - en particular soluciones para la inyección (s. c. (subcutánea), i.v. (intravenosa), i.m. (intramuscular)) y la infusión -
30 zumos, emulsiones o polvos dispersables. En este caso la proporción del o los compuesto(s) activo(s) farmacéuticamente debe estar situada en cada caso en el

212

intervalo de 0,1-90% en peso, de modo preferido de 0,5-50% en peso de la composición total, es decir en cantidades que son suficientes, para conseguir el intervalo de dosificaciones seguidamente indicado. Las dosis mencionadas, caso de que sea necesario, se pueden administrar varias veces por día. Las tabletas correspondientes se pueden obtener, por ejemplo, por mezclamiento de la o las sustancia(s) activa(s) con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes, tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para conseguir el efecto de depósito (liberación retardada), tales como carboximetil-celulosa, acetato-ftalato de celulosa, o poli(acetato de vinilo). Las tabletas pueden constar también de varias capas.

Correspondientemente, se pueden producir grageas por recubrimiento de núcleos, preparados de manera análoga a las tabletas, con agentes usualmente utilizados en revestimientos de grageas, por ejemplo kollidon o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o un azúcar. Para conseguir un efecto de depósito o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede constar también de varias capas. De igual manera, también la envoltura de las grageas, con el fin de conseguir un efecto de liberación retardada, puede constar de varias capas, pudiendo utilizarse las sustancias auxiliares antes mencionadas con ocasión de las tabletas.

Los zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas conformes al invento pueden contener adicionalmente todavía un agente edulcorante, tal como

sacarina, ciclamato, glicerol o un azúcar, así como un agente mejorador del sabor, p. ej. sustancias aromatizantes, tales como vainillina o extracto de naranja. Éstos pueden contener además de ello agentes coadyuvantes de suspensión o

5 agentes espesantes, tales como carboximetil-celulosa de sodio, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias de protección, tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección e infusión se producen

10 de un modo usual, p. ej. mediando adición de agentes isotonzantes, agentes de conservación, tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores, tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiamina-tetraacético, eventualmente mediando utilización de agentes emulsionantes

15 y/o agentes dispersantes, pudiéndose emplear, por ejemplo en el caso de utilizarse agua como agente de dilución, eventualmente disolventes orgánicos como solubilizantes o disolventes auxiliares, y se envasan en frascos para inyección o bien en ampollas o frascos para infusión.

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

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

Como sustancias auxiliares se han de mencionar por

30 ejemplo agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos, tales como parafinas (p. ej. fracciones del petróleo), aceites de origen vegetal (p. ej. aceite de cacahuete

214

o de sésamo), alcoholes mono- o poli-funcionales (p. ej. etanol o glicerol), sustancias de vehículo, tales como p. ej. polvos finos de piedras naturales (p. ej. caolines, tierras arcillosas, talco, greda), polvos finos de piedras
5 sintéticas (p. ej. ácido silícico y silicatos muy dispersos), azúcares (p. ej. azúcar de caña, lactosa y glucosa), agentes emulsionantes (p. ej. lignina, lejías residuales del procedimiento al sulfito, metil-celulosa, un almidón y una poli(vinil-pirrolidona)) y agentes de
10 deslizamiento (p. ej. estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril-sulfato de sodio).

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

215

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

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

15 Ejemplos farmacéuticos de formulación

A)	<u>Tabletas</u>	<u>por tableta</u>
20	Sustancia activa	100 mg
	Lactosa	140 mg
	Almidón de maíz	240 mg
	Poli(vinil-pirrolidona)	15 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
25		500 mg

La sustancia activa finamente molida, la lactosa y una parte de almidón de maíz se mezclan entre sí. La mezcla se tamiza, después de lo cual se humedece con una solución de poli(vinil-pirrolidona) en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. El granulado, el resto del almidón de maíz

216

y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se comprime para formar tabletas con una forma y un tamaño apropiada/o.

