



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

Now
RGF

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

07-136835

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

NOE 2,4-DIAMINO-PIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE AURORA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/505

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM, ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

55



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136835- -00000-0000

Fecha: 2007-12-27 18:09:47 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 248

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH

sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Stephan Karl ZAHN
Speisinger Strasse 113/10,
1130 Wien,
Austria

3. Andreas MANTOULIDIS
Forsthausgasse 10,
Haus A/1/Tür 16,
1200 Wien,
Alemania

5. Matthias TREU
Josefstaedter Strasse 47-49/2/11,
1080 Wien,
Austria

7. Andreas SCHOOP
Am Schwaigfeld 17,
82061 Neuried,
Alemania

9. Ulrike TONTSCH-GRUNT
Oetkerweg 23,
2500 Baden,
Austria

11. Charlotte REITHER
Ziedlergasse 9/13,
1230 Wien,
Austria

13. Oliver KRAEMER
Kleine Neugasse 3,
1050 Wien,
Austria

2. Guido BOEHMELT
Ebenfeldweg 11,
2531 Gaaden,
Austria

4. Ulrich REISER
Wittegasse 10/14,
1130 Wien,
Austria

6. Ulrich GUERTLER
Bischoffgasse 14,
1120 Wien,
Austria

8. Flavio SOLCA
Gesslgasse 10/6,
1230 Wien,
Austria

10. Ralph BRUECKNER
Gallgasse 68/2,
1130 Wien,
Austria

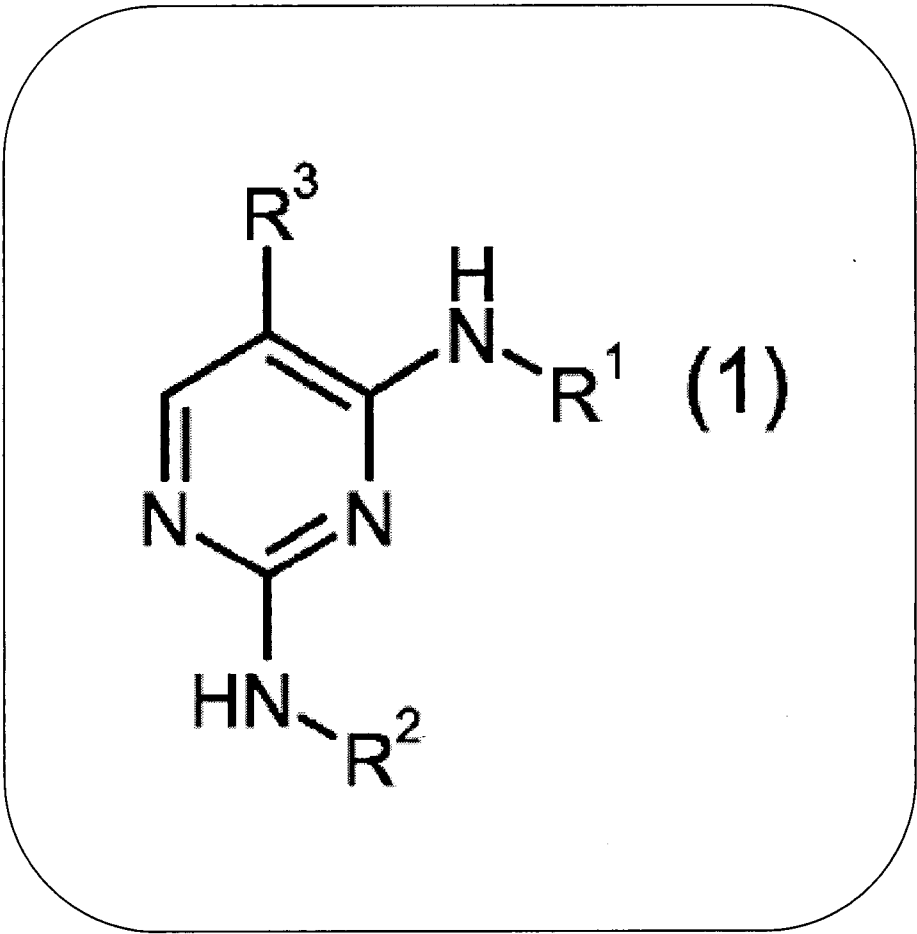
12. Lars HERFURTH
Neugasse 11,
55437 Appenheim,
Alemania

14. Heinz STADTMUELLER
Stachegasse 21/3/29,
1120 Vienna,
Austria

	15. Harald ENGELHARDT Hieronymus von Beck Strasse 27, 2483 Ebreichsdorf, Austria		
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2006/063736</u> Fecha: <u>30 de junio de 2006</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/003596 A1</u> Fecha: <u>11 de enero de 2007</u>		
6	Título (54) <u>2,4-DIAMINO-PIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE AURORA</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 239/048</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>EP</u>	(32) Fecha <u>1 de julio de 2005</u>
			(31) Número de Solicitud <u>05106007.7</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>07-104,474</u> Fecha: <u>26 de diciembre de 2007</u>		
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poderes, si fuere el caso. ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☒ Arte final 12x12 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS		

11

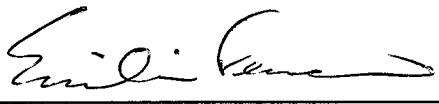
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG

y

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/003596 A1

Descripción:

Páginas 99 en el idioma original

Páginas 115 en español

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Listado de Secuencias

4. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de dirección de los inventores
Lars HERFURTH y Andreas SCHOOP.

5. ☒ Extracto de publicación.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional
-en Mainz.

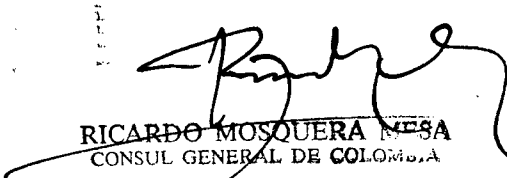
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen
está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

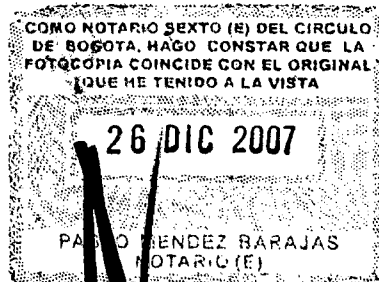
Munich, 18 de Diciembre de 1995

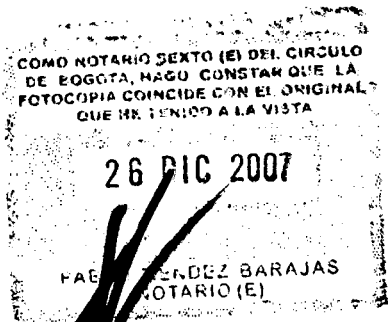

RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación	US \$	6.-
Fondo Rotatorio	US \$	100.-
Tasa consular	US \$ 1 x DM	1,60

= DM 169.60 **PAGADO**





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
BOGOTÁ
CALLE DE LA PAZ 100-100

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
IMPRESO - 4 A 11:44
OFICINA DE LOCALIZACIONES
CALLE DE LA PAZ 100-100

1-604 5133 + Quid

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY 9255 0569

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; 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, 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 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.

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

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, 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, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

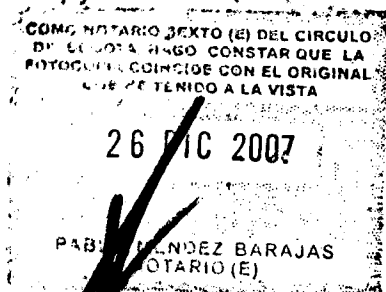
Given and signed this/Dado y firmado hoy
BOEHRINGER INGELHEIM
in/en INTERNATIONAL GMBH
ppa. ppa.
Dr. Dieter Laudien Dr. Gerhard
Signature Fina BLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)
Ingelheim am Rhein, 12.12.1995
COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
26 DIC 2007

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

consular certificate on (1)
company which grants
in actual exercise to
the persons who execute the
to do so. To this effect, please
to prove the above facts (1), (2)

ADO GENE

UR. Nr. 2659 / 95 V

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

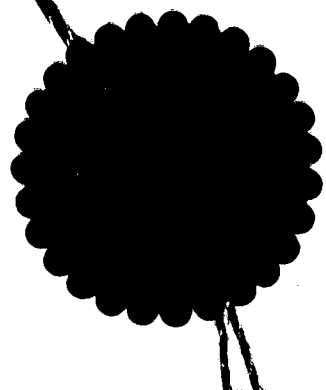
1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

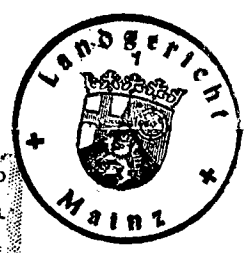
beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün



[Signature]
Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
26 DIC 2007
PABLO GONZALEZ RAMOS
NOTARIO

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~scheins~~ - ~~stempels~~ werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 500,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861
DM
Mainz, den 13. DEZ. 1995
[Signature]
Amtsinspektor



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts
[Signature]
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

8

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

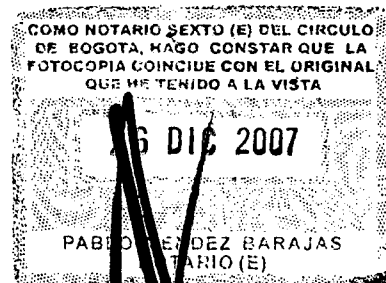
(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
 2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen
- a quienes conozco en persona.



9

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

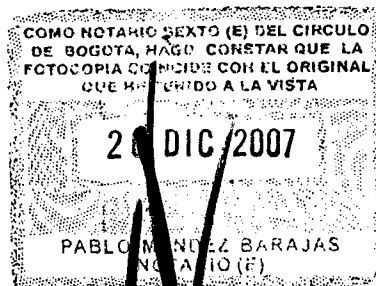
(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco

2



El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor: DM 5.000,-)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

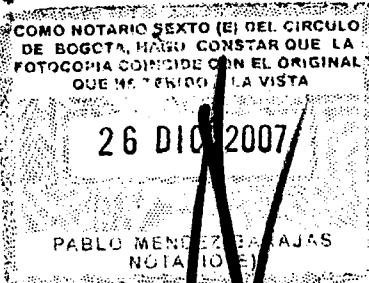
EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 189 del 10 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

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

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HEREDIA
TRADUCTORA E INTERPRETE JURADA

Resolución 0015599 Min. Justicia



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SNTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

C. C. [Signature]
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

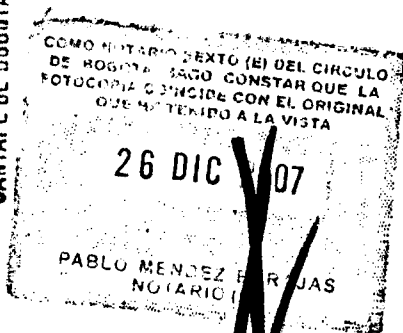
SNTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE REGISTRACIONES
SNTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA
DOCUMENTO
LAS FUNCIONES

TELEFAX: (57) (1) 24-9850
TELEX: 45479 CAVE CO
(23)7407375 CAVE UC

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVELEYES

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

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

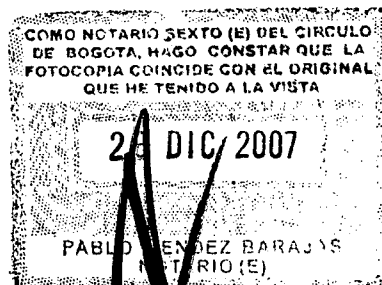
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO

T.P.A. No 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá,,D. C. 11 ENE 1996

Ante M, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA,

Compareció(eron)

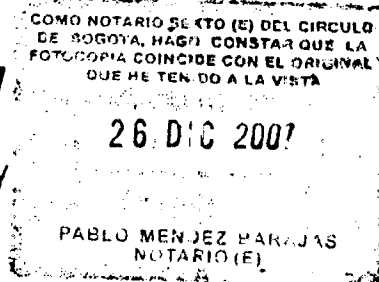
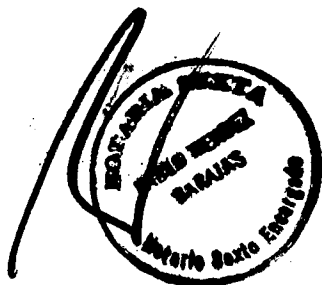
quien(es) exhibió(aron) la(s) c. c.

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.

San Calo

Emilio F...



(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
11. Januar 2007 (11.01.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/003596 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 239/48 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/063736

(22) Internationales Anmeldedatum:

30. Juni 2006 (30.06.2006)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

05106007.7

1. Juli 2005 (01.07.2005) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von DE, US): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZAHN, Stephan, Karl [DE/AT]; Speisinger Strasse 113/10, A-1130 Wien (AT). BOEHMELT, Guido [DE/AT]; Ebenfeldweg 11, A-2531 Gaaden (AT). MANTOULIDIS, Andreas [DE/AT]; Forsthausgasse 10, Haus A1/Tür 16, A-1200 Wien (DE). REISER, Ulrich [DE/AT]; Wittegassee 10/14, A-1130 Wien (AT). TREU, Matthias [AT/AT]; Josefstaedter Strasse 47-49/2/11, A-1080 Wien (AT). GUERTLER, Ulrich [DE/AT]; Bischoffgasse 14, A-1120 Wien (AT). SCHOOP, Andreas [DE/AT]; Beckmanngasse 38/14, A-1150 Wien (AT). SOLCA, Flavio [CH/AT]; Gesslgasse 10/6, A-1230 Wien (AT). TONTSCH-GRUNT, Ulrike [AT/AT]; Oetkerweg 23, A-2500 Baden (AT). BRUECKNER, Ralph [DE/AT]; Gallgasse 68/2, A-1130 Wien (AT). REITHER, Charlotte [AT/AT]; Ziedlergasse

9/13, A-1230 Wien (AT). HERFURTH, Lars [DE/AT]; Hofwiesengasse 37/7, A-1130 Wien (AT). KRAEMER, Oliver [DE/AT]; Kleine Neugasse 3, A-1050 Wien (AT). STADTMUELLER, Heinz [DE/AT]; Stachegasse 21/3/29, A-1120 Vienna (AT). ENGELHARDT, Harald [DE/AT]; Hieronymus von Beck Strasse 27, A-2483 Ebreichsdorf (AT).

(74) Anwalt: HAMMANN, Heinz; CD-Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

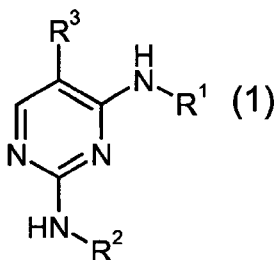
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— mit dem Sequenzprotokollteil der Beschreibung in elektronischer Form getrennt veröffentlicht; auf Antrag vom Internationalen Büro erhältlich

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

(54) Title: 2,4-DIAMINO-PYRIMIDINES USED AS AURORA INHIBITORS

(54) Bezeichnung: 2,4-DIAMINO-PYRIMIDINE ALS AURORA INHIBITOREN



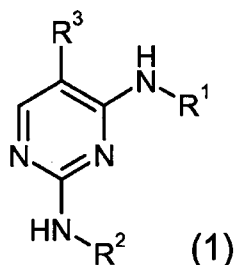
(57) Abstract: The invention relates to compounds of general formula (I), in which R¹ to R³ are defined as cited in claim 1. Said compounds are suitable for treating diseases that are characterised by excessive or abnormal cell proliferation. The invention also relates to the use of said compounds for producing a medicament with the aforementioned characteristics.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung umfasst Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R¹ bis R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, welche zur Behandlung von Krankheiten, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind, geeignet sind, sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels mit den vorstehend genannten Eigenschaften.

WO 2007/003596 A1

2,4-Diamino-Pyrimidine als Aurora Inhibitoren

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 2,4-Diamino-Pyrimidine der allgemeinen Formel (1)



wobei die Reste R¹ bis R³ die in den Ansprüchen und der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, deren Isomere, Verfahren zur Herstellung dieser Pyrimidine sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

10 Hintergrund der Erfindung

Tumorzellen entziehen sich teilweise oder völlig der Regulation und Kontrolle durch den Organismus und zeichnen sich durch ein unkontrolliertes Wachstum aus. Dies beruht einerseits auf dem Verlust von Kontroll-Proteinen, wie z.B. Rb, p16, p21 und p53 als auch auf der Aktivierung von so genannten Beschleunigern des Zellzykluses, den cyclin-abhängigen Kinasen (CDK's).

Studien in Modellorganismen wie *Schizosaccharomyces pombe*, *Drosophila melanogaster* oder *Xenopus* sowie Untersuchungen in menschlichen Zellen haben gezeigt, dass der Übergang von der G2 Phase zur Mitose durch die CDK1/Cyclin B Kinase reguliert wird (Nurse, 1990). Diese Kinase, die auch als „mitosis promoting factor“ (MPF) bezeichnet wird, phosphoryliert und reguliert 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 Zentrosomen Separation, dem Aufbau des mitotischen Spindelapparates, der Chromosomen Kondensation und Abbau des Golgi Apparates spielen (Nigg, 2001). Die Behandlung von humanen Tumorzellen mit

Inhibitoren gegen CDK1/Cyclin B, wie z.B. Butyrolacton, führt zu einem Arrest in der G2/M Phase und anschließender Apoptose (Nishio et al., 1996).

Neben den Cyclin-abhängigen Kinasen spielen des weiteren die so genannten Polo-like Serin/Threonin-Kinasen (PLK-1, PLK-2, PLK-3 und PLK-4) eine wichtige Rolle bei der
5 Regulation des eukaryontischen Zellzykluses. Besonders für PLK-1 wurde eine zentrale Rolle in der Regulation der Mitosephase gezeigt. PLK-1 ist für die Reifung der Zentrosomen, für die Aktivierung der Phosphatase Cdc25C, sowie für die Aktivierung des Anaphase Promoting Complex verantwortlich (Glover et al., 1998; Qian et al., 2001). Die
10 Injektion von PLK-1 Antikörpern führt zu einem G2 Arrest in nicht transformierten Zellen, während Tumorzellen in der Mitosephase arretieren (Lane und Nigg, 1996).

Des Weiteren kann ein Arrest in der G2/M Phase auch durch Inhibition von bestimmten Motorproteinen, den so genannten Kinesinen wie z.B. Eg5 (Mayer et al., 1999), oder durch Mikrotubuli stabilisierende oder destabilisierende Agenzien (z.B. Colchicin, Taxol,
15 Etoposid, Vinblastin, Vincristin) ausgelöst werden (Schiff und Horwitz, 1980).

Die Ser/Thr Kinasen der Aurora Familie regulieren verschiedene Prozesse der Zellteilung. Hierzu gehören Chromosomen-Kondensation, Spindeldynamik, Kinetochor-Mikrotubulus Wechselwirkungen, Chromosomen-Orientierung, Einrichten der Metaphaseplatte und
20 Zytokinese (Meraldi et al., 2004; Carmena und Earnshaw, 2003; Andrews et al., 2003). Drei Familienmitglieder sind in Säugern beschrieben – Aurora A, B und C. Aurora Kinasen des A- und B-Typs existieren auch in *Caenorhabditis elegans* und *Drosophila melanogaster*, wohingegen Hefen lediglich ein einziges Aurora-Gen enthalten, das unter dem Namen IPL1 (in *S.cerevisiae*), bzw. ARK1 (in *S.pombe*) bekannt ist. Allen Aurora
25 Proteinen ist eine ähnliche Gesamtstruktur gemeinsam, die einen variablen N-Terminus, eine gut konservierte mittlere Kinasedomäne und einen kurzen C-terminalen Teil umfasst. Trotz ihrer Sequenzähnlichkeit zeigen die Kinasen der Aurora Familie unterschiedliche subzelluläre Lokalisation, die mit spezialisierten Funktionen verbunden ist.

30 So ist Aurora A in der Interphase an Zentrosomen zu finden und während der Mitose sowohl an Zentrosomen als auch an Spindelmikrotubuli in der Nähe der Pole.

Entsprechend - und durch RNA Interferenz-Experimente bestätigt- ist Aurora A essentiell für den Eintritt in die Mitose, da Zentrosom-Reifung und -Trennung bei Verlust von Aurora A nicht mehr erfolgen können. Es gibt verschiedene Aktivatoren für Aurora A, wie z.B. TPX2, Ajuba oder Proteinphosphataseinhibitor-2. TPX2 scheint verantwortlich für die
5 korrekte zeitliche und räumliche Aktivierung von Aurora A an polnahen Spindelmikrotubuli zu sein (Hirota et al., 2003; Bayliss et al., 2003; Eysers und Maller, 2004; Kufer et al., 2002; Satinover et al., 2004).

Aurora B assoziiert in der frühen Prophase mit kondensierenden Chromosomen, lokalisiert
10 in der Metaphase an Zentromeren, re-lokalisiert danach in der mittleren Zone der Zentralspindel und konzentriert sich zum Zeitpunkt der Zytokinese schließlich am sogenannten Flemming- oder Mittelkörper, einem eng begrenzten Bereich zwischen den entstehenden Tochterzellen. Diese charakteristischen räumlichen Änderungen während des Ablaufs der Mitose rechtfertigen Aurora B als sogenanntes „chromosomal passenger“
15 Protein zu bezeichnen. Es sind zumindest drei weitere „chromosomal passenger“ Proteine bekannt, die mit Aurora B einen Komplex bilden. Diese sind INCENP (inner centromere protein), Survivin und Borealin (Andrews et al., 2003; Carmena and Earnshaw, 2003; Meraldi et al., 2004). Ein wichtiger Kontaktpunkt zwischen Aurora B und diesem Komplexes wird durch den C-Terminus von INCENP, die sogenannte „IN-box“,
20 vermittelt. Die „IN-box“ ist die am stärksten konservierte Region von INCENP. Sie bindet und aktiviert Aurora B und wird von dieser Kinase phosphoryliert (Adams et al., 2000; Bishop und Schumacher, 2002; Kaitna et al., 2000; Bolton et al., 2002; Honda et al., 2003).

Aurora C ist innerhalb der Aurora-Familie das am wenigsten charakterisierte Mitglied.
25 Aurora C bindet ebenfalls an INCENP und verhält sich als „chromosomal passenger“ Protein, wobei jedoch maximale Expressionsspiegel nach denen von Aurora B gemessen werden. Aurora C kann vermutlich einige Funktionen von Aurora B übernehmen, da z.B. der mehrkernige Phänotyp Aurora B-depletierter Zellen durch Expression von Aurora C normalisiert werden kann (Sasai et al., 2004; Li et al., 2004).

30

- Aurora B phosphoryliert Histon H3 an Ser10 und Ser28. Obwohl diese Phosphorylierung mit dem Zeitpunkt der Chromosomenkondensation zusammenfällt, ist die Auswirkung dieses Ereignisses erst in einer späteren Zellzyklusphase relevant. Hierfür spricht, das Histone H3 mit Ser10-Phosphorylierung und gleichzeitiger Lys9- Dreifachmethylierung an zentromernahem Heterochromatin in mitotischen Chromosomen angereichert ist. Derartig modifiziertes Histon H3 verhindert die Bindung von heterochromatin protein 1 (HP1) und erlaubt den Zugriff des „chromosomal passenger“ Protein Komplexes an zentromere Kinetochorregionen (Hirota T. et al. Manuscript in Preparation).
- 10 Eine Funktion von Aurora B, die durch Inhibition von Aurora B evident wird, liegt im Zusammenführen verschiedener Proteine am Kinetochor während der Metaphase (Ditchfield et al., 2003; Hauf et al., 2003; Murata-Hori und Wang, 2002; Vigneron et al., 2004). Aurora B spielt hierbei eine zentrale Rolle in einem Signalweg, der syntelische (fehlerhafte, da nur von einem Spindelpol ausgehende) Kinetochor-Anknüpfungen von
- 15 Mikrotubuli aufspürt und korrigiert (Andrews et al., 2003; Carmena und Earnshaw, 2003; Meraldi et al., 2004). Wird dieser Anknüpfungszustand nicht korrigiert, kommt es zu Fehlern in der Chromosomensegregation. Die Aurora B-vermittelte Phosphorylierung der Mikrotubulus-Depolymerase MCAK wird mit diesem Korrekturmechanismus in Verbindung gebracht (Gorbsky, 2004).
- 20 Aurora B phosphoryliert auch Proteine, die für die Ausbildung der Teilungsfurche und Zytokinese wichtig sind, wie z.B. MgcRacGAP, die leichte regulatorische Kette von Myosin II, vimentin, desmin, GFAP (glial fibrillary acidic protein), sowie die Kinesine MKLP1 und MKLP2, von denen MKLP2 vermutlich dafür verantwortlich ist, den Transfer
- 25 des „chromosomal passenger“ Protein Komplexes von den Kinetochoren zum Mittelkörper zu vollziehen (Gruneberg et al., 2004).
- Aufgrund der verschiedenen Aufgaben von Aurora B im Zellzyklus, war die Erkenntnis überraschend, dass Inhibition von Aurora B in Tumorzellen nicht einen mitotischen Arrest, sondern ein Fortführen des Zellzyklus ohne Zytokinese bewirkt (Hauf et al., 2003). Wegen
- 30 der Anhäufung von syntelischen Mikrotubulus-Kinetochor Anknüpfungen und folglich

17

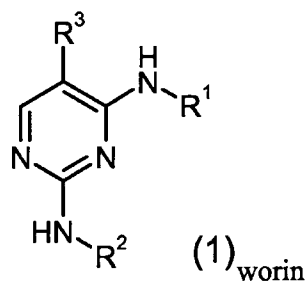
Chromosomen-Fehlsegregationen kommt es zu massiver Polyploidie, die letztlich in Apoptose mündet. Auch gleichzeitige Inhibition von Aurora A kann diesen Phänotyp nicht beeinflussen (Keen und Taylor, 2004).

- 5 Anfänglich gab es vornehmlich Hinweise für die onkogene Aktivität von Aurora A (z.B. Transformation von Mausfibroblasten nach Überexpression), wohingegen für Aurora B derartige Hinweise nur indirekt vorlagen (Zhou et al., 1998; Bischoff et al., 1998; Katayama et al., 1999). Dies hat sich mit dem Befund geändert, dass Überexpression von Aurora B in embryonalen Hamsterzellen und deren Verwendung in Xenograft-
- 10 Experimenten direkt die Tumor-Inzidenz, -Größe und Invasivität erhöht. Entsprechende Tumore zeigten Chromosomeninstabilität und erhöhte Histon H3 Ser10-Phosphorylierung (Ota et al., 2002). Diese Ergebnisse untermauern die Wichtigkeit von Aurora B während der Tumorgenese.
- 15 Pyrimidine sind allgemein als Inhibitoren von Kinasen bekannt. So werden zum Beispiel substituierte Pyrimidine mit einem nicht-aromatischen Rest in 4-Position als aktive Komponenten mit Antikrebswirkung in den Internationalen Patentanmeldung WO 02/096888 und WO 03/032997 beschrieben.
- 20 Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Wirkstoffe aufzuzeigen, welche zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Krankheiten, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind, eingesetzt werden können.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

- 25 Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (1), worin die Reste R^1 , R^2 und R^3 die nachstehend genannten Bedeutungen haben, als Inhibitoren spezifischer Zellzykluskinasen wirken. Somit können die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise zur Behandlung von Erkrankungen, die mit der Aktivität spezifischer Zellzykluskinasen in Zusammenhang stehen und durch exzessive oder
- 30 anomale Zellproliferation charakterisiert sind, verwendet werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (1)



- R^1 ein Rest, substituiert mit R^5 und gegebenenfalls mit einem oder mehreren R^4 , ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{3-10} Cycloalkyl und 3-8 gliedriges Heterocycloalkyl;
- R^2 ein Rest, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren R^4 , ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} Alkyl, C_{3-10} Cycloalkyl, 3-8 gliedriges Heterocycloalkyl, C_{6-15} Aryl und 5-12 gliedriges Heteroaryl;
- R^3 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, -CN, -NO₂, C_{1-4} Alkyl, C_{1-4} Haloalkyl, C_{3-10} Cycloalkyl, C_{4-16} Cycloalkylalkyl und C_{7-16} Arylalkyl;
- R^4 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus R^a , R^b und R^a substituiert mit einem oder mehreren, gleich oder verschiedenen R^c und/oder R^b ;
- R^5 ein geeigneter Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -C(O) R^c , -C(O)NR^c R^c , -S(O)₂ R^c , -N(R^f)S(O)₂ R^c , -N(R^f)C(O) R^c , -N(R^f)C(O)OR^c, und -N(R^f)C(O)NR^c R^c ;
- jedes R^a ist unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} Alkyl, C_{3-10} Cycloalkyl, C_{4-16} Cycloalkylalkyl, C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl, 2-6 gliedriges Heteroalkyl, 3-8 gliedriges Heterocycloalkyl, 4-14 gliedriges Heterocycloalkylalkyl, 5-12 gliedriges Heteroaryl und 6-18 gliedriges Heteroarylalkyl;
- jedes R^b ist eine geeigneter Rest und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus =O, -OR^c, C_{1-3} Haloalkyloxy, -OCF₃, =S, -SR^c, =NR^c, =NOR^c,

- NR^cR^c, Halogen, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO₂, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)₂OR^c, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)₂OR^c, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^c, -CN(R^f)NR^cR^c, -CN(OH)R^c, -CN(OH)NR^cR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)OR^c, -OC(O)NR^cR^c, -OCN(R^f)NR^cR^c, -N(R^f)C(O)R^c, -N(R^f)C(S)R^c, -N(R^f)S(O)₂R^c, -N(R^f)C(O)OR^c, -N(R^f)C(O)NR^cR^c, -[N(R^f)C(O)]₂R^c, -N[C(O)]₂R^c, -N[C(O)]₂OR^c, -[N(R^f)C(O)]₂OR^c und -N(R^f)CN(R^f)NR^cR^c;

- jedes R^c ist unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleich oder verschiedenen R^d und/oder R^e substituierter Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₆Alkyl, C₃₋₁₀Cycloalkyl, C₄₋₁₁Cycloalkylalkyl, C₆₋₁₀Aryl, C₇₋₁₆Arylalkyl, 2-6 gliedriges Heteroalkyl, 3-8 gliedriges Heterocycloalkyl, 4-14 gliedriges Heterocycloalkylalkyl, 5-12 gliedriges Heteroaryl und 6-18 gliedriges Heteroarylalkyl,

- jedes R^d ist unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleich oder verschiedenen R^c und/oder R^f substituierter Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₆Alkyl, C₃₋₈Cycloalkyl, C₄₋₁₁Cycloalkylalkyl, C₆₋₁₀Aryl, C₇₋₁₆Arylalkyl, 2-6 gliedriges Heteroalkyl, 3-8 gliedriges Heterocycloalkyl, 4-14 gliedriges Heterocycloalkylalkyl, 5-12 gliedriges Heteroaryl und 6-18 gliedriges Heteroarylalkyl;

- jedes R^e ist eine geeigneter Rest und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus =O, -OR^f, C₁₋₃Haloalkoxy, -OCF₃, =S, -SR^f, =NR^f, =NOR^f, -NR^fR^f, Halogen, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO₂, -S(O)R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)₂OR^f, -S(O)NR^fR^f, -S(O)₂NR^fR^f, -OS(O)R^f, -OS(O)₂R^f, -OS(O)₂OR^f, -OS(O)₂NR^fR^f, -C(O)R^f, -C(O)OR^f, -C(O)NR^fR^f, -CN(R^g)NR^fR^f, -CN(OH)R^f, -C(NOH)NR^fR^f, -OC(O)R^f, -OC(O)OR^f, -OC(O)NR^fR^f, -OCN(R^g)NR^fR^f, -N(R^g)C(O)R^f, -N(R^g)C(S)R^f, -N(R^g)S(O)₂R^f, -N(R^d)C(O)OR^f, -N(R^g)C(O)NR^fR^f, und -N(R^g)CN(R^f)NR^fR^f;

- jedes R^f ist unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleich oder verschiedenen R^g substituierter Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus , C₁₋₆Alkyl, C₃₋₈Cycloalkyl, C₄₋₁₁Cycloalkylalkyl, C₆₋₁₀Aryl, C₇₋₁₆Arylalkyl,

20

2-6 gliedriges Heteroalkyl, 3-8 gliedriges Heterocycloalkyl, 4-14 gliedriges Heterocycloalkylalkyl, 5-12 gliedriges Heteroaryl und 6-18 gliedriges Heteroarylalkyl;

jedes R^8 ist unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-6} Alkyl, C_{3-8} Cycloalkyl,

- 5 C_{4-11} Cycloalkylalkyl, C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl, 2-6 gliedriges Heteroalkyl, 3-8 gliedriges Heterocycloalkyl, 4-14 gliedriges Heterocycloalkyl, 5-12 gliedriges Heteroaryl und 6-18 gliedriges Heteroarylalkyl bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

10

Ein Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (1), wobei R^3 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen und C_{1-4} Haloalkyl bedeutet.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (1), wobei

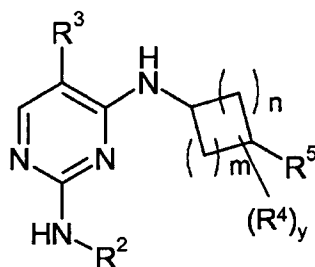
- 15 R^3 - CF_3 bedeutet.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (1), wobei R^2 C_{6-10} Aryl oder 5-12 gliedriges Heteroaryl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren R^4 , bedeutet.

20

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (1), wobei R^2 Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren R^4 , bedeutet.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (1A),



(1A)

25

21

wobei

n gleich 0 oder 1, und

m gleich 1 – 5, und

y gleich 0 bis 6, bedeutet und die übrigen Reste wie vorstehend definiert sind.

5

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (1A), wobei R^3 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen und C_{1-4} Haloalkyl bedeutet.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (1A), wobei
10 R^3 CF_3 bedeutet.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (1A), wobei R^2 C_{6-10} Aryl oder 5-12 gliedriges Heteroaryl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren R^4 , bedeutet.

15

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (1A), wobei R^2 Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren R^4 , bedeutet.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen, oder deren pharmazeutisch
20 wirksamen Salze, der allgemeinen Formel (1) oder (1A), zur Verwendung als Arzneimittel.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen, oder deren pharmazeutisch wirksamen Salze, der allgemeinen Formel (1) oder (1A), zur Herstellung eines Arzneimittels mit antiproliferativer Wirkung.

25

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (1) oder (1A) oder deren physiologisch verträglichen Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

30

22

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) oder (1A) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Krebs, Infektionen, Entzündungs- oder Autoimmunerkrankungen.

- 5 Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind pharmazeutische Präparation umfassend eine Verbindung der allgemeinen Formel (1) oder (1A) und mindestens eine weitere zytostatische oder zytotoxische, von Formel (1) verschiedene Wirksubstanz, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch
10 unbedenklichen Säureadditionssalze.

Definitionen

Wie hierin verwendet treffen folgenden Definitionen zu, falls nicht anders beschrieben.

- 15 Unter Alkyl-Substituenten sind jeweils gesättigte, ungesättigte, unverzweigte oder verzweigte aliphatische Kohlenwasserstoffreste (Alkylrest) zu verstehen und umfasst sowohl gesättigte Alkylreste als auch ungesättigte Alkenyl- und Alkynylreste. Alkenyl-Substituenten sind jeweils unverzweigt oder verzweigte, ungesättigte Alkylreste, die mindestens eine Doppelbindung aufweisen. Unter Alkynyl-Substituenten sind jeweils
20 unverzweigt oder verzweigte, ungesättigte Alkylreste, die mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, zu verstehen.

- Heteroalkyl repräsentiert unverzweigt oder verzweigte aliphatische Kohlenwasserstoffketten, die 1 bis 3 Heteroatome enthalten, wobei jedes der verfügbaren
25 Kohlenstoff- und Heteroatome in der Heteroalkylkette gegebenenfalls jeweils unabhängig voneinander substituiert sein kann und die Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus O, N, P, PO, PO₂, S, SO und SO₂ (z. B. Dimethylaminomethyl, Dimethylaminoethyl, Dimethylaminopropyl, Diethylaminomethyl, Diethylaminoethyl, Diethylaminopropyl, 2-Disopropylaminoethyl, Bis-2-
30 methoxyethylamino, [2-(Dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-methyl, 3-[2-

23

(Dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-propyl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methoxymethyl, 2-Methoxyethyl).

Halogenalkyl bezieht sich auf Alkylreste, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome
5 durch Halogenatome ersetzt sind. Halogenalkyl umfasst sowohl gesättigte Alkylreste als auch ungesättigte Alkenyl- und Alkynylreste, wie beispielsweise -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CHFCH₃, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CHFCH₃, -CF₂CF₂CF₃, -CF₂CH₂CH₃, -CF=CF₂, -CCl=CH₂, -CBr=CH₂, -CJ=CH₂, -C≡C-CF₃, -CHFCH₂CH₃ und -CHFCH₂CF₃.

Halogen bezieht sich auf Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder Jodatome.

10

Unter Cycloalkyl ist ein mono- oder polyzyklischer Ring zu verstehen, wobei das Ringsystem ein gesättigter Ring aber auch ein ungesättigter, nichtaromatischer Ring beziehungsweise eine Spiroverbindung sein kann, welcher gegebenenfalls auch Doppelbindungen enthalten kann, wie zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclopropenyl,
15 Cyclobutyl, Cyclobutenyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptanyl, Cycloheptenyl, Norbornyl, Norbornenyl, Indanyl, Adamantyl Spiroheptanyl und Spiro[4.2]heptanyl.

Cycloalkylalkyl umfasst eine nicht-zyklische Alkylgruppe, in der ein an einem
20 Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine Cycloalkylgruppe ersetzt ist.

Aryl bezieht sich auf monozyklische oder bipyklische Ringe mit 6 – 12 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Phenyl und Naphthyl.

Arylalkyl umfasst eine nicht-zyklische Alkylgruppe, in der ein an einem Kohlenstoffatom
25 gebundenes Wasserstoffatom durch eine Arylgruppe ersetzt ist.

Unter Heteroaryl sind mono- oder polyzyklische Ringe zu verstehen, welche anstelle eines oder mehrere Kohlenstoffatome ein oder mehrere, gleich oder verschiedene Heteroatome enthalten, wie z.B. Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatome. Beispielsweise genannt
30 seien Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl,

24

- Pyridazinyl, Pyrazinyl und Triazinyl. Beispiele für bityklische Heteroarylreste sind Indolyl, Isoindolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Isoquinolinyl, Quinolinyl, Quinoxalinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Quinazolinyl und Benzotriazinyl, Indolizinylnyl,
- 5 Oxazolopyridinyl, Imidazopyridinyl, Naphthyridinyl, Indolinyl, Isochromanyl, Chromanyl, Tetrahydroisochinolinyl, Isoindolinyl, Isobenzotetrahydrofuranlyl, Isobenzotetrahydrothienyl, Isobenzothienyl, Benzoxazolyl, Pyridopyridinyl, Benzotetrahydrofuranlyl, Benzotetrahydrothienyl, Purinyl, Benzodioxolyl, Triazinyl, Phenoxazinyl, Phenothiazinyl, Pteridinyl, Benzothiazolyl, Imidazopyridinyl,
- 10 Imidazothiazolyl, Dihydrobenzisoxazinyl, Benzisoxazinyl, Benzoxazinyl, Dihydrobenzisothiazinyl, Benzopyranlyl, Benzothiopyranlyl, Coumarinyl, Isocoumarinyl, Chromonyl, Chromanonyl, Pyridinyl-*N*-oxid Tetrahydroquinolinyl, Dihydroquinolinyl, Dihydroquinolinonyl, Dihydroisoquinolinonyl, Dihydrocoumarinyl, Dihydroisocoumarinyl, Isoindolinonyl, Benzodioxanyl, Benzoxazolinonyl, Pyrrolyl-*N*-
- 15 oxid, Pyrimidinyl-*N*-oxid, Pyridazinyl-*N*-oxid, Pyrazinyl-*N*-oxid, Quinolinyl-*N*-oxid, Indolyl-*N*-oxid, Indolinyl-*N*-oxid, Isoquinolyl-*N*-oxid, Quinazolinyl-*N*-oxid, Quinoxalinyl-*N*-oxid, Phthalazinyl-*N*-oxid, Imidazolyl-*N*-oxid, Isoxazolyl-*N*-oxid, Oxazolyl-*N*-oxid, Thiazolyl-*N*-oxid, Indolizinylnyl-*N*-oxid, Indazolyl-*N*-oxid, Benzothiazolyl-*N*-oxid, Benzimidazolyl-*N*-oxid, Pyrrolyl-*N*-oxid, Oxadiazolyl-*N*-oxid, Thiadiazolyl-*N*-oxid,
- 20 Triazolyl-*N*-oxid, Tetrazolyl-*N*-oxid, Benzothiopyranlyl-*S*-oxid und Benzothiopyranlyl-*S,S*-dioxid.