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

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

25	C)	<u>Solución para ampollas</u>	
		Sutancia activa	50 mg
		Cloruro de sodio	50 mg
30		Agua para inyectar	5 ml

La sustancia activa se disuelve en agua al pH propio o

217

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

10

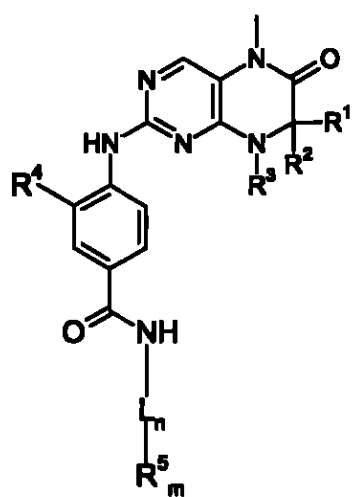
15

20

REIVINDICACIONES

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

218



en donde
 R¹, R², iguales o diferentes, significan hidrógeno o alquilo
 5 C₁-C₆ eventualmente sustituido,
 o
 R¹ y R², juntos, significan un puente de alquilo de 2 a 5
 miembros que puede contener de 1 a 2 heteroátomos,
 R³ significa hidrógeno o un radical elegido del grupo
 10 consistente en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-
 C₁₂ y arilo C₆-C₁₄ eventualmente sustituido, o
 un radical elegido del grupo consistente en cicloalquilo C₃-
 C₁₂, cicloalquenilo C₃-C₁₂, policicloalquilo C₇-C₁₂, polici-
 cloalquenilo C₇-C₁₂, espirocicloalquilo C₅-C₁₂ eventualmente
 15 sustituido y/o puenteado, heterocicloalquilo C₃-C₁₂ que
 contiene 1 a 2 heteroátomos y heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ que
 contiene 1 a 2 heteroátomos, o
 R¹ y R³ o R² y R³, juntos, significan un puente de alquilo
 C₃-C₄ saturado o insaturado que puede contener 1
 20 heteroátomo,
 R⁴ significa un radical elegido del grupo consistente en

219

- hidrógeno, -CN, hidroxilo, -NR₆R₇ y halógeno, o
un radical elegido del grupo consistente en alquilo C₁-C₆,
alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₅, alquilo C₂-C₅,
alquilo C₂-C₅, alquilo C₂-C₅, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆
5 y alquilo C₁-C₆-sulfonilo eventualmente sustituido,
L significa un enlazador elegido del grupo consistente en
alquilo C₂-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, arilo C₆-C₁₄, -alquilo C₂-C₄-
arilo C₆-C₁₄, -arilo C₆-C₁₄-alquilo C₁-C₄ eventualmente
sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ eventualmente puenteado y
10 heteroarilo que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno,
n significa 0 ó 1,
m significa 1 ó 2,
R⁵ significa un radical elegido del grupo consistente en
morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piperazinilcarboni-
15 lo, pirrolidinilo, tropenilo, R⁶-dicetometilpiperazinilo,
sulfoxomorfolinilo, sulfonilmorfolinilo, tiomorfolinilo,
-NR⁶R⁷ y azacicloheptilo eventualmente sustituido,
R⁶, R⁷, iguales o diferentes, significan hidrógeno o alquilo
C₁-C₄,
20 y
R⁸, R⁹, sustituyentes de nitrógeno no sustituidos en R⁵,
iguales o diferentes, significan hidrógeno, o un radical
elegido del grupo consistente en alquilo C₁-C₆, -alquilo C₁-
C₄-cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₄, -
25 alquilo C₁-C₄-arilo C₆-C₁₄, piranilo, piridinilo,
pirimidinilo, alquilo C₁-C₄-carbonilo, arilo C₆-C₁₄-
carbonilo, alquilo C₁-C₄-carbonilo, arilo C₆-C₁₄-
metiloxycarbonilo, arilo C₆-C₁₄-sulfonilo, alquilo C₁-C₄-
sulfonilo y arilo C₆-C₁₄-alquilo C₁-C₄-sulfonilo,
30 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus
enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como,
eventualmente, de sus sales por adición de ácidos farmacoló-

220

gicamente inocuas.

2.- Compuestos de la fórmula general (I), en donde
 R^1 a R^4 , R^6 y R^7 presentan el significado indicado, y
 L significa un enlazador elegido del grupo consistente en
 5 alquilo C_2-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , arilo C_6-C_{14} , -alquil C_2-C_4 -
 arilo C_6-C_{14} , -aril C_6-C_{14} -alquilo C_1-C_4 , eventualmente susti-
 tuido, cicloalquilo C_3-C_{12} eventualmente puenteado y heteroa-
 rilo que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno,
 n significa 1,
 10 m significa 1 ó 2,
 R^5 significa un radical que está unido a L a través de un
 átomo de nitrógeno, elegido del grupo consistente en
 morfolinilo, piperidinilo, R^8 -piperazinilo, pirrolidinilo,
 tropenilo, R^8 -dicetometilpiperazinilo, sulfoxomorfolinilo,
 15 sulfonilmorfolinilo, tiomorfolinilo, $-NR^8R^9$ y
 azacicloheptilo eventualmente sustituido,
 R^8 , R^9 , sustituyentes de nitrógeno no sustituidos en R^5 ,
 iguales o diferentes, significan hidrógeno o un radical
 elegido del grupo consistente en alquilo C_1-C_6 , -alquil C_1 -
 20 C_4 -cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo C_6-C_{14} , -
 alquil C_1-C_4 -arilo C_6-C_{14} , piranilo, piridinilo,
 pirimidinilo, alquilo C_1-C_4 -carbonilo, aril C_6-C_{14} -
 carbonilo, alquil C_1-C_4 -carbonilo, aril C_6-C_{14} -
 metiloxycarbonilo, aril C_6-C_{14} -sulfonilo, alquil C_1-C_4 -
 25 sulfonilo y aril C_6-C_{14} -alquil C_1-C_4 -sulfonilo,
 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus
 enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como,
 eventualmente, de sus sales por adición de ácidos farmacoló-
 gicamente inocuas.

30 3.- Compuestos según la reivindicación 1, en donde
 R^1 a R^4 , R^6 y R^7 presentan el significado indicado,
 L significa un enlazador elegido del grupo consistente en

221

alquilo C₂-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, arilo C₆-C₁₄, -alquil C₂-C₄-
arilo C₆-C₁₄, -aril C₆-C₁₄-alquilo C₁-C₄ eventualmente
sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ eventualmente puenteado y
heteroarilo que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno,

5 n significa 0 ó 1,

m significa 1 ó 2,

R⁵ significa un radical que está unido a L a través de un
átomo de carbono, elegido del grupo consistente en R⁸-
piperidinilo, R⁸R⁹-piperazinilo, R⁸-pirrolidinilo, R⁸-
10 piperazinilcarbonilo, R⁸-tropenilo, R⁸-morfolinilo y R⁸-
azacicloheptilo, y

R⁸, R⁹, sustituyentes de nitrógeno no sustituidos en R⁵,
iguales o diferentes, significan hidrógeno o un radical
elegido del grupo consistente en alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-
15 C₄-cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₄, -
alquil C₁-C₄-arilo C₆-C₁₄, piranilo, piridinilo,
pirimidinilo, alquiloxi C₁-C₄-carbonilo, aril C₆-C₁₄-
carbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilo, aril C₆-C₁₄-
metiloxicarbonilo, aril C₆-C₁₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-
20 sulfonilo y aril C₆-C₁₄-alquil C₁-C₄-sulfonilo,

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

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

L, m, n y R³ a R⁹ presentan los significados indicados, y
R¹, R², iguales o diferentes, significan un radical elegido
del grupo consistente en hidrógeno, Me, Et, Pr, o

30 R¹ y R², juntos, forman un puente de alquilo C₂-C₄,
eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus
enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como,

eventualmente, de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

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

- 5 R¹, R², m, n y R⁵ a R⁸ presentan el significado indicado, y R³ significa un radical elegido del grupo consistente en alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₃-C₆ y arilo C₆-C₁₄, eventualmente sustituido, o R¹ y R² o R² y R³, juntos, significan un puente de alquilo C₃-C₄, saturado o insaturado que puede contener 1 a 2 heteroátomos,
- 10 R⁴ significa un radical elegido del grupo consistente en hidrógeno, OMe, OH, Me, Et, Pr, OEt, NHMe, NH₂, F, Cl, Br, O-propargilo, O-butinilo, CN, SMe, NMe₂, CONH₂, etinilo, propinilo, butinilo y alilo,
- 15 y L significa un enlazador elegido del grupo consistente en fenilo, fenilmetilo, ciclohexilo y alquilo C₁-C₆, ramificado, eventualmente sustituido,
- 20 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

- 6.- Compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 5, para su utilización como medicamento.
- 25

7.- Compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 5, para su utilización como medicamento con un efecto antiproliferativo.

- 30 8.- Compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención del

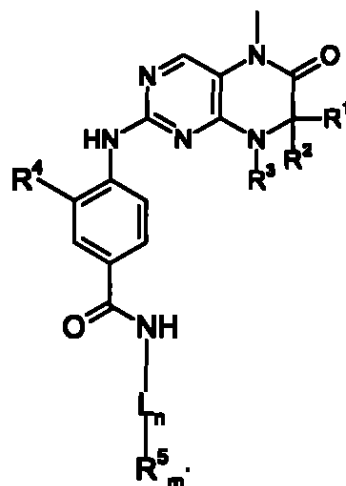
223

cáncer, de infecciones, de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

9.- Método para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, de infecciones, así como de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, caracterizado porque a un paciente se le administra una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 4.

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

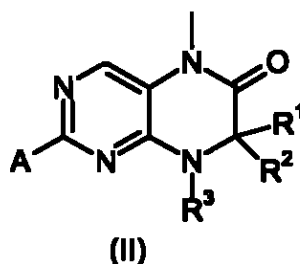
11.- Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I),



en el que

20 R¹-R⁵, m, n y L presentan los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque un compuesto de

la fórmula general (II)