- Heteroarylalkyl umfasst eine nichtzyklische Alkylgruppe, in der ein an einem Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine Heteroarylgruppe ersetzt ist.
- 25

- Heterocycloalkyl bezieht sich auf 3 – 12 Kohlenstoffatome umfassende gesättigte oder ungesättigte, nicht aromatische mono-, polyzyklische oder überbrückte polyzyklische Ringe oder Spiroverbindungen, welche anstelle eines oder mehrere Kohlenstoffatome Heteroatome, wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, tragen. Beispiele für solche
- 30 Heterocyclylreste sind Tetrahydrofuranlyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Indolinyl, Isoindolinyl,

28

- Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Homomorpholinyl, Homopiperidinyl, Homopiperazinyl, Homothiomorpholinyl, Thiomorpholinyl-*S*-oxid, Thiomorpholinyl-*S,S*-dioxid, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothienyl, Homothiomorpholinyl-*S,S*-Dioxid, Oxazolidinonyl, Dihydropyrazolyl, Dihydropyrrolyl, Dihydropyrazinyl, Dihydropyridinyl,
- 5 Dihydropyrimidinyl, Dihydrofuryl, Dihydropyranyl, Tetrahydrothienyl-*S*-oxid, Tetrahydrothienyl-*S,S*-dioxid, Homothiomorpholinyl-*S*-oxid, 2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan, 3,8-Diaza-bicyclo[3.2.1]octan, 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]heptan, 3,8-Diaza-bicyclo[3.2.1]octan, 3,9-Diaza-bicyclo[4.2.1]nonan und 2,6-Diaza-bicyclo[3.2.2]nonan.

10

Heterocycloalkylalkyl bezieht sich auf eine nicht-zyklische Alkylgruppe, in der ein an einem Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine Heterocycloalkylgruppe ersetzt ist.

15 Abkürzungsliste

Äq.,eq	Äquivalent(e)	IR	Infrarotspektroskopie
Ac	Acetyl	Kat., kat	Katalysator, katalytisch
Boc	<i>t</i> -Butyloxycarbonyl	konz.	konzentriert
Bu	Butyl	Kp., Sdp.	Koch- oder Siedepunkt
BuLi	n-Butyllithium	LC	liquid chromatography
c	Konzentration	Hünig-Base	<i>N</i> -Ethyl-diisopropylamin
cHex	Cyclohexan	i	iso
CDI	Carbonyldiimidazol	mCPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
CSI	Chlorsulfonylisocyanat	min	Minuten
DC, TLC	Dünnschichtchromatographie	Me	methyl
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	MS	Massenspektrometrie

28

DCM	Dichlormethan	NMP	N-Methylpyrrolidone
DIPEA	Ethyl-diisopropylamin (Hünig Base)	NMR	nuclear magnetic resonance
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	Ph	phenyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	Pr	propyl
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid	rac	racemisch
DMSO	Dimethylsulfoxid	R _f (Rf)	Retentionsfaktor
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)	RP	Reversed Phase
ESI	electron spray ionization	RT	Raumtemperatur oder Retentionszeit (HPLC)
Et	Ethyl	<i>t</i>	tertiär
h	Stunde	THF	Tetrahydrofuran
Hex	hexyl	TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl-uronium tetrafluorborat
HPLC	high performance liquid chromatography	UV	Ultraviolett
LDA	Lithiumdiisopropylamid		

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang einzuschränken.

5 Allgemeines

Alle Reaktionen werden – sofern nicht anders beschrieben - in kommerziell erhältlichen Apparaturen nach im chemischen Laboratorien gängigen Verfahren durchgeführt.

Die benutzten Lösungsmittel werden in *pro analysi* Qualität gekauft und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Alle Reagenzien werden ebenfalls direkt ohne weitere Reinigung in

10 der Synthese verwendet.

25

Luft- und/oder feuchtigkeitsempfindliche Ausgangsstoffe werden unter Argon aufbewahrt und entsprechende Reaktionen und Manipulationen mit letzteren unter Schutzgas durchgeführt (Stickstoff oder Argon).

5 **Chromatographie**

Für die präparative Mitteldruck-Chromatographie (MPLC, Normalphase) wird Kieselgel der Firma Millipore (Bezeichnung: Granula Silica Si-60A 35-70 μm) oder C-18 RP-Kieselgel (RP-Phase) der Firma Macherey Nagel (Bezeichnung: Polygoprep 100-50 C18) eingesetzt.

- 10 Die Dünnschichtchromatographie erfolgte auf DC-Fertigplatten Kieselgel 60 auf Glas (mit Fluoreszenzindikator F-254) der Fa. Merck.

Für die präparative Hochdruck-Chromatographie (HPLC) werden Säulen der Firma Waters (Bezeichnung: XTerra Prep. MS C18, 5 μm , 30*100 mm bzw. XTerra Prep. MS C18, 5 μm , 50*100 mm OBD oder Symmetrie C18, 5 μm , 19*100mm), die analytische HPLC

- 15 (Reaktionskontrolle) wird mit Säulen der Firma Agilent (Bezeichnung: Zorbax SB-C8, 5 μm , 21,2*50mm) durchgeführt.

Für die chirale Hochdruckchromatographie (HPLC) werden Säulen der Firma Daicel Chemical Industries, LTD. (Bezeichnung: Chiralpak AD-H oder Chiralpak AS oder Chiracel OD-RH oder Chiracel OD-H oder Chiracel OJ-H in diversen Größen und 5 μm

- 20 Material) verwendet.

Kernresonanz Spektroskopie (NMR)

Die Kernresonanz-Spektren werden in deuteriertem Dimethylsulfoxid- d_6 als Lösungsmittel aufgenommen. Werden andere Lösungsmittel verwendet, sind diese explizit

25 in den Beispielen oder in den Methoden vermerkt. Die chemische Verschiebung wird relativ zu dem Standard Tetramethylsilan ($\delta = 0.00 \text{ ppm}$) angegeben. Die Messungen erfolgt auf einem Avance 400 (400MHz-NMR-Spektrometer) oder einem Avance 500 (500MHz-NMR-Spektrometer) der Firma Bruker Biospin GmbH.

30 **HPLC-Massenspektroskopie/UV-Spektrometrie**



Die Retentionszeiten/MS-ESI⁺ zur Charakterisierung der Beispiele werden mit Hilfe einer HPLC-MS Anlage (high performance liquid chromatography mit Massendetektor) der Firma Agilent erzeugt.

- Die Anlage ist so aufgebaut, dass anschließend an die Chromatographie (Säule: XTerra MS C18, 2,5 µm, 2,1*30mm, Fa. Waters oder Synergi POLAR-RP 80A; 4µm, Fa. Phenomenex) ein Diodenarray-Detektor (G1315B von Fa. Agilent) und ein Massendetektor (1100 LS-MSD SL; G1946D; Fa. Agilent) in Reihe geschaltet sind.
- Diese Anlage wird mit einem Fluß von 1.1 ml/min betrieben. Für einen Trennvorgang wird ein Gradient innerhalb von 3.1 min durchlaufen (Gradient Anfang: 95% Wasser und 5% Acetonitril; Gradient Ende: 5% Wasser und 95% Acetonitril; den beiden Lösungsmitteln wird jeweils 0,1%Ameisensäure beigemischt).

Schmelzpunkte

- Schmelzpunkte wurden an einem Gerät der Fa. Büchi vom Typ B-540 ermittelt und sind nicht korrigiert.

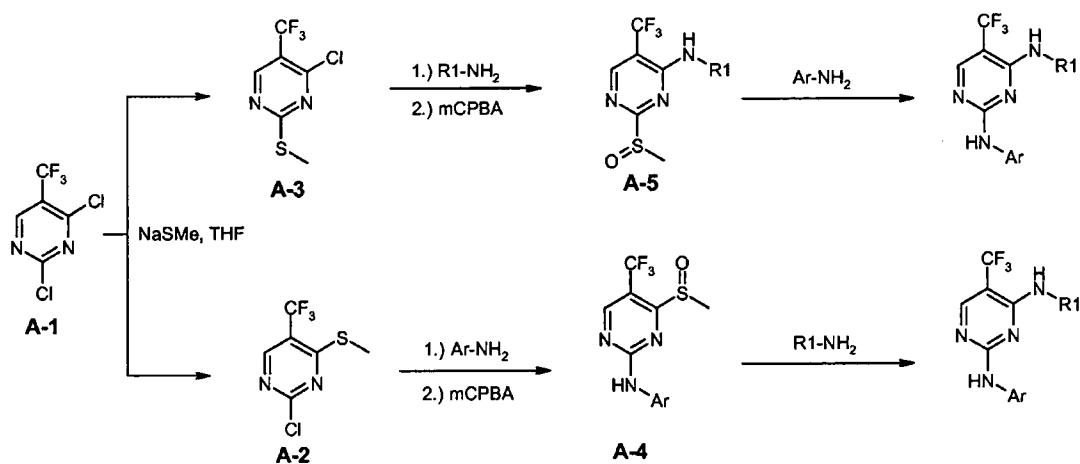
Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese kommerziell erhältlich oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

20

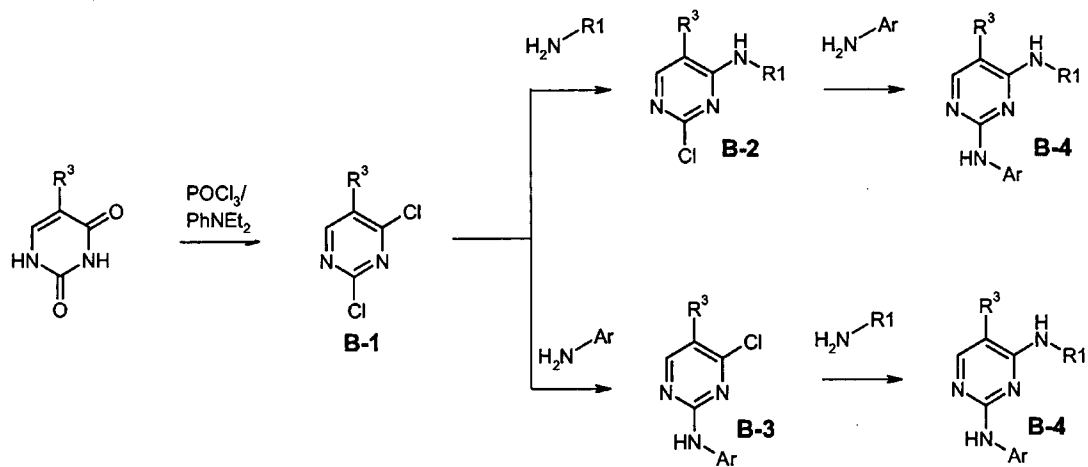
Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann nach den im Folgenden beschriebenen Syntheseverfahren erfolgen, wobei die Substituenten der allgemeinen Formeln die zuvor genannten Bedeutungen haben. Diese Verfahren sind als Erläuterung der Erfindung zu verstehen ohne selbige auf deren Gegenstand und den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

Schema A

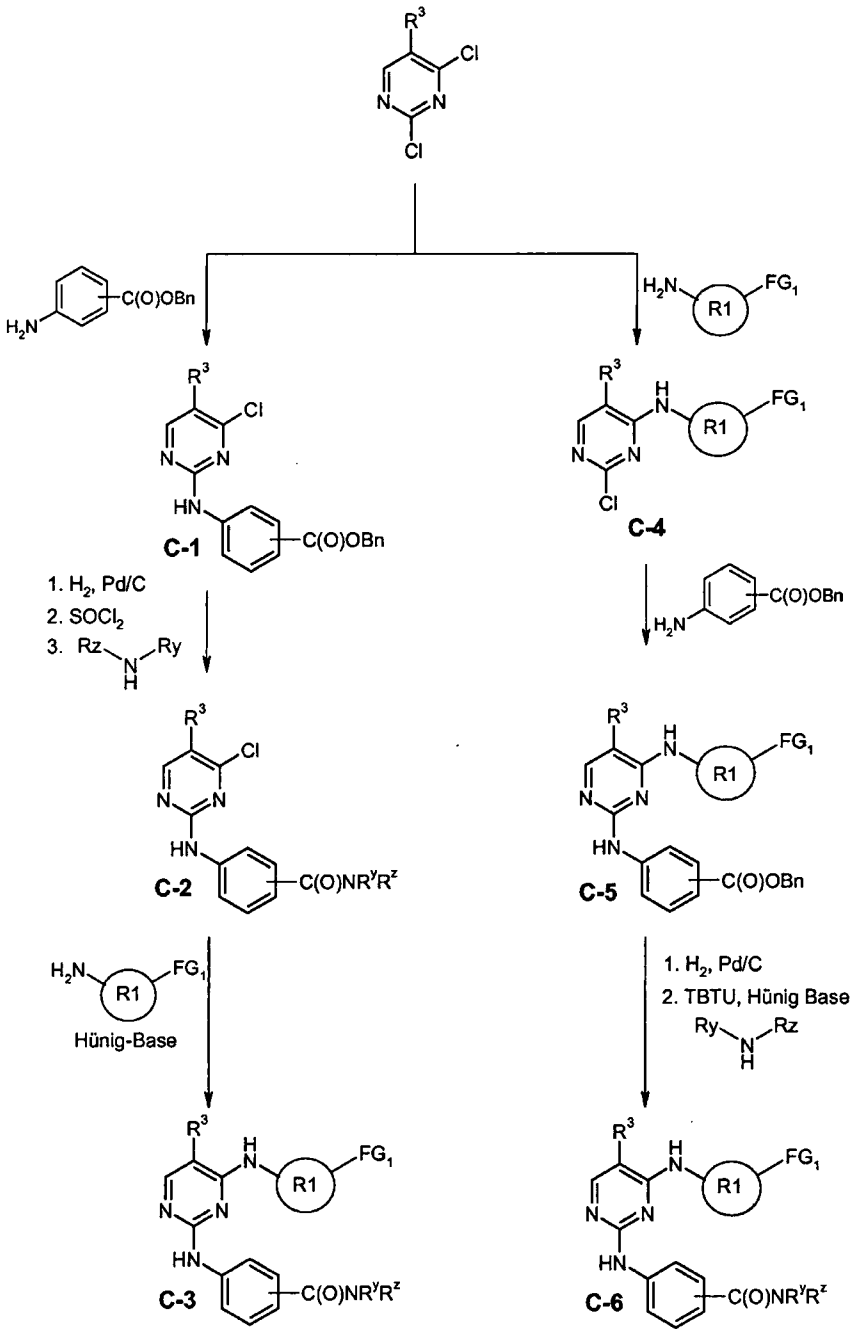


5 Schema B



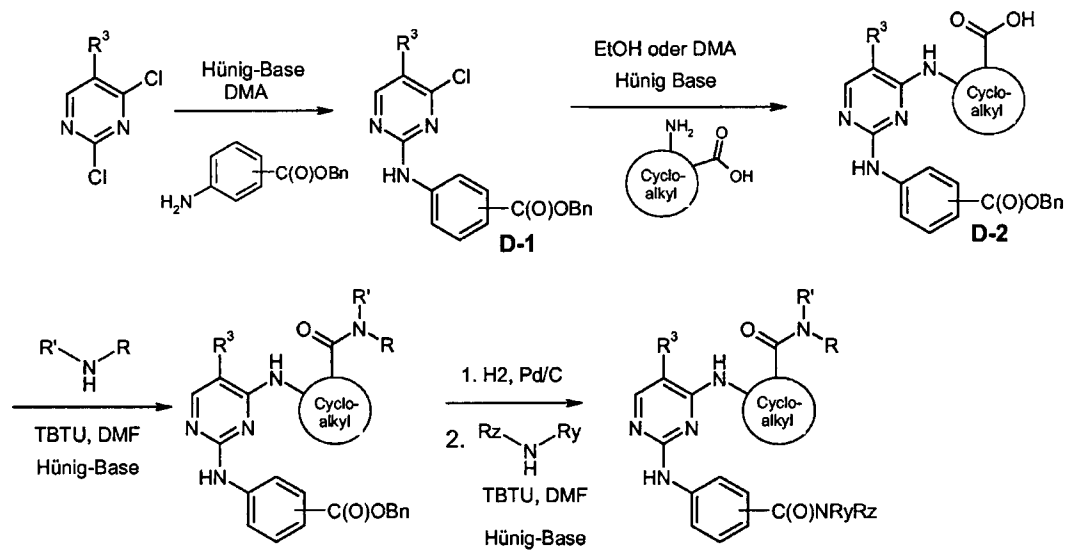
Optional ist nach dem Aufbau des Diaminopyrimidins noch eine Transformation einer oder mehrerer funktioneller Gruppen möglich.

Schema C



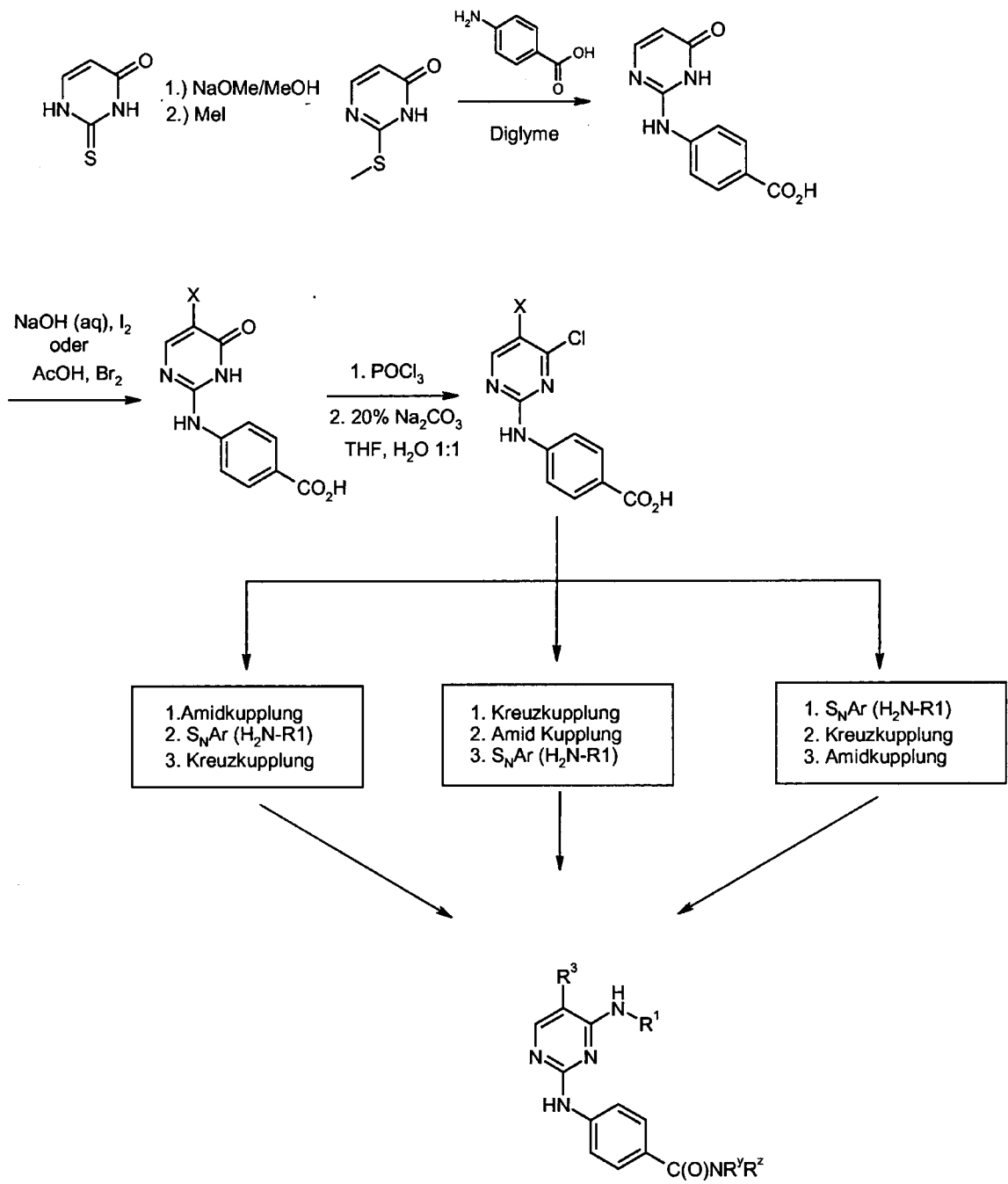
Optional ist nach dem Aufbau des Diaminopyrimidins noch eine Transformation einer oder mehrerer funktioneller Gruppen (FG) möglich. Dies ist in den Beispielen beschrieben, sofern relevant.

5 **Schema D**



32

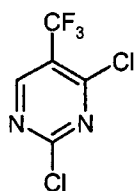
Schema E



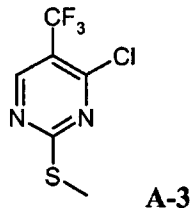
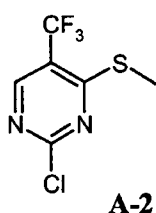
Herstellung von Ausgangsverbindungen

Falls nicht anders beschrieben werden alle Ausgangsmaterialien bei kommerziellen Anbietern gekauft und direkt in den Synthesen eingesetzt. In der Literatur beschriebene Substanzen werden nach den publizierten Syntheseverfahren hergestellt.

5

A-1) 2,4-Dichlor-5-trifluormethyl-pyrimidin**A-1**

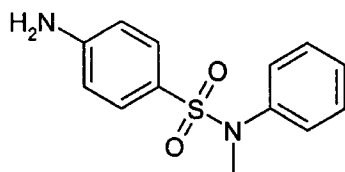
- 48 g (267 mmol) 5-Trifluormethyluracil werden unter Feuchtigkeitsausschluss in 210 mL Phosphoroxychlorid (POCl_3) suspendiert. Zu dieser Suspension werden 47.7 g (320 mmol, 1.2 eq) Diethylanilin so langsam zugetropft, dass die Temperatur zwischen 25 °C und 30 °C bleibt. Nach beendeter Zugabe wird noch 5 - 10 min im Wasserbad gerührt und der Ansatz für 5 - 6 h unter Feuchtigkeitsausschluss bei 80 - 90 °C erwärmt. Das überschüssige POCl_3 wird durch Einrühren in ca. 1200 g schwefelsaures Eiswasser zerstört und die wässrige Phase sofort 3 x mit jeweils 500 ml Ether oder *t*-Butyl-methyl-ether extrahiert.
- Die vereinigten etherischen Extrakte werden 2 x mit je 300 mL schwefelsaurem Eiswasser (ca. 0.1 M) sowie mit kalter Kochsalzlösung gewaschen und sofort über Natriumsulfat getrocknet. Man filtriert das Trocknungsmittel ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird im Vakuum (10 mbar) über eine kurze Kolonne (20 cm) destilliert (Kopftemperatur: 65 - 70 °C), wobei man 35.3 g (0.163 mol, 61%) einer farblosen Flüssigkeit erhält, die unter Argon abgefüllt und gelagert wird.
- DC: $R_f = 0.83$ (cHex:EE = 3:1)

A-2) 2-Chlor-4-methylsulfanyl-5-trifluormethyl-pyrimidin undA-3) 4-Chlor-2-methylsulfanyl-5-trifluormethyl-pyrimidin

5 g (23 mmol) 2,4-Dichlor-5-trifluormethyl-pyrimidin werden in 40 mL THF gelöst, die
 5 Lösung auf -25 °C temperiert und 1.8 g (25.3 mmol, 1.1 eq) Natriumthiomethylat zugeben.
 Es wird 1 h bei -25 °C und dann ohne Kühlung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend
 wird mit Dichlormethan verdünnt und 3 x mit 1 N HCl gewaschen. Die organische Phase
 wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird
 säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Dichlormethan; von 90/10 auf
 10 80/20% in ca. 20 min). Es werden 1.56 g (6.8 mmol, 30%) des Produktes A-3 und 1.46 g
 (6.4 mmol, 28%) des Produktes A-2 als farblose Öle isoliert. Daneben lassen sich 0.24 g
 (4%) des 2,4-Bis-methylsulfanyl-5-trifluormethyl-pyrimidins als farbloser Feststoff
 isolieren.

	<u>Produkt A-3</u>	<u>Produkt A-2</u>
15 R _f (cHex:CH ₂ Cl ₂ 1:1)	0.48	0.40

Die Strukturaufklärung erfolgt mittels chemischer Derivatisierung und anschließender
 NMR Spektroskopie. Dazu werden A-2 und A-3 zunächst separat in THF bei 100 °C, 5 bar
 H₂, Pd/C und Pd(OH)₂ je 1:1 dehalogeniert. Aufgrund der unterschiedlichen
 20 Symmetrieeigenschaften der entstehenden Produkte ist eine eindeutige Identifizierung der
 Regioisomeren möglich.

4-Amino-N-methyl-N-phenyl-benzolsulfonamid (Edukt in Beispiel 1)

38

Es werden 9.5 ml (85.7 mmol, 98%) *N*-Methylanilin in 100 mL Dichlormethan gelöst und bei 0 °C 20 g (85.7 mmol, 95%) 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid, gelöst in 150 mL Dichlormethan, zuge tropft und noch 1.5 h weiter gerührt. Die organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat
5 getrocknet. Abschließend filtriert man über Kieselgel und erhält nach Entfernung aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum 24.6 g des rohen *N*-Methyl-4-nitro-*N*-phenylbenzolsulfonamids.

14.6 g (49.9 mmol) des Nitrosulfonsäureamids werden in 100 mL THF/MeOH 1/1 gelöst. Nach Zugabe von Pd/C (10%) wird unter 5 bar H₂-Druck 16 h bei 50 °C gerührt. Nach
10 Zugabe von Molekularsieb zum Binden von Wasser, weiterer Zugabe von Pd/C und erneutem Rühren unter Hydrierbedingungen (5 bar H₂-Druck, 60 °C) für 16 h erhält man 13.1 g (48.9 mmol, 100%) rohes **A-4a** als beigen Feststoff. Dieses Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der Synthese eingesetzt.

15 In analoger Weise werden 4-Amino-*N*-phenyl-benzolsulfonamid und 4-Amino-*N,N*-dimethyl-benzolsulfonamid hergestellt (Edukte in Beispiel 2 und 3). Die beschriebene Methode stellt ein generell anwendbares Verfahren zur Herstellung von substituierten oder unsubstituierten Aminobenzolsulfonsäureamiden aus den entsprechenden Nitrobenzolsulfonsäurechloriden dar.

20

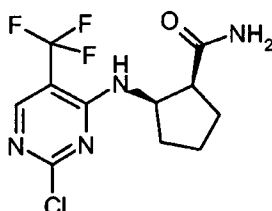
Allgemeine Vorschrift zur Synthese von Verbindungen des Typs B-2

Ein entsprechend R₃-substituiertes 2,4-Dichlorpyrimidin **B-1** (käuflich bzw. hergestellt durch Chlorierung des entsprechenden Uracils wie für **A-1** beispielhaft beschrieben) wird in THF (oder Dioxan, DMA, NMP, Aceton) gelöst (ca. 2 - 5 mL pro mmol), 1 – 1.6 eq
25 Hünig-Base (oder Triethylamin, Kaliumcarbonat oder eine andere geeignete Base) zugegeben und die Reaktionsmischung temperiert (-78 °C bei sehr reaktiven Pyrimidinen, RT oder erhöhte Temperatur bei eher reaktionsarmen Pyrimidinen). Nun werden ca. 0.75 – 1 eq des Amins, gelöst in dem entsprechenden Lösungsmittel (siehe oben), zugegeben und die Reaktionsmischung über einen bestimmten Zeitraum bei der entsprechenden
30 Temperatur gerührt bzw. über einen bestimmten Zeitraum aufgetaut bzw. erwärmt, abhängig von der Reaktivität des verwendeten Pyrimidins. Nach beendeter Reaktion

(Reaktionskontrolle mittels HPLC oder DC) wird die Reaktionsmischung mit Kieselgel versetzt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung liefert die gewünschten Substitutionsprodukte. In Abhängigkeit vom Rest R₃ des Pyrimidins entstehen beide möglichen Regioisomeren in verschiedenen Verhältnissen.

- 5 Sie sind in der Regel chromatographisch separierbar.

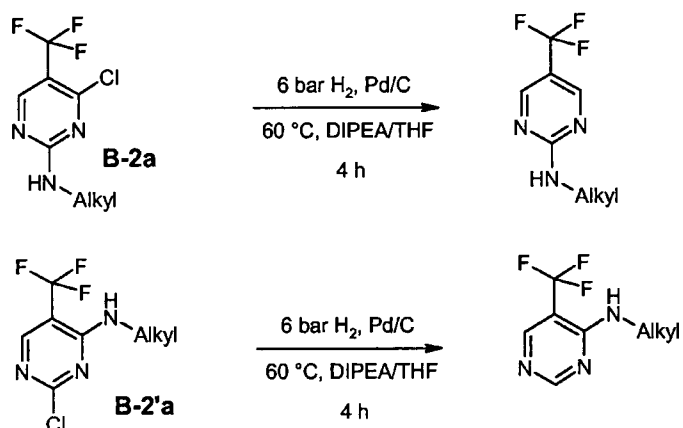
B-2a) (±)-(1S*,2R*)-2-(2-Chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-cyclopentan-carbonsäureamid



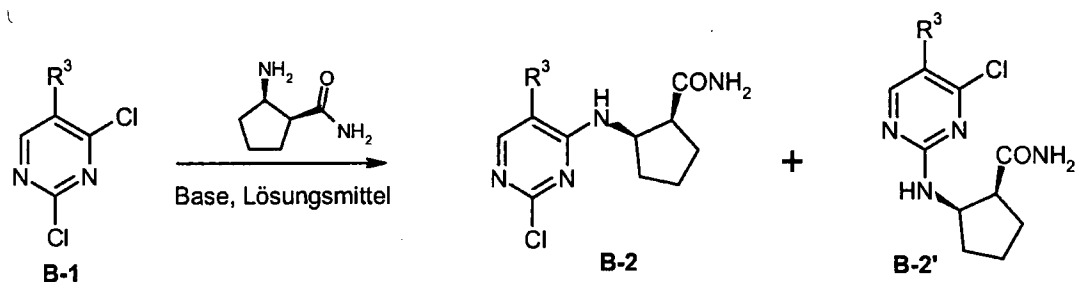
- 10 **B-2a**
500 mg (2.3 mmol) **A-1** und 636 mg (4.6 mmol, 2 eq) Kaliumcarbonat werden in 11 mL Aceton suspendiert, auf -70 °C gekühlt, danach wird cis-(±)-(1S,2R)-2-Amino-cyclopentancarbonsäureamid zugegeben. Man lässt die Reaktionsmischung über Nacht unter Rühren auf RT auftauen und rührt noch 24 Stunden bei Raumtemperatur. Dann wird
- 15 mit 40 mL Kieselgel versetzt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Säulenchromatographisch werden beiden regioisomeren Produkte getrennt, wobei das gewünschte Regioisomer das zuerst eluierende Produkt ist (Kieselgel, cHex/EE 40/60). Es werden 218 mg (0.71 mmol, 31%) **B-2a** isoliert sowie 297 mg (0.96 mmol, 42%) des regioisomeren Produktes **B-2'a**.
- 20 $R_f(\mathbf{B-2a}) = 0.51$ (Kieselgel, EE), $[R_f(\mathbf{B-2a'}) = 0.34]$
MS-ESI+: 309 (M+H)⁺

Die Aufklärung und Zuordnung der Struktur beider Regioisomere erfolgt mittels separater Dehalogenierung unter reduktiven Bedingungen und anschließender ¹H-NMR-

- 25 Spektroskopie der Produkte (analog zu **A-2** und **A-3**).



Folgende Beispiele von Verbindungen des Typs **B-2** werden analog synthetisiert.



#	R ³	Bedingungen	B-2 : B-2'	Ausbeute B-2	R _f (B-2)	R _f (B-2')	Laufmittel
B-2a	CF ₃	Aceton, K ₂ CO ₃ , -70 °C – RT, 16 h	42 : 58	31%	0.51	0.34	EE
B-2b	Me	DMA, Hünig-Base, 40°C, 24 h	> 85 : 15	83%	0.25	nicht bestimmt	EE
B-2c	NO ₂	Aceton, K ₂ CO ₃ -70 °C, 16 h	> 99 : 1	82%	0.54	---	EE
B-2d	F	Dichlormethan, Hünig-Base, 0°C – RT, 2 Tage	> 99 : 1	82%	0.43	---	EE
B-2e	Cl	Dichlormethan, Hünig-Base, 0°C – RT, 1 Tag	nicht bestimmt	60%	0.45	nicht bestimmt	EE
B-2f	<i>i</i> -Pr	DMA, Hünig-Base, 70°C, 24 h	nicht bestimmt	60%	0.40	0.28	EE

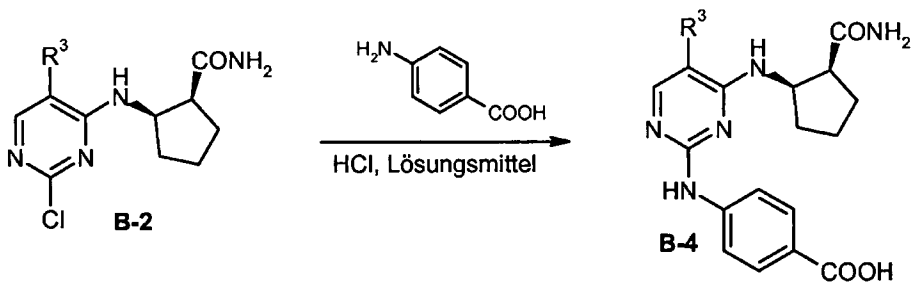
5

Die Verbindungen **B-2a** bis **B-2f** können säurekatalysiert mit Anilinen zu Verbindungen vom Typ **B-4** umgesetzt werden.

38

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von Verbindungen vom Typ B-4

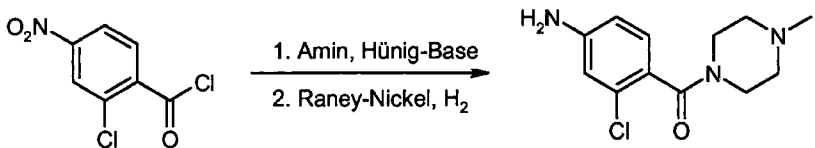
- Das Edukt **B-2** wird in 1-Butanol (oder Dioxan, DMA, NMP) gelöst (ca. 0.5 - 4 mL pro mmol), 0.1 – 1 eq HCl in Dioxan zugegeben sowie 1 eq des Anilins und die Reaktionsmischung unter Rückfluss erwärmt. Nach beendeter Reaktion wird die
- 5 Reaktionsmischung mit Kieselgel versetzt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Anschließend wird säulenchromatographisch gereinigt. Oftmals fallen die Produkte auch nach beendeter Reaktion aus der Reaktionslösung aus und können direkt abgesaugt und mit 1-Butanol gewaschen werden.



#	R ³	Bedingungen	Ausbeute B-4	R _f	Laufmittel
B-4a	CF ₃	wird gem. Schema C aus C-1 hergestellt (C-3a=B-4a)	--	0.37	DCM:MeOH:AcOH 9:1:0.1
B-4b	Me	1-Butanol, 0.1 eq HCl, Rückfluß 3 Stunden	95%	0.11	DCM:MeOH:AcOH 9:1:0.1
B-4c	NO ₂	1-Butanol, 0.1 eq HCl, Rückfluß 4 Stunden	66%	nicht bestimmt	---
B-4d	F	1-Butanol, 0.1 eq HCl, Rückfluß 4 Stunden	83%	0.27	DCM:MeOH:AcOH 9:1:0.1
B-4e	Cl	1-Butanol, 0.1 eq HCl, Rückfluß 2 Stunden	92%	0.31	DCM:MeOH:AcOH 9:1:0.1
B-4f	<i>i</i> -Pr	1-Butanol, 0.1 eq HCl, Rückfluß 4 Stunden	99%	0.08	DCM:MeOH:AcOH 9:1:0.1

10

(4-Amino-2-chlor-phenyl)-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methanon (Edukt in Beispiel 70)

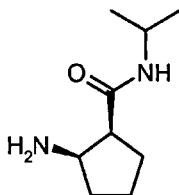


1 ml (8.84 mmol, 1.3 eq) *N*-Methylpiperazin wird in 40 mL Dichlormethan gelöst und diese Lösung mit 1.5 mL (8.84 mmol, 1.3 eq) Hünig-Base versetzt. Nun werden 1 - 5 g

- (6.82 mol, 1 eq) 4-Nitro-2-chlorbenzoylchlorid, gelöst in 10 mL Dichlormethan, langsam unter Kühlung zugetropft. Nach 2 h unter Rühren werden langsam 9 mL gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugetropft, die organische Phase abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9/1/0.1) und man erhält 1.83 g (6.45 mmol, 95%) des Nitrobenzoesäureamids. Letzteres wird in 2 l THF gelöst, 300 mg Raney-Nickel zugegeben und 16 h bei 3 bar H₂-Druck und RT gerührt. Man erhält nach Abfiltrieren des Raney-Nickels und Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum 1.2 g (4.73 mmol, 73%) (4-Amino-2-chlor-phenyl)-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methanon.
- 5
- 10 $R_f = 0.38$ (Kieselgel, DCM:MeOH:NH₃ = 9:1:0.1)
MS-ESI⁺: 254 (M+H)⁺

- Die Methode eignet sich in analoger Weise zur Synthese substituierter und unsubstituierter Aminobenzoesäureamide, wie sie zum Beispiel in der Synthese der Beispiele 71 - 75
- 15 verwendet werden. Diese Beispiele werden analog zu Beispiel 70 hergestellt. Bei der Synthese der Beispiele 106, 107 und 144 werden *m*-Aminobenzoesäureamide verwendet, die nach dem gleichen Verfahren hergestellt werden.