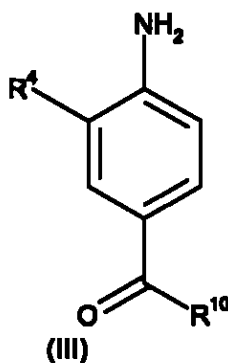


5 en el que

R¹-R³ presentan los significados indicados, y A es un grupo lábil,

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

10



en donde

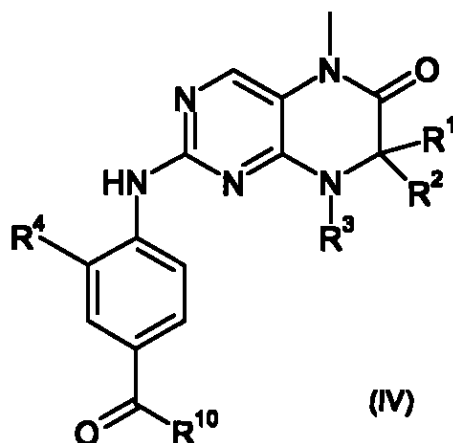
R⁴ presenta el significado indicado en las reivindicaciones

15 1 a 5 y

R¹⁰ significa OH, NH-L-R⁵, -O-metilo, -O-etilo,

y eventualmente, a continuación, el producto de la fórmula general (IV)

225



en donde

5 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, eventualmente después de una previa hidrólisis del grupo éster -COR¹⁰, se hace reaccionar con una amina de la fórmula general (V)

10

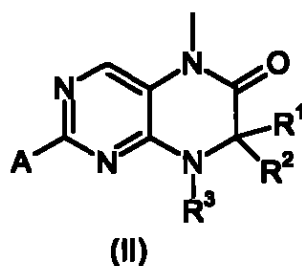


en donde

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

12.- Compuesto de la fórmula (II),

226



(II)

en donde

R¹-R³ presentan el significado indicado en las
5 reivindicaciones 1 a 5 y A es un grupo lábil.

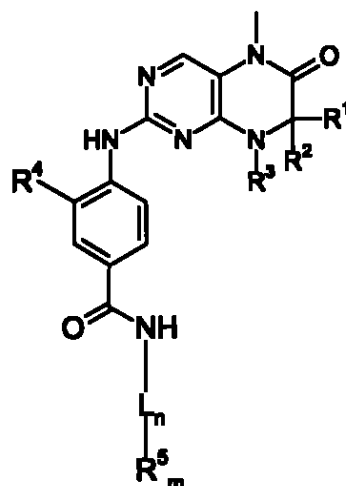
227

Boehringer Ingelheim

1-1462
es

Resumen

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



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

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

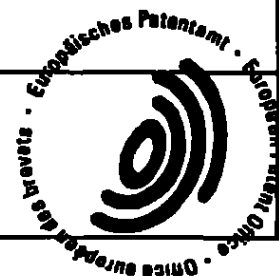
(Rationalisierter Bericht gemäß Beschluß des Präsidenten des EPA veröffentlicht im ABI 11/2001)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1462-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/1PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP03/01935	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/02/2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 26/02/2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D475/04		
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG et al.		

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt <u>2</u> Blätter einschließlich dieses Deckblatts. ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT) Diese Anlagen umfassen insgesamt _____ Blätter.
3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten: I ☒ Grundlage des Berichts II ☐ Priorität III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 07/09/2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 23/12/2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Beauftragter TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828

Formblatt PCT/1PFA/409 (Deckblatt) P20478 (Oct 2002)



270
229

I. Grundlage des Berichts

Grundlage dieses Berichtes sind die Anmeldungsunterlagen in der ursprünglich eingereichten Fassung.

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Die Frage, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend und gewerblich anwendbar anzusehen ist, war nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung für die nicht recherchierten Ansprüche (Artikel 17(2)(a) oder (3) und Regel 66.1(e) PCT; siehe auch internationaler Recherchenbericht).

V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(II) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

Soweit die internationaler vorläufige Prüfung durchgeführt wurde (s. Punkt III oben), ist folgendes anzumerken:

In Anbetracht der im internationalen Recherchenbericht angeführten Unterlagen wird festgestellt, daß die Erfindung, wie sie in mindestens einigen von den Ansprüchen gekennzeichnet ist, die in Artikel 33(1) PCT aufgeführten Kriterien allem Anschein nach nicht erfüllt, d.h. nicht als neu und/oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend anzusehen ist (siehe internationaler Recherchenbericht, insbesondere die mit X und/oder Y angeführten Unterlagen und die entsprechenden Anspruchsnummern).