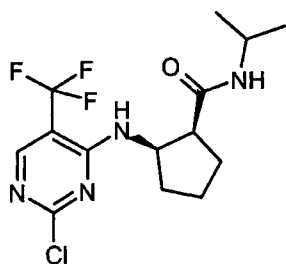
cis-(±)-2-Amino-cyclopentancarbonsäure-isopropylamid



- 20 55 mg (0.43 mmol) cis-(±)-2-Amino-cyclopentancarbonsäure werden in 900 µL (25 eq) Isopropylamin suspendiert und zu dieser Suspension 205 mg (0.064 mmol, 1.5 eq) TBTU und 550 µL DMF zugegeben. Es wird 16 h gerührt und die Reaktionsmischung wird in DCM:MeOH:NH₃ 9:1:0.1 aufgenommen und mit 7 mL Kieselgel versetzt. Nach
- 25 Entfernung aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum wird chromatographiert (Kieselgel DCM:MeOH:NH₃ 9:1:0.1). Man erhält 63 mg (0.37 mmol, 86%) farblosen Feststoff.
 $R_f = 0.33$ (Kieselgel, DCM:MeOH:NH₃ 85:15:1.5)

40

B-2g $(\pm)$ -(1S*,2R*)-2-(2-Chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-cyclopentancarbonsäureisopropylamid



B-2g

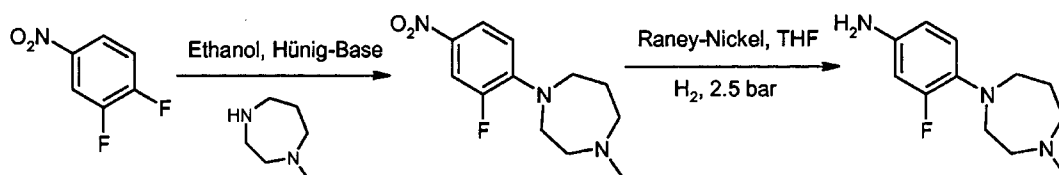
- 5 2 g (9.2 mmol) **A-1** und 1.8 ml (11.2 mmol, 1.2 eq) Hünig-Base werden in 60 mL THF gelöst, auf -78°C gekühlt, danach wird cis-($\pm$)-2-Amino-cyclopentancarbonsäureisopropylamid, gelöst in 60 mL THF, bei -78°C langsam zugetropft. Man lässt die Reaktionsmischung über Nacht unter Rühren auf RT auftauen. Dann wird mit 40 mL Kieselgel versetzt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Säulenchromato-
- 10 graphisch werden beiden regioisomeren Produkte getrennt, wobei das gewünschte Regioisomer das zuerst eluierende Produkt ist (Kieselgel, cHex/EE von 85/15 auf 80/20 innerhalb von 30 min). Es werden 590 mg (1.68 mmol, 24%) **B-2g** isoliert sowie 690 mg (1.97 mmol, 28%) des regioisomeren Produktes **B-2g'**.

$R_f(\text{B-2g}) = 0.21$ (Kieselgel, cHex:EE 3:1), $[R_f(\text{B-2g}') = 0.10]$

- 15 MS-ESI+: 351 (M+H)⁺

UV_{max} = 246 nm

3-Fluor-4-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-phenylamin



- 20 2 g (12.6 mmol) 3,4-Difluornitrobenzol werden in 1.6 ml Ethanol gelöst, 2.4 mL (15.1 mmol, 1.2 eq) Hünig-Base zugegeben und dann unter Eiskühlung 1.44 g (12.6 mmol, 1 eq) Hexahydro-1-methyl-1H-1,4-diazepin zugetropft. Nach ca. 12 h Rühren bei RT ist die Reaktion beendet. Danach wird mit Methanol und 50 mL Kieselgel versetzt, die flüchtigen

Bestandteile im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 97/3 auf 85/15 in 35 min). Man erhält 3 g (11.9 mmol, 94%) der Nitroverbindung.

$R_f = 0.39$ (Kieselgel, DCM:MeOH:NH₃ 9:1:0.1)

MS-ESI⁺: 253 (M+H)⁺

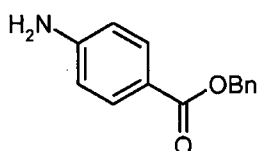
- 5 Die Nitroverbindung wird in 600 mL THF gelöst und mit ca. 300 mg Raney-Nickel versetzt. Es wird 3 h bei einem H₂-Druck von 3 bar hydriert. Das Raney-Nickel wird abfiltriert und die Lösung im Vakuum von allen flüchtigen Bestandteilen befreit. Man erhält 2.15 g (9.6 mmol, 81%) 3-Fluor-4-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-phenylamin.

$R_f = 0.48$ (Kieselgel, DCM:MeOH:NH₃ 4:1:0.1)

- 10 MS-ESI⁺: 224 (M+H)⁺

In analoger Weise werden die Aniline hergestellt, die als Edukte in den Beispielen 142 – 143 eingesetzt werden.

- 15 4-Amino-benzoesäure-benzylester

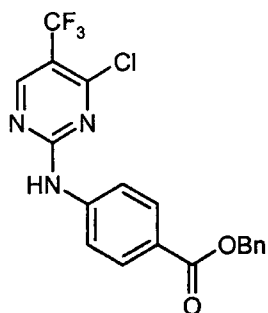


- 10.01 g 4-Nitrobenzoesäure werden in 500 mL Acetonitril suspendiert und nachfolgend mit 15.03 g (108.7 mmol, 1.2 eq) Kaliumcarbonat versetzt. Unter Rühren werden 15.40 g (171.0 mmol, 1 eq) Benzylbromid zugetropft und die Reaktionsmischung dann für 5 h
- 20 unter Rühren auf 60 °C erwärmt. Es wird mit 750 ml destilliertem Wasser versetzt, 4 x mit je 250 mL EE extrahiert und nach Vereinigen der organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum wird das Rohprodukt nacheinander 2 x in Toluol suspendiert und im Vakuum alle flüchtigen Bestandteile entfernt (Entfernung überschüssigen Benzylbromid). Man erhält 20.60 g (80.1 mmol) 4-
- 25 Nitro-benzoesäurebenzylester als farblosen Feststoff, welcher in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

20.6 g des 4-Nitrobenzoesäurebenzylesters werden in 350 mL Dioxan gelöst und diese Lösung mit 6.9 g (49.9 mmol, 0.61 eq) Raney-Nickel versetzt. Unter Rühren wird bei 5 bar H₂-Druck 16 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, im Vakuum alle flüchtigen

Bestandteile entfernt. Man erhält 17.0 g (74.8 mmol, 93%) 4-Aminobenzoessäurebenzylester in Form eines farblosen Feststoffs.

C-1a 4-(4-Chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino)-benzoesäure-benzylester



5

C-1a

10 g (44 mmol) 4-Aminobenzoessäurebenzylester werden in 200 mL DMA gelöst, 8 mL Hünig-Base (0.97 eq) zugegeben und zur klaren Lösung 10.4 g (48.21 mmol) 2,4-Dichlor-5-trifluormethylpyrimidin, gelöst in 50 mL DMA, bei RT zugetropft. Die Reaktionslösung wird bei 60 °C über Nacht gerührt, dann mit 300 mL Dichlormethan versetzt und mit destilliertem Wasser (3 x 300 mL) ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mit 100 mL MeOH versetzt, digeriert und 2 h stehen gelassen. Anschließend wird 10 min gerührt, der Niederschlag abfiltriert und mit Methanol nachgewaschen (methanolisches Filtrat enthält das nicht gewünschte Regioisomer der nukleophilen Substitution). Abschließend wird das Rohprodukt nochmals in Methanol suspendiert, abfiltriert, mit wenig Methanol nachgewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 60 °C getrocknet. Man erhält 8.5 g (20.7 mmol, 43%) von **C-1a** in Form eines hellgelben Feststoffs.

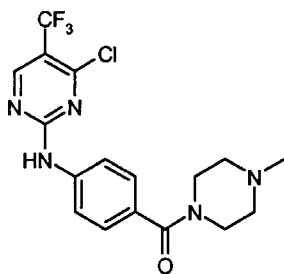
15

$R_f = 0.71$ (Kieselgel, cHex:EE 1:2)

20

MS-ESI⁺: 408 (M+H)⁺

C-2a [4-(4-Chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methanon



C-2a

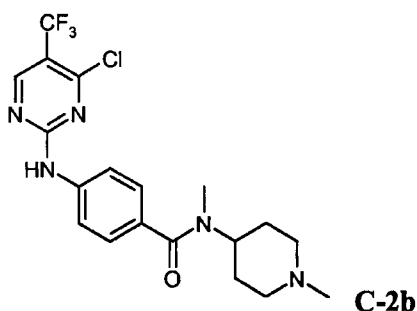
- 2.74 g (6.71 mmol) **C-1a** werden in 120 mL Dioxan gelöst, 300 mg Palladiumhydroxid
5 (20% w/w Pd, 2.14 mmol, 0.32 eq) zugegeben und 16 h bei 3 bar H₂-Druck und RT
gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert, im Vakuum das Lösungsmittel
entfernt und 1.87 g (5.89 mmol, 88%) 4-(4-Chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino)-
benzoesäure als farbloser Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.
1.1 g (3.46 mmol) der Benzoesäure werden mit 20 mL Toluol und 301 µL (4.16 mmol, 1.2
10 eq) Thionylchlorid versetzt und 1.5 h unter Rückfluss erhitzt. Alle flüchtigen Bestandteile
werden im Vakuum entfernt und das rohe Benzoesäurechlorid direkt weiter umgesetzt.
536 mg (1.6 mmol) davon werden in 4 mL THF gelöst und mit 410 µL (1.5 eq) Hünig-
Base versetzt. Nach Zugabe von 179 µL (1 eq) *N*-Methylpiperazin wird die Lösung 16 h
bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in ca. 40 mL destilliertes Wasser gegossen, 30
15 min gerührt und die wässrige Phase 3 x mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Nach
Trocknung der organischen Phase über Magnesiumsulfat, Filtration und Entfernung der
flüchtigen Bestandteile im Vakuum werden 645 mg (1.5 mmol, 94%) **C-2a** als Feststoff
erhalten.

R_f = 0.69 (Kieselgel, CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 5:1:0.1)

- 20 MS-ESI+: 400 (M+H)⁺

44

C-2b) 4-(4-Chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino)-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamid

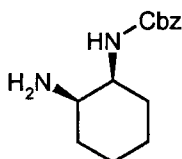


$R_f = 0.30$ (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 5:1:0.1)

5 MS-ESI+: 428 (M+H)⁺

C-2b wird analog zu **C-2a** unter Verwendung von Methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amin hergestellt.

10 **(±)-((1S*,2R*)-2-Amino-cyclohexyl)-carbaminsäurebenzylester**



2 mL (16.2 mmol) cis-1,2-Diaminocyclohexan und 2.42 g (19.4 mmol, 1.2 eq) 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) werden in 8 mL THF/NMP 1/1 gelöst und bei RT 45 min lang gerührt. Zu der leicht trüben Lösung werden 2.4 mL (16.2 mmol, 1 eq)

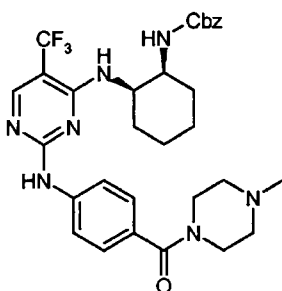
- 15 Benzylchlorformiat (Cbz-Chlorid) gegeben. Nach ca. 1 h wird das Reaktionsgemisch mit destilliertem Wasser versetzt und einige Minuten lang gerührt. Anschließend wird die wässrige Lösung mit Ethylacetat versetzt und die wässrige Phase 3 x mit je ca. 50 mL Ethylacetat gewaschen. Das Produkt befindet sich zur Gänze in der wässrigen Phase. Verunreinigungen in der organischen Phase. Die wässrige Phase wird mit NaHCO_3
- 20 alkalisch gestellt (pH 8), mit Dichlormethan versetzt, 3 x mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 2.29 g (9.22 mmol, 57%) (±)-((1S*,2R*)-2-Amino-cyclohexyl)-carbaminsäurebenzylester als farblose ölige Flüssigkeit.

245

$R_f = 0.45$ (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 9:1:0.1)

MS-ESI⁺: 249 (M+H)⁺

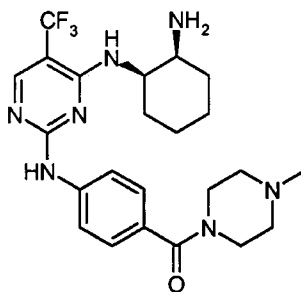
- 5 **C-3a** (±)-((1S*,2R*)-2-{2-[4-(4-Methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-cyclohexyl)-carbaminsäurebenzylester



C-3a

- 800 mg (2 mmol) **C-2a** werden mit in 1 mL NMP gelöst, 569 mg (2.4 mmol, 1.2 eq) (±)-((1S*,2R*)-2-Amino-cyclohexyl)-carbaminsäurebenzylester und anschließend 521 µL (3 mmol, 1.5 eq) Hünig-Base zugegeben. Nach 48 h bei 70 °C ist die Reaktion
- 10 abgeschlossen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH/NH₃ von 19/1/0.1 auf 9/1/0.1) und 826 mg (1.35 mmol, 68%) des Produktes in Form eines farblosen Harzes erhalten.
- MS-ESI⁺: 612 (M+H)⁺

- 15 **C-3b** (±)-{4-[4-((1R*,2S*)-2-Amino-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-{(4-methyl-piperazin-1-yl)-methanon}



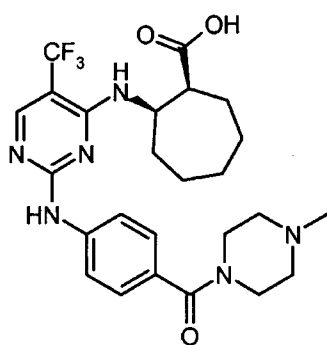
C-3b

- 112 mg (0.18 mmol) **C-3a** wird in DMF (10 mL) gelöst und mit destilliertem Wasser (1 mL) versetzt. Nun werden abermals 9 mL DMF zugegeben, die Lösung in eine
- 20 Hydrierapparatur überführt und mit Pd/C (200 mg, 5% Pd) versetzt. Die Reaktionslösung

46

- wird 12 h bei einem H₂-Druck von 4 bar gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Dichlormethan aufgenommen und mit 10 mL RP-Gel versetzt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt über Säulenchromatographie (RP-Phase, Acetonitril/Wasser von 5/95 auf 95/5 in 20 min). Nach Vereinigung der
- 5 Produktfraktionen und Gefriertrocknung erhält man 27 mg (0.06 mmol, 30%) des gewünschten Produkts als farblosen Feststoff.
- MS-ESI⁺: 478 (M+H)⁺

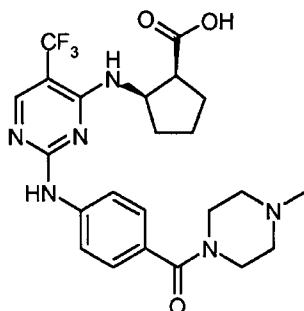
- C-3c** (±)-(1S*,2R*)-2-{2-[4-(4-Methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-cycloheptancarbonsäure
- 10

**C-3c**

- 440 mg (1.1 mmol) **C-2a** werden in 500 µL NMP gelöst und mit 565 µL Hünig-Base (3.3 mmol, 3 eq) sowie 256 mg cis-2-Aminocycloheptancarbonsäure (racemisch) versetzt. Die Reaktionsmischung wird in ein auf 100 °C temperiertes Ölbad gegeben und bei dieser
- 15 Temperatur für 8 h unter Rühren erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird nach Abschluss der Reaktion in Methanol aufgenommen, mit 20 mL RP-Gel versetzt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt über Umkehrphase (Laufmittel: Acetonitril/Wasser (15/85 auf 35/65 in 15 min). Nach Vereinigung der Produktfraktionen und Gefriertrocknung erhält man 160 mg (0.31 mmol, 28%) des gewünschten Produkts als
- 20 farblosen Feststoff.
- MS-ESI⁺: 521 (M+H)⁺

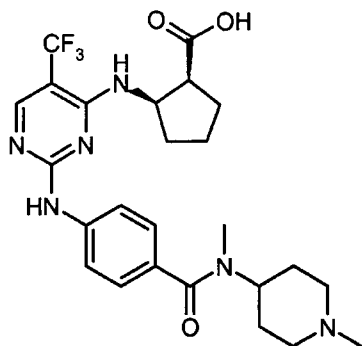
287

C-3d $(\pm)$ -(1S*,2R*)-2-{2-[4-(4-Methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-cyclopentancarbonsäure

**C-3d**

- 563 mg (1.13 mmol) **C-2a** werden in 5 mL 1-Butanol gelöst und dazu 163 mg cis-2-Amino-1-cyclopentancarbonsäure (racemisch) gegeben. Nach Zugabe von 540 μ L Hünig-Base wird ca. 60 min bei 110 °C erwärmt (Mikrowelle, CEM, 100 W). Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt, mit ca. 100 mL Wasser verrührt und 3 x mit je 50 mL Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 530 mg (1.08 mmol, 96%) **C-3d**.
MS-ESI⁺: 493 (M+H)⁺

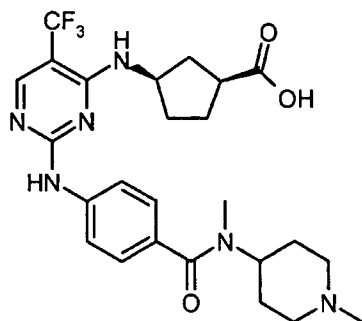
Die Herstellung von **C-3e** erfolgt analog unter Verwendung von DMA als Lösungsmittel und **C-2b** als Ausgangsmaterial.

**C-3e**

MS-ESI⁺: 521 (M+H)⁺

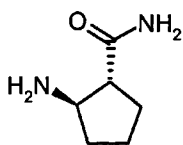
48

C-3f (1S,3R)-3-(2-{4-[Methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-carbamoyl]-phenylamino}-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-cyclopentancarbonsäure

**C-3f**

200 mg **C-2b** werden in 750 μ L DMA gelöst und 160 μ L (0.93 mmol, 2 eq) Hünig-Base
5 zugegeben. Nun werden 72 mg (0.56 mmol, 1.2 eq) (1S,3R)-3-Aminocyclopentan-
carbonsäure zugegeben und die Reaktionsmischung 40 min lang auf 120 °C erwärmt. Die
Reaktionsmischung wird mit RP-Gel versetzt, die flüchtigen Bestandteile im Vakuum
entfernt und das Produkt säulenchromatographisch über eine RP-Phase gereinigt und
isoliert (von 85% Wasser (+0.2% HCOOH) und 15% Acetonitril (+0.2% HCOOH) auf
10 76% Wasser und 24% Acetonitril in 20 min). Entsprechende Produktfraktionen werden
vereinigt, mittels Gefriertrocknung vom Lösungsmittel befreit und 150 mg (0.29 mmol,
62%) **C-3f** als farblosen Film erhalten.

(±)-trans-2-Aminocyclopentancarbonsäureamid

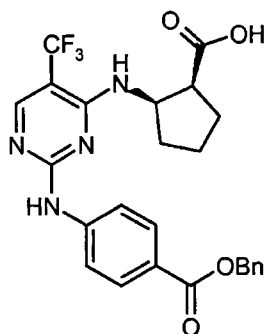


15

Die Verbindung wird gemäß Literatur (Csomos et al., 2002) hergestellt.



D-2a 4-[4-((1R,2S)-2-Carboxy-cyclopentylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-benzoesäure-benzylester

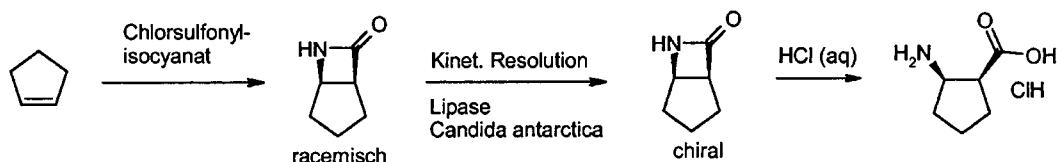


D-2a

- 2.05 g (5 mmol) **C-1a** und 1 g (1S,2R)-(+)-2-Amino-1-cyclopentancarbonsäure Hydrochlorid (6 mmol, 1.2 eq) werden in 18 mL Ethanol vorgelegt. 7.3 ml (42.5 mmol, 3.4 eq) Hünig-Base zugegeben und 4 h bei 70 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 275 mL Wasser eingerührt, vom Ungelösten abfiltriert, das Filtrat mit gesättigter, wässriger KHSO₄-Lösung auf pH 2 gestellt, 5 min gerührt und die entstehende Ausfällung abgesaugt. Das Rohprodukt wird mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und 2.37 g (4.74 mmol, 94%) **D-2a** in Form eines leicht beige gefärbten Feststoffs erhalten.
- MS-ESI⁺: 501 (M+H)⁺

- Die Synthese mit (1R,2S)-(-)-2-Amino-1-cyclopentancarbonsäure- bzw. (1R*,2S*)-(±)-2-Amino-1-cyclopentancarbonsäurederivat wird analog durchgeführt. Die entsprechenden Produkte tragen die Benennung **D-2b** (chiral, Enantiomer zu **D-2a**) und **D-2c** (rac).

Darstellung von (1S,2R)-2-Aminocyclopentancarbonsäure Hydrochlorid



- Zu 23 mL (0.273 mol, 1 eq) Cyclopenten werden bei -75 °C unter Argon 22.64 mL (0.26 mol, 0.95 eq) CSI tropfenweise zugegeben. Während der Zugabe wird die Reaktionstemperatur stets unter -65 °C gehalten. Man lässt die Reaktionsmischung binnen 2 h auf RT kommen und rührt über Nacht weiter. Die reduktive Aufarbeitung erfolgt durch Eintropfen der Reaktionslösung in eine Lösung aus 600 mL Eis/Wasser mit 60 g



Natriumsulfit und 180 g NaHCO_3 . Die wässrige Phase wird 4 x mit je 200 mL Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Man erhält 25.75g (85%) leicht gelbliche Kristalle.

- 5 Diese werden in 400 mL Diisopropylether gelöst, 1.6 mL Wasser und 20 g harzgebundene Lipolase (Lipase acrylic resin from *candida antartica*, Sigma-Aldrich) zugegeben und 11 Tage bei 60 °C geschüttelt. Die Reaktionssuspension wird über Celite filtriert, mit Diisopropylether nachgewaschen und das Filtrat bis zur Trockene eingeeengt. Das dabei erhaltene gelbliche Öl wird in 200 mL Dichlormethan aufgenommen und mit ca. 150 mL
- 10 gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird 3 x mit Dichlormethan rückgeschüttelt, die organischen Phasen vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum erhält man 8.93 g des chiralen Lactams in Form eines gelblichen Öls.

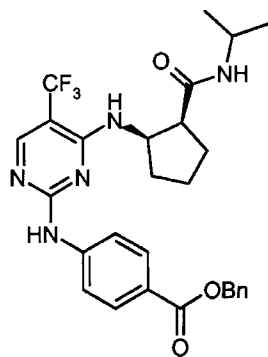
- Man löst Produkt letzteres in 10 mL Wasser und gibt unter Eisbadkühlung und Rühren 10
- 15 mL 37% HCl (aq) zu. Nach 10 min Rühren bei 0 °C lässt man die Reaktionslösung über Nacht bei RT stehen. Die dabei ausfallenden Kristalle werden abfiltriert, mit wenig Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Die Mutterlauge wird bis fast zur Trockene eingeeengt, die dabei ausfallenden Kristalle abfiltriert, mit Acetonitril gewaschen und ebenfalls im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 11.74 g (70.9 mmol, 31% bezogen
- 20 auf das recemische Lactam) farbloser Kristalle des Hydrochlorids der (1S,2R)-2-Aminocyclopentancarbonsäure.

(Die enantiomere Säure ist auf der Stufe der kinetischen Resolution ausgefallen und im Niederschlag enthalten, der mittels Filtration über Celite abgetrennt wurde).

Die Synthesesequenz ist in der Literatur (Forro and Fueleop, 2003) beschrieben.

25

D-3a 4-[4-((1R,2S)-2-Isopropylcarbamoyl-cyclopentylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-benzoesäurebenzylester



D-3a

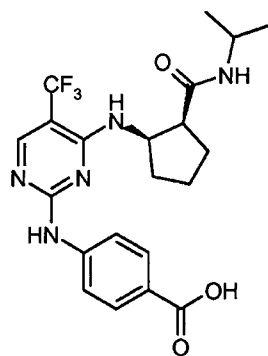
- 2.59 g (4.9 mmol) **D-2a**, 2.21 g (6.9 mmol, 1.4 eq) TBTU und 4.21 mL (24.6 mmol, 5 eq) Hünig-Base werden in 75 mL DMF gelöst und 20 min bei RT gerührt. Daraufhin werden 0.63 ml (7.38 mmol, 1.5 eq) Isopropylamin zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Es wird über basisches Aluminiumoxid abgesaugt, mit DMF nachgewaschen und die Mutterlauge in 400 mL Wasser eingerührt, weitere 30 min gerührt und die Ausfällung abgesaugt. Das Rohprodukt wird mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Zur Reinigung wird mit 50 ml Acetonitril 30 min bei 5 °C verrührt, abgesaugt, mit etwas kaltem Acetonitril nachgewaschen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Man erhält 2.13 g (3.9 mmol, 80%) **D-3a** in Form eines hellbeigen Feststoffs.

$R_f = 0.53$ (Kieselgel, cHx:EE 1:1)

MS-ESI⁺: 542 (M+H)⁺

15

D-4a 4-[4-((1R,2S)-2-Isopropylcarbamoyl-cyclopentylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-benzoesäure



D-4a

52

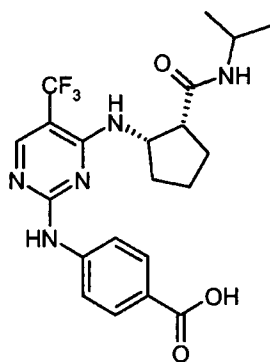
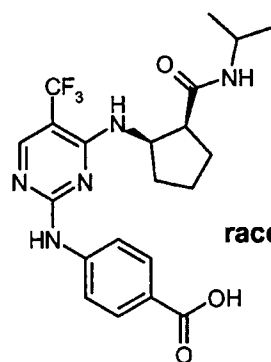
- 2.13 g (3.9 mmol) **D-3a** werden in 150 mL THF gelöst und 250 mg Palladiumhydroxid/C-Katalysator (20 Gew.% Pd auf Kohle) zugegeben. 16 h wird bei einem H₂-Druck von 6 bar unter Rühren bei RT hydriert. Danach werden 30 mL Methanol zugegeben, der Katalysator über Kieselgur abfiltriert, mit Methanol nachgewaschen und das Filtrat eingeeengt. Der
- 5 Rückstand wird mit 45 mL Ethanol aufgekocht, langsam auf 5 °C abgekühlt, 1 h weiter gerührt und dann abgesaugt und mit kaltem Ethanol nachgewaschen. Man erhält 2.46 g (3.2 mmol, 82%) der Säure **D-4a**.

R_f = 0.46 (Kieselgel, CH₂Cl₂:MeOH:AcOH 5:1:0.1)

MS-ESI⁺: 452 (M+H)⁺

10

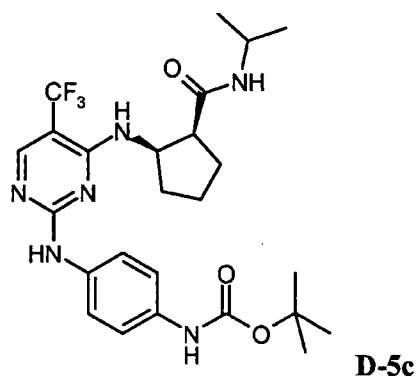
Die Synthese der enantiomeren Verbindung sowie des Racemats erfolgt analog.

**D-4b**

racemisch, cis

D-4c

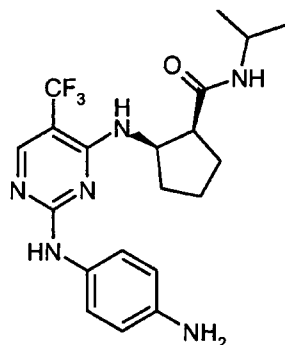
- D-5c** (±)-{4-[4-((1R*,2S*)-2-Isopropylcarbamoyl-cyclopentylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-carbaminsäure-*t*-butylester
- 15

**D-5c**

52

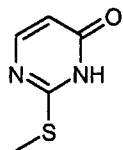
- 450 mg (1 mmol) **D-4c** werden in 1.8 mL trockenem Toluol gelöst und nacheinander 222 μ L (1.3 mmol, 1.3 eq) Hünig-Base und 940 μ L *t*-Butanol versetzt. Nun werden 258 μ L Diphenylphosphorylazid zugegeben und 16 h auf 80 °C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit 20 mL Ethylacetat versetzt, 2 x mit je 20 mL 0.5 M NaOH-Lösung gewaschen und die wässrige Phase 2 x mit je 20 ml Ethylacetat gegengewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, unlösliche Bestandteile abfiltriert, das Filtrat über Magnesiumchlorid getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 461 mg (0.88 mmol, 89%) **D-5c** in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten.
- 10 MS-ESI⁺: 523 (M+H)⁺

D-6c) ($\pm$)-(1S*,2R*)-2-[2-(4-Amino-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-cyclopentancarbonsäure-isopropylamid

**D-6c**

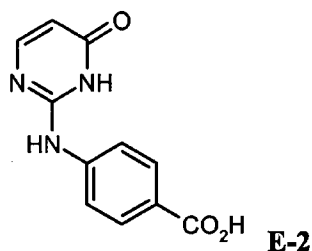
- 15 461 mg (0.88 mmol) **D-5c** werden in 5 mL Dichlormethan gelöst, 2 mL Trifluoressigsäure zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 50 mL Wasser eingerührt und die wässrige Phase mit 50 mL Ethylacetat gewaschen. Die organische Phase wird noch 2 x mit 30 mL 10%iger Salzsäure extrahiert, die wässrigen Phasen vereinigt, mit 10%iger Natronlauge auf pH 10 gebracht und 3 x mit je 50 ml Ethylacetat
- 20 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und 243 mg (0.58 mmol, 65%) **D-6c** als farblosen Feststoff erhalten.
- R_f = 0.08 (Kieselgel, cHex:EE 1:1)
- MS-ESI⁺: 423 (M+H)⁺

34

E-1) 2-Methylsulfanyl-1H-pyrimidin-4-on**E-1**

20 g (153 mmol) 2-Thiouracil werden in 250 mL Methanol suspendiert und anschließend 8.7 g (152.9 mmol, 1 eq) Natriummethanolat zugegeben. Die Lösung wird 5 min bei RT gerührt und danach 12.4 mL (198.8 mmol, 1.3 eq) Methyljodid zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt, danach auf Wasser gegossen und 3 x mit je ca. 150 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und 16 g (121.5 mmol, 74%) E-1 in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

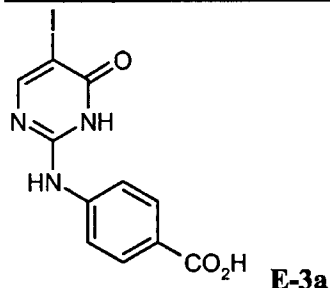
10

E-2) 4-(6-Oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-2-ylamino)-benzoesäure**E-2**

4.1 g (28.8 mmol) E-1 werden in 10 mL Diglyme (Diethylenglycoldimethylether) gelöst und diese Lösung mit 4.79 g (34.6 mmol, 1.2 eq) 4-Aminobenzoesäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird der Niederschlag abgesaugt, mit wenig Diglyme, dann mit Diethylether nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 5.27 g (22.8 mmol, 79%) E-2 als farblosen Feststoff. MS-ESI⁺: 232 (M+H)⁺

20

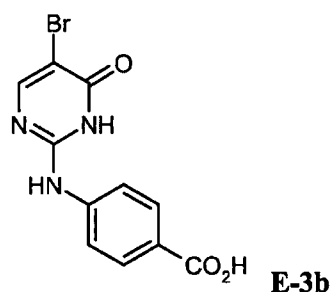
35

E-3a) 4-(5-Jod-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-2-ylamino)-benzoesäure

9 g (38.9 mmol) **E-2** werden in 100 mL Wasser vorgelegt, 2.18 g NaOH (54.5 mmol, 1.4 eq) zugegeben. Die Lösung wird mit 11.9 g (46.7 mol, 1.2 eq) Jod versetzt und 3 h bei 65 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 50 °C wird Natriumthiosulfat Pentahydrat zugegeben um überschüssiges Jod zu entfernen, dann 1 h nachgerührt und dabei auf RT abgekühlt. Der bräunliche Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 13.7 g (38.4 mmol, 82%) **E-3a**.

MS-ESI⁺: 358 (M+H)⁺

10

E-3b) 4-(5-Brom-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-2-ylamino)-benzoesäure

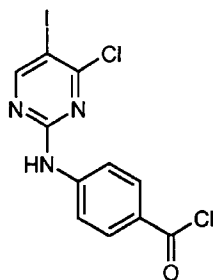
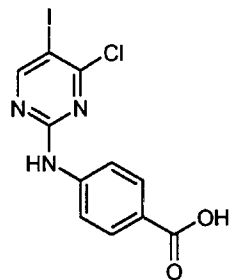
9 g (38.9 mmol) **E-2** werden in 10 mL Essigsäure vorgelegt und dazu eine Lösung von 2.1 mL (40.9 mmol 1.05 eq) Brom in 50 mL Essigsäure getropft und ca. 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 800 mL Wasser eingerührt, die Ausfällung abgesaugt und der erhaltene bräunliche Niederschlag mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 11.5 g (37.1 mmol, 95%) **E-3b** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.27 (Kieselgel, EE:MeOH 7:3)

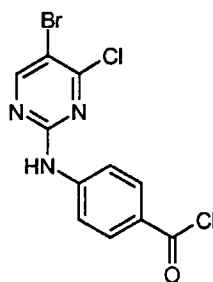
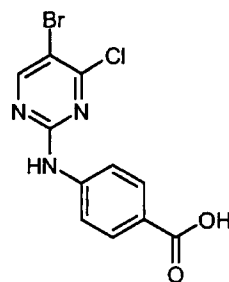
MS-ESI⁺: 309/311 (M+H)⁺ (1 x Br)

20

56

E-4a) 4-(4-Chlor-5-iod-pyrimidin-2-ylamino)-benzoylchlorid und**E-5a) 4-(4-Chlor-5-iod-pyrimidin-2-ylamino)-benzoesäure****E-4a****E-5a**

- 5 6.5 g (18.2 mmol) **E-3a** werden in 80 mL Phosphoroxchlorid suspendiert und 3 h unter Rühren unter Rückfluss erwärmt. Die Reaktionsmischung wird in 800 mL Wasser/Eis unter starkem Rühren eingetropft, weitere 30 min gerührt und das rohe Säurechlorid **E-4a** abfiltriert. Dieses wird im Vakuum getrocknet und ohne Reinigung weiter eingesetzt. Zur Herstellung der Säure wird das rohe Säurechlorid in 200 mL THF gelöst und 200 mL
- 10 20%ige wässrige NaHCO₃-Lösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei RT gerührt. THF wird im Vakuum entfernt, die wässrige Phase mit konzentrierter HCl auf pH 2 gestellt, 10 min nachgerührt, der entstehende Rückstand abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Nach Trocknung im Vakuum erhält man 6.3 g (16.7 mmol, 92%) **E-5a** als farblosen Feststoff.
- 15 R_f = 0.24 (Kieselgel, Ethylacetat)
MS-ESI⁺: 427 (M+H)⁺

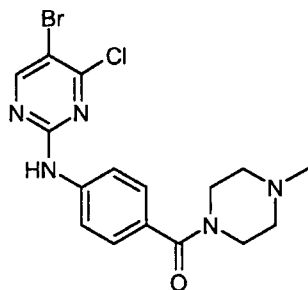
E-4b) 4-(4-Chlor-5-brom-pyrimidin-2-ylamino)-benzoylchlorid und**E-5b) 4-(4-Chlor-5-brom-pyrimidin-2-ylamino)-benzoesäure****E-4b****E-5b**

20

57

Die Herstellung erfolgt aus **E-3b** analog zur den Derivaten **E-4a** und **E-5a**.

E-6b [4-(5-Brom-4-chlor-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methanon

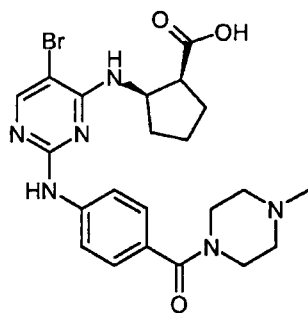


5

E-6b

- 559 mg (1.6 mmol) **E-4b** werden in 5 mL THF gelöst und mit 414 μ L (2.4 mmol, 1.5 eq) Hünig-Base versetzt. In diese Lösung werden 181 μ L (1.6 mmol, 1 eq) *N*-Methylpiperazin getropft und 90 min bei RT gerührt. Danach werden 100 mL Wasser zugegeben und 3 x mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über
- 10 Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 566 mg (1.4 mmol, 86%) **E-6b** in Form eines farblosen Harzes.
- MS-ESI⁺: 410/412 (M+H)⁺ (1 x Br)

- E-7b** ($\pm$)-(1S*,2R*)-2-{5-Brom-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-pyrimidin-4-ylamino}-cyclopentancarbonsäure
- 15

**E-7b**

- 459 mg (1.1 mmol) **E-6b** werden in 5 mL 1-Butanol gelöst und mit 536 μ L (3.1 mmol, 2.8 eq) Hünig-Base versetzt. Zu der Lösung werden 162 mg cis-2-Aminocyclopentancarbonsäure (racemisch) gegeben und die Reaktionsmischung 100 min bei 110 °C (CEM
- 20 Mikrowelle, 100 W) gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt, in ca. 200 mL Wasser

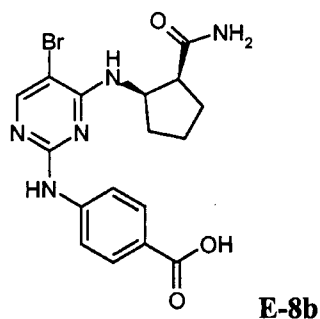
verrührt und 3 x mit je 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Man erhält 321 mg (0.64 mmol, 57%) **E-7b** in Form eines farblosen Harzes.

MS-ESI⁺: 503/505 (M+H)⁺ (1 x Br)

5

E-8b) (±)-4-[5-Brom-4-((1R*,2S*)-2-carbamoyl-cyclopentylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoesäure



- 1 g (3.04 mmol) **E-5b** werden in 3.9 mL DMA gelöst und mit 1.3 µL (7.6 mmol, 1.5 eq) Hünig-Base versetzt. Zu der Lösung werden 390 mg (3.04 mmol, 1 eq) cis-2-Aminocyclopentancarbonsäureamid (racemisch) gegeben und die Reaktionsmischung 60 min bei 120 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, der Rückstand in 5 mL 1-Butanol aufgenommen und der Niederschlag abgesaugt. Nach Waschen mit 5 mL kaltem 1-Butanol und Trocknen im Vakuum erhält man 935 mg (2.2 mmol, 73%) **E-8b** in Form eines beigen Feststoffs.

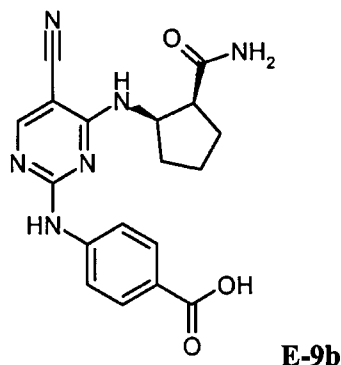
15

MS-ESI⁺: 420/422 (M+H)⁺ (1 x Br)

Das Jod-Derivat **E-8a** wird in analoger Weise aus **E-5a** hergestellt. Die Reaktionstemperatur beträgt dabei jedoch 80 °C.