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2003/001935



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

230

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 1-1462-PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/001935	International filing date (day/month/year) 26 February 2003 (26.02.2003)	Priority date (day/month/year) 26 February 2003 (26.02.2003)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 475/04		
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 07 September 2004 (07.09.2004)	Date of completion of this report 23 December 2004 (23.12.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)

231

I. Basis of the report

The basis of international preliminary examination report is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 68.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Article 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	PCT/EP 03 / 01 93 E
0-2	Internationales Anmeldedatum	(26.02.2003) 26 FEB 2003
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION
0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2003)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentrechts behandelt wird.	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1-1462-PCT
I	Bezeichnung der Erfindung	NEUE DIHYDROPTERIDINONE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG
II-5	Anschrift:	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	06132/77-2879
II-9	Telefaxnr.	06132/77-4377
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HOFFMANN, Matthias
III-1-5	Anschrift:	Sonnenweg 17 D-88441 MITTELBIBERACH Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

232

233

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	GRAUERT, Matthias
III-2-5	Anschrift:	Osterbergstrasse 10 D-88400 BIBERACH Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BRANDL, Trixi
III-3-5	Anschrift:	Königsbergallee 9/1 D-88400 BIBERACH Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BREITFELDER, Steffen
III-4-5	Anschrift:	Weibergasse 21 D-88433 ASSMANNSHARDT Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-5	Anmelder und/oder Erfinder	
III-5-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-5-2	Anmelder für	Nur US
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	EICKMEIER, Christian
III-5-5	Anschrift:	Ayestrasse 10/2 D-88441 MITTELBIERACH Deutschland
III-5-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-5-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-6	Anmelder und/oder Erfinder	
III-6-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-6-2	Anmelder für	Nur US
III-6-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	STEGMAIER, Martin
III-6-5	Anschrift:	Schloeglgasse 12/B5 A-1120 WIEN Österreich
III-6-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-6-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	AT

III-7	Anmelder und/oder Erfinder	
III-7-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-7-2	Anmelder für	Nur US
III-7-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SCHNAPP, Gisela
III-7-5	Anschrift:	Esterbuch 5 D-88400 BIBERACH-RINDENMOOS Deutschland
III-7-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-7-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-8	Anmelder und/oder Erfinder	
III-8-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-8-2	Anmelder für	Nur US
III-8-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BAUM, Anke
III-8-5	Anschrift:	Groisbach 13 A-2534 ALLAND Österreich
III-8-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-8-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	AT
III-9	Anmelder und/oder Erfinder	
III-9-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-9-2	Anmelder für	Nur US
III-9-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	QUANT, Jens, Jürgen
III-9-5	Anschrift:	Hafergasse 32 A-2353 GUNTRAMSDORF Österreich
III-9-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-9-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	AT
III-10	Anmelder und/oder Erfinder	
III-10-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-10-2	Anmelder für	Nur US
III-10-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SOLCA, Flavio
III-10-5	Anschrift:	Gesslgasse 10/6 A-1230 WIEN Österreich
III-10-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	CH
III-10-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	AT
III-11	Anmelder und/oder Erfinder	
III-11-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-11-2	Anmelder für	Nur US
III-11-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	COLBatzKY, Florian
III-11-5	Anschrift:	Beim Wiesental 16 D-88441 STAFFLANGEN Deutschland
III-11-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-11-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	gemeinsamer Vertreter
IV-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG
IV-1-2	Anschrift	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	06132/77-2879
IV-1-4	Telefaxnr.	06132/77-4377
V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW NZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE BG CH LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX ME NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

236

V-5	Erläuterung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 und V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.		
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE	
VI	Prioritätsanspruch	KEINE	
VII-1	Gewählte internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VII	Erläuterungen	Anzahl der Erläuterungen	
VIII-1	Erläuterung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-	
VIII-2	Erläuterung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	-	
VIII-3	Erläuterung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	-	
VIII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	-	
VIII-5	Erläuterung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschädlichkeit	-	
IX	Kontrollierte	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erläuterungsblätter)	6	-
IX-2	Beschreibung	93	-
IX-3	Ansprüche	9	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TKT
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	109	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
IX-19	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der int. Anmeldung	Deutsch	

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 25.02.2003 02:17:07 PM

X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters	
X-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG
X-1-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Kompter
X-1-3	Eigenschaft	ppa.
X-2	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters	
X-2-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG
X-2-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Andersch
X-2-3	Eigenschaft	i.A. 

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	(26.02.03) 26 FEB 2003
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Gelindertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/01935

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D475/04 A61K31/4375 A61K31/4985

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 03 020722 A (STEEGMAIER MARTIN ;QUANT JENS JUERGEN (AT); BOEHRINGER INGELHEIM P) 13 March 2003 (2003-03-13) Ansprüche 1 bis 12 the whole document	1-12
X	WO 01 19825 A (DENNY WILLIAMS ALEXANDER ;REWCASTLE GORDON WILLIAM (NZ); DOBRUSIN) 22 March 2001 (2001-03-22) cited in the application page 8 -page 11 claim 4; table 1 page 79, line 10 -page 84, line 5 -/-	1-12

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

8 July 2003

Date of mailing of the international search report

23/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 2911 Patentweg 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 81 801 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Goss, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/01935

239

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FERRAND & ET AL: "Synthesis and potential antiallergic activity of new pteridinones and related compounds." EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 31, no. 4, 1996, pages 273-280, XP002246920 ISSN: 0223-5234 page 274, right-hand column -page 277, right-hand column	1
X	WO 02 076985 A (BONDINELL WILLIAM E ;LAGO MARIA AMPARO (US); SMITHKLINE BEECHAM CO) 3 October 2002 (2002-10-03) page 7 -page 22	1-12