20

E-9b) (±)-4-[4-((1R*,2S*)-2-Carbamoyl-cyclopentylamino)-5-cyano-pyrimidin-2-ylamino]-benzoesäure



935 mg (2.23 mmol) **E-8b** werden in 8 mL DMF gelöst und unter Argon 403 mg (4.45 mmol, 2 eq) Kupfer(I)cyanid zugegeben. Die gelbe Lösung wird mit 80 mg (0.067 mmol, 3 mol%) Palladium-tetrakis(triphenylphosphin) versetzt und 24 h auf 145 °C erwärmt, wobei ca. 50% des Edukts umgesetzt werden. Es wird abermals die gleiche Menge Katalysator zugegeben, weitere 5 h erwärmt und die Reaktion dann aufgearbeitet. Das Reaktionsgemisch wird über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte filtriert (Lösungsmittel: DMF), das Filtrat bis auf ca. 5 mL eingengt und in ca. 400 mL destilliertes Wasser gegossen. Der dabei entstehende Niederschlag wird abfiltriert, mit 100 mL Wasser gewaschen und in Methanol gelöst. RP-Gel wird zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Über eine Umkehrphase wird chromatographisch gereinigt (von 5% Acetonitril (+0.2 % HCOOH) und 95 % Wasser (+0,2 % HCOOH) auf 50% Acetonitril (+0.2 % HCOOH) und 50 % Wasser (+0.2 % HCOOH)). Es werden 160 mg (0.44 mmol, 20%) **E-9b** als beigefarbener Feststoff isoliert.

$R_f = 0.30$ (Kieselgel, CH_2Cl_2 :MeOH:AcOH 5:1:0.1)

MS-ESI⁺: 367 (M+H)⁺

Beispiel 1

(±)-(1S*,2R*)-2-{2-[4-(Methyl-phenyl-sulfamoyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-cyclopentancarboxamid (Syntheschema A)

150 mg (0.6 mmol) **A-2**, 519 mg (1.98 mmol, 3 eq) 4-Amino-*N*-methyl-*N*-phenylbenzolsulfonamid und 130 µL (0.76 mmol, 1.15 eq) *N*-Ethyldiisopropylamin werden in 3

60

- mL *N,N*-Dimethylacetamid gelöst und die Lösung bei 180 °C 10 min gerührt (Erwärmung mittels Mikrowelle). Die Lösung wird in 30 mL Wasser eingerührt, mit 0.1 N HCl (aq) auf pH 3 gestellt, 3 x mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum die flüchtigen Bestandteile entfernt. Der Rückstand wird säulenchromato-
- 5 graphisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1). Man erhält 92 mg (0.2 mmol) *N*-Methyl-4-(4-methylsulfanyl-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino)-*N*-phenyl-benzolsulfonamid als hellbraunen Feststoff.
- 85 mg (0.19 mmol) dieses Intermediats werden in 7.5 mL Dichlormethan gelöst, 64 mg (0.285 mmol, 1.5 eq, 77%) *m*-Chlorperbenzoesäure hinzu gegeben und 3 h bei RT gerührt.
- 10 Die organische Phase wird 3 x mit 20 ml gesättigter, wässriger NaHCO₃ Lösung gewaschen und damit die 3-Chlorbenzoesäure entfernt. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat erhält man 83 mg (0.18 mmol, 95%) 4-(4-Methansulfinyl-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino)-*N*-methyl-*N*-phenyl-benzolsulfonamid (**A-4a**), das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.
- 15 83 mg (0.18 mmol) **A-4a**, 26 mg *cis*-2-Amino-1-cyclopentancarboxamid (0.2 mmol, 1.1 eq, racemisch) und 35 µL (0.2 mmol, 1.1 eq) Hünig-Base werden in 2 mL DMA gelöst und 1 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 10 mL 0.1 N HCl (aq) eingerührt, 30 min nachgerührt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Abschließend erfolgt eine säulenchromatographische Reinigung (cHex/EE
- 20 60/40 auf 50/50 innerhalb von 20 min). Man erhält 43 mg (0.08 mmol, 45%) der Verbindung **1** als farblosen Feststoff.

In analoger Weise werden **Beispiel 2** und **3** hergestellt.

25 **Beispiel 4**

- (±)-*N*-((1*S**,2*R**)-2-{2-[4-(4-Methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-cyclohexyl)-acetamid (Syntheschema C)
- 38 mg (0.08 mmol) **C-3b** werden in 50 µL DMA gelöst, 25 µL (0.16 mol, 2 eq) Hünig-Base zugegeben und einige Minuten bei RT gelöst. 5 µL Acetylchlorid (1 eq) wird in
- 30 wenig DMA gelöst und zu der Reaktionsmischung getropft. Nach ca. 10 min wird das Reaktionsgemisch in Dichlormethan aufgenommen, mit 10 mL RP-Gel versetzt und alle

flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Es wird chromatographisch über eine RP-Phase gereinigt (AcCN/Wasser 5/95 auf 95/5% in 20 min). Nach Vereinigung der Produktfraktionen und Gefriertrocknung erhält man 18 mg (0.034 mmol, 42%) der Verbindung 4 als farblosen Feststoff.

5

In analoger Weise werden **Beispiel 5 - 12** hergestellt.

Beispiel 13

(±)-1-Methyl-3-((1S*,2R*)-2-{2-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-cyclohexyl)-harnstoff (Syntheschema C)

10 50 mg (0.105 mmol) **C-3b** werden in 50 µL DMF gelöst und mit 55 µL (0.315 mmol, 3 eq) Hünig-Base versetzt. Zu dieser Lösung werden bei RT 6 µL Methylisocyanat (1 eq) gegeben. Nach ca. 10 min wird das Reaktionsgemisch in Dichlormethan aufgenommen, mit 10 mL RP-Gel versetzt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Es wird

15 chromatographisch über eine RP-Phase gereinigt (AcCN/Wasser 5/95 auf 95/5% in 20 min). Nach Vereinigung der Produktfraktionen und Gefriertrocknung erhält man 24 mg (0.045 mmol, 43%) der Verbindung 13 als farblosen Feststoff.

In analoger Weise werden **Beispiele 14 - 17** hergestellt.

20

Beispiel 18

((±)-(1S*,2R*)-2-{2-[4-(4-Methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-cyclohexyl)-carbaminsäuremethylester (Syntheschema C)

30 mg (0.063 mmol) **C-3b** werden in 50 µL DMF gelöst und mit 22 µL (0.126 mmol, 2 eq)

25 Hünig-Base versetzt. Zu dieser Lösung werden bei RT 6 µL Chlorameisensäuremethylester (1.2 eq) gegeben. Nach ca. 10 min wird das Reaktionsgemisch in Dichlormethan aufgenommen, mit 10 mL RP-Gel versetzt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Es wird chromatographisch über eine RP-Phase gereinigt (AcCN/Wasser 5/95 auf 95/5% in 20 min). Nach Vereinigung der Produktfraktionen und Gefriertrocknung erhält

30 man 13 mg (0.025 mmol, 39%) der Verbindung 13 als farblosen Feststoff.

In analoger Weise werden **Beispiel 19** und **20** hergestellt.

Beispiel 21

- [4-(4-Cyclopentylamino-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-(4-methyl-
5 piperazin-1-yl)-methanon (Syntheschema C)
88 mg (0.22 mmol) **C-2a** werden in 290 µL DMA gelöst, 26 µL (0.26 mmol, 1.2 eq) Cyclopentylamin sowie 75 µL (0.44 mmol, 2 eq) Hünig-Base zugegeben und die Reaktionsmischung auf 120 °C erwärmt. Nach ca. 90 min wird das Reaktionsgemisch in ca. 10 mL destilliertes Wasser gegossen und der entstehende Niederschlag abfiltriert. Die
10 Suspension wird 3 x mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mittels gesättigter wässriger NaCl-Lösung und Magnesiumsulfat getrocknet, mit 100 µL dioxanischer HCl versetzen und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Man erhält 106 mg (0.219 mmol, 99%) der Verbindung **21** in Form des Hydrochlorids.

- 15 In analoger Weise werden **Beispiel 22 - 26** hergestellt.

Beispiel 27

- (±)-(1S*,2R*)-2-{2-[4-(4-Methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-
pyrimidin-4-ylamino}-cycloheptancarbonsäuredimethylamid (Syntheschema C)
20 35 mg (0.067 mmol) **C-3d** werden in 250 µL DMF gelöst, 30 µL (0.175 mmol, 2.6 eq) Hünig-Base und abschließend 35 mg (0.11 mmol, 1.6 eq) TBTU zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 10 min bei RT gerührt und dann mit 118 µL Dimethylamin (2 M Lösung in THF, 0.235 mmol, 3.5 eq) versetzt. Es wird 4 h bei 35 °C geschüttelt, danach das Reaktionsgemisch in Acetonitril aufgenommen und mit 6 mL RP-Gel versetzt und alle
25 flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch über RP-Phase (Acetonitril/Wasser 12/88 auf 40/60 in 12 min). Die Produktfraktionen werden gefriergetrocknet und 19 mg (0.035 mmol, 52%) der Verbindung **27** erhalten.

- 30 In analoger Weise werden **Beispiel 28 - 30** hergestellt.

Beispiel 31

(±)-4-[4-((1R*,2S*)-2-Isopropylcarbamoyl-cyclopentylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-N-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-benzamid (Syntheschema D)

Es werden 80 mg (0.18 mmol) **D-4c** in 2.4 mL DMF gelöst, 179 µL (1.03 mol, 1.5 eq)

- 5 Hünig-Base zugegeben und die Lösung mit 83 mg (0.25 mmol, 1.4 eq) TBTU versetzt. Die Lösung wird 40 min bei RT gerührt, danach werden 38.5 µL (0.27 mmol, 1.5 eq) 2-(2-Aminoethyl)-1-methylpyrrolidin zugegeben und 2 Tage gerührt. Danach wird Kieselgel zu der Reaktionsmischung gegeben und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch über eine Normalphasen-Chromatographie
- 10 (DCM/MeOH/NH₃(aq) 5/1/0.1). Man erhält 70 mg (0.125 mmol, 70%) der Verbindung **31**.

In analoger Weise werden **Beispiel 32 - 58** hergestellt.

Beispiel 59

- 15 (±)-(1S*,2R*)-2-{2-[4-(4-Methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-cyclopentancarbonsäureisopropylamid (Syntheschema C)

Es werden 88 mg (0.18 mmol) **C-3d** in 2 mL DMF gelöst, 153 µL (0.90 mmol, 5 eq)

Hünig-Base zugegeben und die Lösung mit 81 mg (0.25 mmol, 1.4 eq) TBTU versetzt. Die Lösung wird 20 min bei RT gerührt, danach werden 12 µL (0.27 mmol, 1.5 eq)

- 20 Isopropylamin zugegeben und 16 h gerührt. Danach wird über basisches Aluminiumoxid filtriert und mit 20 mL Methanol nachgewaschen. Zum Filtrat wird RP-Gel gegeben und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das auf dem RP-Gel immobilisierte Rohprodukt wird über eine Umkehrphase gereinigt (von 95% Wasser (+0.2% HCOOH) und 5% Acetonitril (+0.2% HCOOH) auf 55% Wasser und 45% Acetonitril in 20 min).
- 25 Entsprechende Produktfraktionen werden mit 1 eq konzentrierter Salzsäure versetzt und mittels Gefriertrocknung vom Lösemittel befreit. Zurück bleiben 14 mg (0.025 mmol, 14%) des Hydrochlorids der Verbindung **59** als farbloser Film.

In analoger Weise werden **Beispiel 60 - 69** hergestellt.

- 30 Die Beispiele **68** und **69** sind chiral, sie werden entsprechend aus **C-2a**, Verwendung der Enantiomere der cis-2-Aminocyclopentancarbonsäure und abschließender Bildung des

Isopropylamids hergestellt. Alternativ können **68** und **69** auch durch präparative chirale HPLC aus **59** gewonnen werden.

Beispiel 70

- 5 (±)-(1S*,2R*)-2-{2-[3-Chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-cyclopentancarbonsäureisopropylamid
(Syntheschema B)
- 30 mg (85.5 μmol) **B-2a** werden in 100 μL NMP gelöst und mit 35 mg (0.14 mmol, 1.6 eq) (4-Amino-2-chlor-phenyl)-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methanon versetzt. Zu dieser
- 10 Reaktionsmischung werden 107 μL 4 M HCl in Dioxan (0.43 mmol, 5 eq) gegeben und 12 h bei 5 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in DCM/MeOH/NH₃ 9/1/0.1 aufgenommen und mit 6 mL RP-Gel versetzt, die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und über eine RP-Phase chromatographisch gereinigt (von 5% Acetonitril auf 95% Acetonitril in 10 min). Entsprechende Produktfraktionen werden mittels Gefriertrocknung vom Lösemittel
- 15 befreit. Zurück bleiben 35 mg (0.06 mmol, 72%) der Verbindung **70**.

In analoger Weise werden **Beispiel 71 - 75** hergestellt.

Beispiele 76 - 105 (Allgemeine Arbeitsvorschrift)

- 20 1 eq der Verbindung **B-4** (für die **Beispiele 98 – 101** die Verbindung **E-8b** und für die **Beispiele 102 – 105** die Verbindung **E-8a**) wird in DMF (ca. 1 – 10 mL pro mmol) gelöst, 4 - 6 eq Hünig-Base und anschließend 1.3 – 1.5 eq TBTU zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 10 – 30 min bei RT gerührt und anschließend 1 – 1.5 eq des Amins oder Anilins zugegeben. Nach Ende der Reaktion wird die Reaktionsmischung mit
- 25 Kieselgel versetzt, alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und das Produkt durch eine Säulenchromatographie (Normal- oder RP-Phase) gereinigt und isoliert.

Beispiel 106

- (±)-(3-[4-((1R*,2S*)-2-Carbamoyl-cyclopentylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-N-phenylbenzamid (Syntheschema A)
- 30

55

700 mg (3.06 mmol) **A-3** werden in 6 mL DMA gelöst. 800 µL (4.6 mmol, 1.5 eq) Hünig-Base wird zugegeben und 440 mg cis-2-Amino-1-cyclopentancarboxamid, gelöst in 24 mL DMA, zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei RT gerührt. Nach 1 h wird mit 400 mL Dichlormethan verdünnt und 2 x mit je 200 mL halbgesättigter Ammoniumchloridlösung
5 extrahiert, danach über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück bleiben 1.1 g rohes (±)-(1S*,2R*)-2-(2-Methylsulfonyl-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-cyclopentancarbonsäureamid als beigen Feststoff. Dieses wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Dazu wird der Feststoff in 60 mL THF gelöst, portionsweise 1.31 g (5.5 mmol, 77% 2 eq)
10 mCPBA zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Die organische Phase wird 3 x mit 20 mL gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat Lösung gewaschen und damit die 3-Chlorbenzoesäure entfernt. Nach Trocknung der organischen Phase über Magnesiumsulfat erhält man 1.15 g rohes (±)-(1S*,2R*)-2-(2-Methansulfonyl-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-cyclopentancarbonsäureamid, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe
15 eingesetzt wird.

150 mg (0.45 mmol) (±)-(1S*,2R*)-2-(2-Methansulfonyl-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-cyclopentancarbonsäureamid werden in 500 µl NMP gelöst, 148 mg (0.68 mmol, 1.5 eq) *m*-Aminobenzanilid zugegeben. Zu dieser Lösung werden 34 µL Salzsäure (4 M Lösung in Dioxan, 0.3 eq) gegeben und 16 h bei 50 °C gerührt. Die Reaktionsmischung
20 wird in 30 mL Wasser eingerührt, mit 10 mL 0,1 N HCl auf pH 3 gestellt und 3 x mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in Cyclohexan/Ethylacetat 60/40 verrührt, der Niederschlag abgesaugt und mit 2-Propanol gewaschen. Man erhält 15 mg (0.03 mmol, 7%) der Verbindung **106** als
25 farblosen Feststoff.

In analoger Weise werden **Beispiel 107-109** hergestellt. Hier erfolgte die Reinigung säulenchromatographisch (Ethylacetat/Cyclohexan, Kieselgel).

Beispiel 110

(±)-((1S,2R)-2-{5-Brom-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-pyrimidin-4-ylamino}-cyclopentancarbonsäure-cyclopropylamid (Syntheschema E)

- 39 mg (0.077 mmol) **E-7b** werden in 500 µL DMF gelöst, 66 µL (0.39 mmol, 5 eq) Hünig-Base und 35 mg (0.11 mmol, 1.4 eq) TBTU zugegeben. Die Lösung wird 20 min bei RT gerührt und nun werden 8 µL (0.116 mmol, 1.5 eq) Cyclopropylamin zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Es wird über basisches Aluminiumoxid filtriert, mit ca. 20 mL Methanol nachgewaschen und das Filtrat mit 8 mL RP-Gel versetzt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wird über eine Umkehrphase gereinigt. (von 95% Wasser (+0.2% HCOOH) und 5% Acetonitril (+0.2% HCOOH) auf 5% Wasser und 95% Acetonitril in 20 min). Entsprechende Produktfraktionen werden mittels Gefriertrocknung vom Lösemittel befreit. Man erhält Verbindung **110** als farblosen Film, 12 mg (0.021 mmol, 27%).

MS-ESI⁺: 542/544 (M+H)⁺ (1 Br)

15

In analoger Weise werden **Beispiel 111 - 120** hergestellt.

Beispiel 121

N-Methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-4-{4-[(±)-(1R*,2S*)-2-(pyrrolidin-1-carbonyl)-cyclopentylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino}-benzamid (Syntheschema C)

- 80 mg (0.15 mmol) **C-3e** werden in 1.4 mL DMF gelöst, 132 µL (0.77 mmol, 5 eq) Hünig-Base und 69 mg (0.22 mmol, 1.4 eq) TBTU zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei RT gerührt, nun werden 119 µL (0.144 mmol, 9.4 eq) Pyrrolidin zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Es wird über basisches Aluminiumoxid filtriert, mit ca. 20 mL Methanol nachgewaschen und das Filtrat mit Kieselgel versetzt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wird säulenchromatographisch gereinigt. (DCM/MeOH/NH₃ 9/1/0.1). Nach Sammlung der Produktfraktionen, Versetzen mit 100 µL HCl (4 M Lösung in Dioxan) und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Hydrochlorid der Verbindung **121** als farblosen Film, 29 mg (0.048 mmol, 31%).
- 30 MS-ESI⁺: 574 (M+H)⁺

In analoger Weise wurden **Beispiel 122 - 128** hergestellt.

Beispiel 129

- 4-[4-((1R,3S)-3-Carbamoyl-cyclopentylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamid (Syntheschema C)
- 75 mg (0.14 mmol) **C-3f** werden in 1 mL DMF gelöst, 123 µl (0.7 mmol, 5 eq) Hünig-Base zugegeben und die Reaktionsmischung 30 min lang gerührt. Nun werden 14 µL (0.22 mmol, 1.5 eq) wässrige Ammoniaklösung (28%) zugegeben und bei RT 5 h lang gerührt. Die Lösung wird mit RP-Gel versetzt, alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch gereinigt (von 10% Acetonitril (+0.2 % HCOOH) und 90% Wasser (+0.2 % HCOOH) auf 24% Acetonitril und 76% Wasser in 12 min). Die Produktfraktionen werden mit 100 µL dioxanischer HCl versetzt und alle flüchtigen Bestandteile mittels Gefriertrocknung entfernt. Man erhält 35 mg (0.063 mol, 44%) der Verbindung **129** in Form des Hydrochlorids.

15

In analoger Weise wird **Beispiel 130** hergestellt.