240

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/01935

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03020722	A	13-03-2003	WO 03020722 A1	13-03-2003
WO 0119825	A	22-03-2001	AU 5629500 A	17-04-2001
			BG 106594 A	29-12-2002
			BR 0013952 A	14-05-2002
			CA 2393896 A1	22-03-2001
			CN 1373763 T	09-10-2002
			CZ 20020846 A3	12-02-2003
			EE 200200140 A	15-04-2003
			HU 0202713 A2	28-12-2002
			JP 2003509425 T	11-03-2003
			NO 20021239 A	13-03-2002
			WO 0119825 A1	22-03-2001
WO 02076985	A	03-10-2002	WO 02076985 A1	03-10-2002

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

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

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents

16. Sep. 2004

SB	gesellen	erledigt
14	2	

Date of mailing (day/month/year) 10 September 2004 (10.09.2004)		
Applicant's or agent's file reference 1-1462-PCT		
International application No. PCT/EP2003/001935	International filing date (day/month/year) 26 February 2003 (26.02.2003)	Priority date (day/month/year)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG et al		

IMPORTANT NOTICE

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

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DZ, EP, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

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

2. The following designated Office(s) have waived the requirement for such a communication at this time:

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

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

3. Inclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 10 September 2004 (10.09.2004) under No. WO 2004/076454

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis
Facsimile No. +41 22 740 14 35	Facsimile No. +41 22 338 89 70

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

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

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG
Binger Strasse 173
55218 Ingelheim
ALLEMAGNEEingang CD Patents
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG

16. Sep. 2004

S3	gesehen	erledigt
14	2	

Date of mailing (day/month/year) 10 September 2004 (10.09.2004)		
Applicant's or agent's file reference 1-1462-PCT		
International application No. PCT/EP2003/001935		
International filing date (day/month/year) 26 February 2003 (26.02.2003)		
Priority date (day/month/year)		
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG et al		

IMPORTANT NOTICE

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

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DZ, EP, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

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

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

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

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

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 10 September 2004 (10.09.2004) under No. WO 2004/076454

4. TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume VA, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

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

The International Bureau of WIP 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis
Facsimile No. +41 22 740 14 35	Facsimile No. +41 22 338 89 70

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 72.2)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG
Binger-Strasse 173
55116 Ingelheim
ALLEMAGNE

Eingang CD Patent

15. Feb. 2005

Date of mailing (day/month/year)

10 February 2005 (10.02.2005)

SB

gesehen

erledigt

Applicant's or agent's file reference
1-1462-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2003/001935

International filing date (day/month/year)

26 February 2003 (26.02.2003)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG

EINGEGANGEN

17. Feb. 2005

Erled.

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

AZ, CA, CH, CN, CO, GH, KG, KP, KR, MK, MZ, RU, TM

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

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

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

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

Authorized officer

Agnes Wittmann-Regis

Facsimile No.+41 22 740 14 35

Facsimile No.+41 22 338 89 70

Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile eintragen.
IPEA/ EP

PCT

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird.

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Bezeichnung der IPEA	Eingangsdatum des ANTRAGS
----------------------	---------------------------

ERFASST

Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1462-PCT	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP03/01935	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26. Februar 2003 (26.02.2003)	(Früherster) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr)	
Bezeichnung der Erfindung Neue Dihydropteridinone, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel			
Feld Nr. II ANMELDER			
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein DE		Telefonnr.: 06132/77-28 79	Registrierungs- des Anmelders beim Amt:
		Telefaxnr.: 06132/77-43 77	
		Fernschreiber.:	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) Matthias HOFFMANN Sonnenweg 17 88441 Mittelbiberach DE			
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) Matthias GRAUERT Osterbergstr. 10 88400 Biberach DE			
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
☒ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.			

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag auf internationale vorläufige Prüfung

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Internationales Aktenzeichen PCT/EP03/01935 Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1462-PCT	Eingangsstempel der IPEA								
Anmelder									
Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren 1. Gebühr für die vorläufige Prüfung 1.530 € P 2. Bearbeitungsgebühr (Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der Bearbeitungsgebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld H einzutragende Betrag 25 % der Bearbeitungsgebühr.) 129 € H 3. Gesamtbetrag der vorgeschriebenen Gebühren Addieren Sie die Beträge in den Feldern P und H und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein 1.659 € INSGESAMT									
Zahlungsart <table style="width: 100%;"> <tr> <td>☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)</td> <td>☐ Barzahlung</td> </tr> <tr> <td>☐ Scheck</td> <td>☐ Gebührenmarken</td> </tr> <tr> <td>☐ Postanweisung</td> <td>☐ Kupons</td> </tr> <tr> <td>☐ Bankwechsel</td> <td>☐ Sonstige (einzeln angeben):</td> </tr> </table>		☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)	☐ Barzahlung	☐ Scheck	☐ Gebührenmarken	☐ Postanweisung	☐ Kupons	☐ Bankwechsel	☐ Sonstige (einzeln angeben):
☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)	☐ Barzahlung								
☐ Scheck	☐ Gebührenmarken								
☐ Postanweisung	☐ Kupons								
☐ Bankwechsel	☐ Sonstige (einzeln angeben):								
ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGS-AUFTRAG (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern) ☒ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen. ☒ (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehenden angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.									
IPEA/ <u>EP</u> Kontonummer: <u>2800.0140</u> Datum: <u>September 02, 2004</u> Name: <u>Boehringer Ingelheim GmbH</u> Unterschrift: <u>Dr. [Signature]</u> 1.A. <u>Dr. Anderech</u>									

246

Fortsetzung von Feld Nr. II ANMELDER

Wird keiner der folgenden Felder benutzt, so solln dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Trixl BRANDL
Königsbergallee 9/1
88400 Biberach
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Steffen BREITFELDER
Weihergasse 21
88433 Aßmannshardt
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Christian EICKMEIER
Ayestrasse 10/2
88441 Mittelbiberach
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Martin STEEGMAIER
Schloeglasse 12/B5
1120 Wien
AT

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

AT



Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsbblatt angegeben.

247

Fortsetzung von Feld Nr. II ANMELDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Gisela SCHNAPP
Esterbuch 5
88400 Biberach-Rindenmoos
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Anke BAUM
Grolsbach 13
A - 2534 Alland
AT

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

AT

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Jens QUANT
Hafergasse 32
2353 Guntramsdorf
AT

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

AT

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Flavio Solca
Gesslgasse 10/6
1230 Wien
AT

Staatsangehörigkeit (Staat):

CH

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

AT

☒ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

248

Fortsetzung von Feld Nr. II ANMELDER
Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)
Florian COLBATZKY
Beim Wiesental 16
88441 Mittelbiberach/Staßlangen
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):
DE
Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Staatsangehörigkeit (Staat):
Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Staatsangehörigkeit (Staat):
Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Staatsangehörigkeit (Staat):
Sitz oder Wohnsitz (Staat):
☐ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

233
249**Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT**

Die folgende Person ist ☐ Anwalt ☒ gemeinsamer Vertreter
 und ☒ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.
☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.
☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & CO. KG
 Binger Straße 173
 55216 Ingelheim am Rhein
 DE

Telefonnr.:

06132/77-28 79

Telefaxnr.:

06132/77-43 77

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG**Erklärung betreffend Änderungen:***

- Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage
 - ☐ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung der Beschreibung ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
 - der Patentansprüche ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19 (ggf. zusammen mit einer Erklärung) ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
 - der Zeichnungen ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34 aufgenommen wird.
- ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.
- ☐ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf der nach Regel 69.1 Absatz d maßgeblichen Frist aufgeschoben wird.
- ☐ Der Anmelder wünscht ausdrücklich, daß die internationale vorläufige Prüfung bereits vor Ablauf der nach Regel 54b1.1 Absatz a maßgeblichen Frist beginnt.

* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: Deutsch ;

- ☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.
☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.
☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.
☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt die Auswahl aller Vertragsstaaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II des PCT gebunden sind.

250

Feld Nr. VI KONTROLLISTE

Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung in der in Feld Nr. IV angegebenen Sprache bei:

- | | | |
|--|---|---------|
| 1. Übersetzung der internationalen Anmeldung | : | Blätter |
| 2. Änderungen nach Artikel 34 | : | Blätter |
| 3. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) der Änderungen nach Artikel 19 | : | Blätter |
| 4. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) einer Erklärung nach Artikel 19 | : | Blätter |
| 5. Begleitschreiben | : | Blätter |
| 6. Sonstige (einzeln auflisten) | : | Blätter |

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

erhalten nicht erhalten

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung | 5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift |
| 2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht | 6. ☐ Sequenzprotokoll in computerisierbarer Form |
| 3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht | 7. ☐ Tabellen in computerisierbarer Form im Zusammenhang mit einem Sequenzprotokoll |
| 4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): | 8. ☐ sonstige (einzeln auflisten): |

Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETERS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & CO. KG

i.V.

i.A.

Dr. Weymann

Dr. Andersch

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:

2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1 Absatz b:

- | | |
|---|--|
| 3. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum; Punkte 4 und 5, unten, finden keine Anwendung.
☐ Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet. | 6. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt NACH Ablauf der nach Regel 54bis.1 Absatz a vorgeschriebenen Frist; Punkte 7 und 8, unten, finden keine Anwendung. |
| 4. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5 INNERHALB von 19 Monaten ab Prioritätsdatum. | 7. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5 INNERHALB der nach Regel 54bis.1 Absatz a vorgeschriebenen Frist. |
| 5. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCULDIGT. | 8. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf der nach Regel 54bis.1 Absatz a vorgeschriebenen Frist, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCULDIGT. |

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Abender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

251

An		BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim ALLEMAGNE		Eingang CD Patents 15. Sep. 2004		MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE (Regeln 59.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften)	
		§§ gesehen erledigt		Absenddatum (Tag/Monat/Jahr)		14-09-2004	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1462-PCT				WICHTIGE MITTEILUNG			
Internationales Aktenzeichen PCT/EP03/01935		Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/02/2003		Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 26/02/2003			
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG et al.							

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nachstehendes Datum als Eingangsdatum des Antrags auf internationale vorläufige Prüfung der internationalen Anmeldung betrachtet:

07/09/2004

2. Dieses Eingangsdatum entspricht:

- ☒ dem tatsächlichen Eingangsdatum des Antrags bei der Behörde (Regel 61.1 b)).
- ☐ dem tatsächlichen Datum, an dem der Antrag für die Behörde entgegengenommen worden ist (Regel 59.3 e)).
- ☐ dem Datum, an dem die Behörde auf die Aufforderung zur Behebung von Mängeln des Antrags (Formblatt PCT/IPEA/404) hin die erforderlichen Berichtigungen erhalten hat.

3. ☐ **ACHTUNG:** Das Eingangsdatum liegt nach dem Ablauf von 19 Monaten ab dem Prioritätsdatum. Folglich führt der Antrag in bezug auf einige Ämter nicht zu einer Verschiebung des Eintritts in die nationale Phase auf 30 (oder in manchen Ämtern mehr) Monate ab dem Prioritätsdatum (Artikel 39 (1)) und die für den Eintritt in die nationale Phase erforderlichen Handlungen sind daher innerhalb von 20 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum vorzunehmen. In bezug auf einige andere Ämter dagegen kann die Frist von 30 (oder mehr) Monaten dennoch Anwendung finden. Siehe Anhang zu Formblatt PCT/IB/301. Genaue Angaben zu den jeweils geltenden Fristen in den einzelnen Ämtern enthält der PCT-Leitfaden für Anmelder, BAND II, Nationale Kapitel sowie die Website der WIPO.

- ☐ (falls zutreffend) Diese Mitteilung gilt als Bestätigung der am _____ per Telefon, Fax oder persönlich erteilten Auskunft.

4. Nur wenn Punkt 3 zutrifft, wurde dem Internationalen Büro ein Exemplar dieser Mitteilung übermittelt.

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen
Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. (+ 49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+ 49-89) 2399-4465

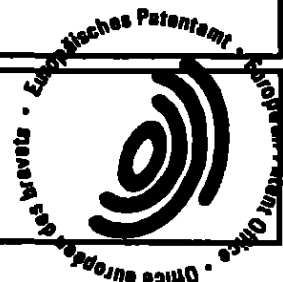
Bevollmächtigter Bediensteter

FERRO VASCONCELOS M

Tel. (+ 49-89) 2399-7905

Formblatt PCT/IPEA/402 (Januar 2004)

(09/09/2004)



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

252

Abender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An		MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS	
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim ALLEMAGNE		Eingang CD Patents 30. Dez. 2004	(Regel 71.1 PCT)
SB M la		gesehen erh. list	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 29/12/2004
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1462-PCT		WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP03/01935	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/02/2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 26/02/2003	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG et al.			

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

4. ERINNERUNG

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

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

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

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

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde	Bevollmächtigter Rechensteter
 Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4463	FERRO VASCONCELOS M Tel. (+49-89) 2399 2828

Formblatt PCT/IPFA.416 (August 2002) P20475





FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royni
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia - República de Colombia

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

Observaciones: arte final

253

254 / 1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 72.308
FECHA : SEPTIEMBRE 19 DE 2005

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 65057284 600000000
Fecha (PMD) : 2005-09-26 17:30:54 Folio: 256
Trámite : 011 PCI-PRIME 379 FMS MCI 411 PRESENCIAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31556011	19/09/2005	33,981,560.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

310 13736 891-071-8

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	MODELO DE UTILIDAD	()	✓
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()	✓
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	✓
- Descripción de la invención.		()	✓
- Dibujos de ser estos pertinentes.		()	✓
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	✓
CÓMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño		()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud		()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado		()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable.

Fecha

256258

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG

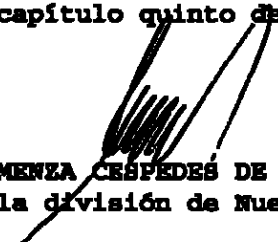
REFERENCIA	Radicación No.	05 97284
	Solicitud internacional	EP2003/001935
	Fecha inicio fase nacional	26/09/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11094

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 25 NOV. 2005
adpal