Beispiel 131

- (±)-(1S*,2R*)-2-[2-(4-Acetylamino-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-cyclopentancarbonsäureisopropylamid (Syntheschema D)
- 22 mg **D-6c** werden in 1 mL THF gelöst, mit 14 µL (0.075 mmol, 1.5 eq) Hünig-Base versetzt und nun 3 µL Acetylchlorid, gelöst in 500 µL THF, zugegeben. Nach ca. 90 min wird die Reaktionslösung mit 10 mL Methanol verdünnt und 8 mL RP-Gel zugegeben. Es erfolgt eine chromatographische Reinigung über eine Umkehrphase (von 78% Wasser (+0.2% HCOOH) und 22% Acetonitril (+0.2% HCOOH) auf 51% Wasser und 49% Acetonitril in 15 min). Die entsprechenden Produktfraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel mittels Gefriertrocknung entfernt. Man erhält 14 mg (0.028 mmol, 54%) der Verbindung **131**.

- 30 In analoger Weise werden **Beispiel 132 - 133** hergestellt.

Beispiel 134

(±)-(1S*,2R*)-2-{5-Cyano-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-pyrimidin-4-ylamino}-cyclopentancarbonsäureamid (Syntheschema E)

40 mg (0.11 mmol) **E-9b** werden in 1.5 mL DMF gelöst, 110 µL (0.63 mmol, 5.8 eq)

- 5 Hünig-Base zugegeben und die Reaktionsmischung 40 min lang gerührt. Nun werden 18 µL (0.16 mmol, 1.5 eq) *N*-Methylpiperazin zugegeben und bei RT 48 h lang gerührt. Die Lösung wird mit Kieselgel versetzt, alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 9/1). Man erhält 33 mg (0.07 mol, 67%) der Verbindung **134**.

10

In analoger Weise werden **Beispiel 135 - 136** hergestellt.

Beispiel 137

(±)-(1S*,2R*)-2-{5-Cyclopropylethynyl-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-

- 15 phenylamino]-pyrimidin-4-ylamino}-cyclopentancarbonsäureamid (Syntheschema E)
50 mg (0.09 mmol) **105** werden in 220 µL DMF gelöst und nachfolgend 15 mg Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium (0.021 mmol, 23 mol%) sowie 10 mg (0.03 mmol, 0.58 eq) Kupfer(I)jodid zugegeben. Die Lösung wird mit 320 µL Hünig-Base versetzt und danach mit 18 mg (0.27 mmol, 3 eq) Ethinylcyclopropan. Die Reaktionsmischung wird mit
20 einem Gemisch aus DCM/MeOH/NH₃ 4/1/0.1 über Kieselgel filtriert und nachfolgend 6 mL RP-Gel zugegeben. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile erfolgt säulenchromatographische Reinigung über eine RP-Phase, (von 95% Wasser (+0.2% HCOOH) und 5% Acetonitril (+0.2% HCOOH) auf 50% Wasser und 50% Acetonitril in 20 min). Die entsprechenden Produktfraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel
25 mittels Gefriertrocknung entfernt. Man erhält 32 mg (0.065 mmol, 71%) der Verbindung **137**.

- In analoger Weise werden **Beispiel 138 – 139** hergestellt, wobei in **Beispiel 138** die Reaktion unter einer Propinatmosphäre in einem Stickstoffkolben bei 40 °C durchgeführt
30 wird.

Beispiel 140

(±)-4-[4-((1R*,2S*)-2-Carbamoyl-cyclopentylamino)-5-cyclopropyl-pyrimidin-2-ylamino]-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamid (Syntheschema E)

- 100 mg (0.15 mmol) **104** werden in 1.4 mL Dioxan suspendiert und 13 mg (0.15 mmol, 1
5 eq) Cyclopropylboronsäure zugegeben. Die Lösung wird im Vakuum entgast und unter
Argon werden 3.5 mg (0.004 mmol, 3 mol%) Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphino)-
ferrocen]palladium(II)-Dichlormethan Addukt (PdCl₂dppf DCM) zugegeben sowie 2 mL
Natriumcarbonat-Lösung (2 M in Wasser). Das Zwei-Phasen-Gemisch wird 5 min auf 130
°C erwärmt (CEM Mikrowelle, 100 W). Die organische Phase wird abgetrennt, mit
10 Methanol verdünnt und mit 6 mL RP-Gel versetzt. Nach Entfernen der flüchtigen
Bestandteile erfolgt säulenchromatographische Reinigung über eine Umkehrphase. (von
97% Wasser (+0.2% HCOOH) und 3% Acetonitril (+0.2% HCOOH) auf 70% Wasser und
30% Acetonitril in 12 Minuten v). Die entsprechenden Produktfraktionen werden vereinigt
und das Lösungsmittel mittels Gefriertrocknung entfernt. Man erhält 2 mg (0.003 mmol,
15 2%) der Verbindung **140**.

Beispiel 141

(±)-(1S*,2R*)-2-[2-(4-[1,4]Diazepan-1-yl-3-fluor-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-cyclopentancarbonsäureisopropylamid (Syntheschema B)

- 23 mg (0.066 mmol) **B-2a** werden in 100 µL NMP gelöst, 17 mg (0.079 mmol, 1.2 eq) 3-
Fluor-4-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-phenylamin und abschließend 46 µL HCl (0.18
mmol, 2.8 eq, 4 M Lösung in Dioxan) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 12 h
bei 90 °C erwärmt, mit 6 mL RP-Gel versetzt und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum
entfernt. Es erfolgt eine chromatographische Reinigung über eine Umkehrphase (von 95%
25 Wasser (+0.2% HCOOH) und 5% Acetonitril (+0.2% HCOOH) auf 55% Wasser und 45%
Acetonitril in 25 min). Die entsprechenden Produktfraktionen werden vereinigt und das
Lösungsmittel mittels Gefriertrocknung entfernt. Man erhält 3 mg (0.005 mmol, 8%) der
Verbindung **141**.

- 30 In analoger Weise werden **Beispiel 142 - 144** hergestellt.

20

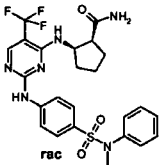
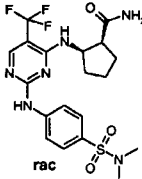
Beispiel 145

(±)-(1R*,2R*)-2-{2-[4-(4-Methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-cyclopentancarbonsäureamid (Syntheschema C)

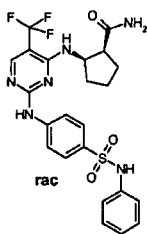
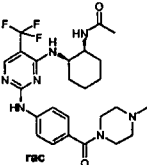
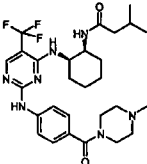
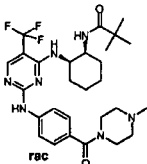
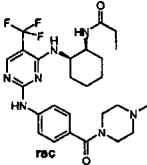
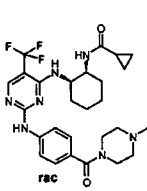
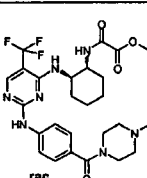
100 mg (0.25 mmol) C-2a werden in 1 mL 1-Butanol gelöst und diese Lösung mit 35 mg
5 (0.275 mmol, 1.1 eq) racemischem trans-2-Aminocyclopentancarbonsäureamid sowie 60
µL (0.35 mmol, 1.4 eq) Hünig-Base versetzt. Bei 110 °C (100W, Mikrowelle CEM) wird
30 min bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Man gibt zum Reaktionsgemisch ca. 20 mL
Methanol, versetzt mit RP-Gel (ca. 8 mL) und entfernt alle flüchtigen Bestandteile im
Vakuum. Es wird über eine RP-Säule gereinigt (von 95% Wasser (+0.2% HCOOH) und
10 5% Acetonitril (+0.2% HCOOH) auf 55% Wasser und 45% Acetonitril in 20 min).
Entsprechende Produktfraktionen werden mit konzentrierter Salzsäure versetzt und mittels
Gefriertrocknung vom Lösemittel befreit. Man erhält 77 mg (0.146 mmol, 58%) der
Verbindung 145 als farblosen Feststoff.

15 In analoger Weise werden Beispiel 146 - 147 hergestellt, wobei die Herstellung von
Beispiel 148 analog zu Beispiel 129 erfolgt (nukleophile Substitution mit der β-
Aminosäure ausgehend von C-2a und abschließende Amidknüpfung mit Ammoniak).

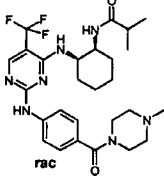
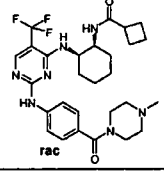
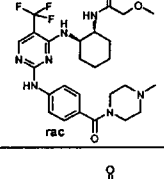
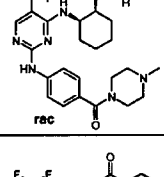
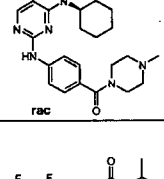
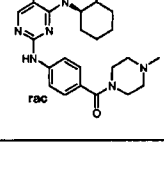
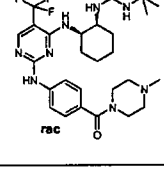
Beispiele 1 – 148

Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
1		0.32	EE:CHex 1:1		2.20	535	306
2		0.20	EE:CHex 1:1			473	

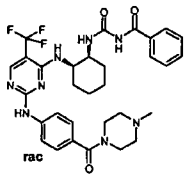
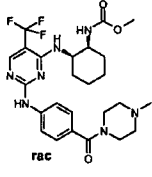
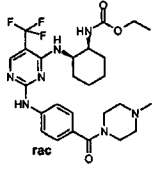
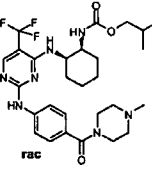
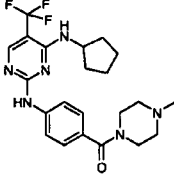
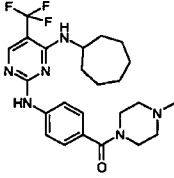
71

Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
3		0.20	EE:hex 1:1			521	
4		0.46	DCM:MeOH: NH ₃ 9:1:0.1		1.41	520	276
5		0.30	DCM:MeOH:N H ₃ 9:1:0.1		1.51	562	279
6		0.39	DCM:MeOH: NH ₃ 9:1:0.1		1.54	562	280
7		0.39	DCM:MeOH: NH ₃ 9:1:0.1		1.53	534	279
8		0.29	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1		1.59	549	279
9		0.34	DCM:MeOH: NH ₃ 9:1:0.1		1.60	564	280 / 296

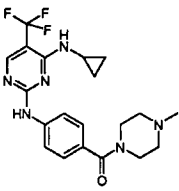
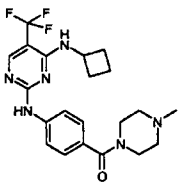
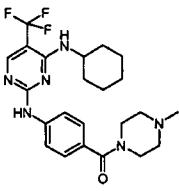
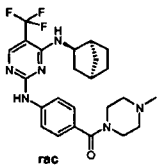
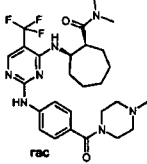
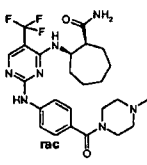
72

Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
10		0.34	DCM:MeOH: H ₃ 9:1:0.1		1.62	548	279
11		0.32	DCM:MeOH: NH ₃ 9:1:0.1		1.40	560	280
12		0.32	DCM:MeOH: NH ₃ 9:1:0.1		1.55	550	279
13		0.16	DCM:MeOH: H ₃ 9:1:0.1		1.44	535	277
14		0.39	DCM:MeOH: NH ₃ 9:1:0.1		1.52	549	278
15		0.36	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1	153- 156	1.31	563	276
16		0.35	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1		1.49	577	277

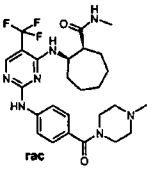
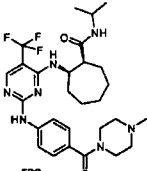
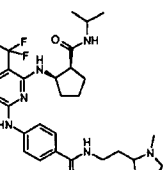
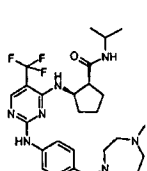
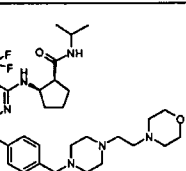
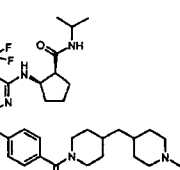
73

Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
17	 <i>rac</i>	0.43	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1	137-139	1.67	625	280 / 298
18	 <i>rac</i>	0.44	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1		1.30	536	277
19	 <i>rac</i>	0.53	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1		1.34	550	277
20	 <i>rac</i>	0.42	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1		1.65	578	281/297
21		0.52	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.49	449	277
22		0.50	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.58	477	278

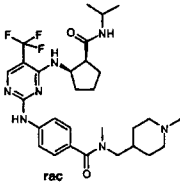
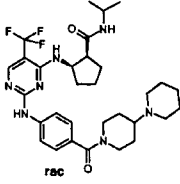
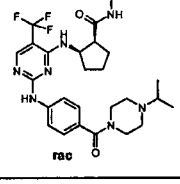
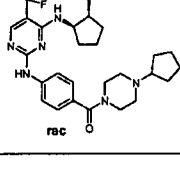
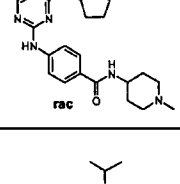
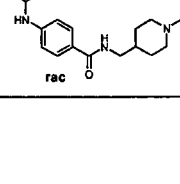
74

Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
23		0.48	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.33	421	279
24		0.49	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.52	435	2.78
25		0.55	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.47	463	277
26		0.50	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.61	475	279
27		0.39	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1		1.63	548	279
28		0.25	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1	138- 141	1.49	520	278

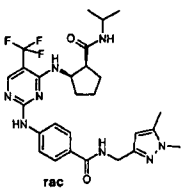
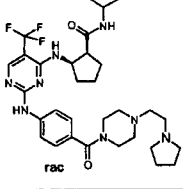
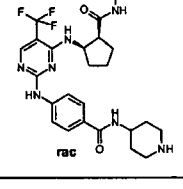
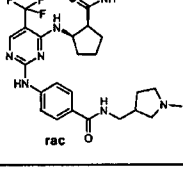
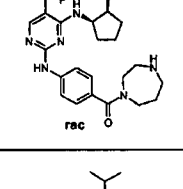
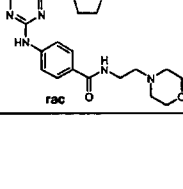
78

Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
29		0.26	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1		1.55	534	278
30		0.30	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1		1.54	562	279
31		0.06	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.47	562	297
32		0.25	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.30	548	276
33		0.35	DCM:MeOH:N H ₃ 5:1:0.1		1.35	633	277
34		0.04	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.42	631	281

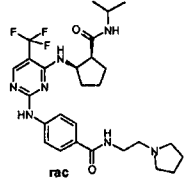
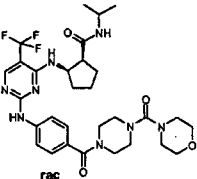
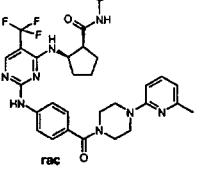
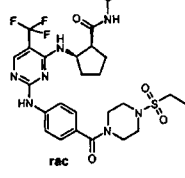
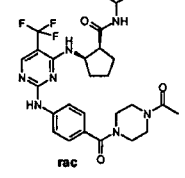
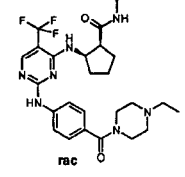
76

Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
35		0.09	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.45	576	276
36		0.47	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.49	602	278
37		0.63	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.34	562	278
38		0.58	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.55	588	280
39		0.41	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.42	548	288
40		0.24	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.43	562	287

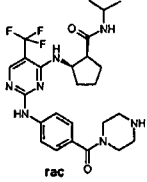
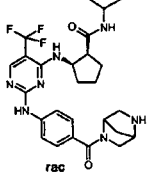
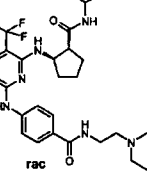
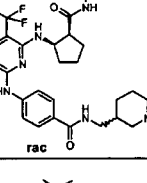
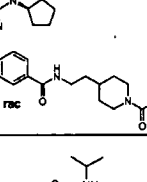
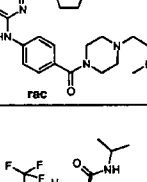
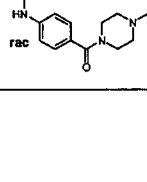
57

Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
41	 rac	0.63	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.98	559	305
42	 rac	0.39	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.36	617	277
43	 rac	0.10	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.42	534	288
44	 rac	0.26	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.47	548	298
45	 rac	0.45	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.31	534	276
46	 rac	0.64	DCM:MeOH:N H ₃ 5:1:0.1	131- 134	1.49	564	304

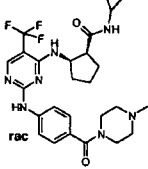
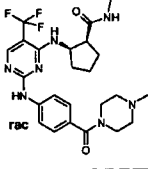
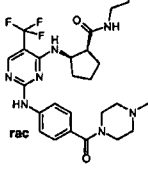
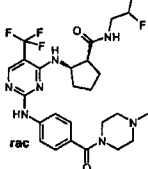
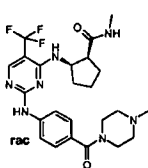
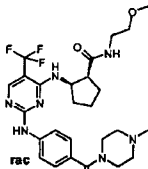
78

Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
47		0.53	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	123-126	1.49	548	303
48		0.80	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.88	633	279
49		0.70	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.68	611	304
50		0.34	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		2.02	612	280
51		0.78	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.81	562	279
52		0.68	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.30	548	279

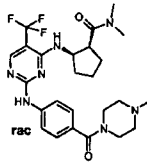
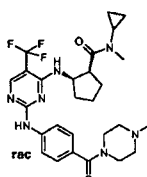
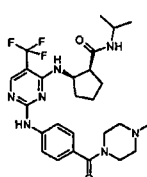
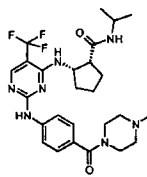
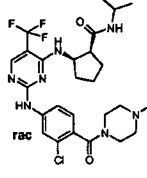
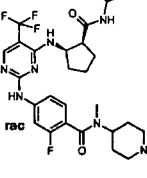
29

Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
53	 rac	0.10	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.52	520	279
54	 rac	0.16	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.30	532	280
55	 rac	0.67	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	126-129	1.53	562	34
56	 rac				1.47	562	298
57	 rac				2.43	662	306
58	 rac	0.69	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.40	605	279
59	 rac	0.46	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.57	534	279

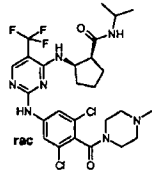
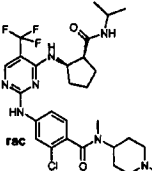
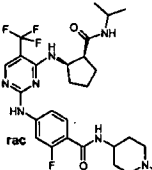
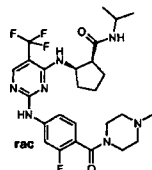
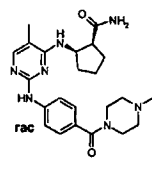
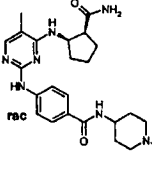
80

Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
60		0.58	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.51	532	280
61		0.55	DCM:MeOH:NH ₃ 3 5:1:0.1		1.48	520	279
62		0.54	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.50	538	279
63		0.59	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.58	556	280
64		0.63	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.39	506	278
65		0.62	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.48	550	279

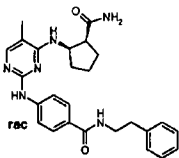
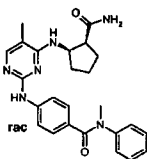
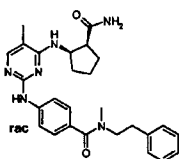
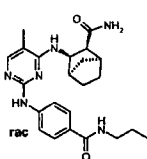
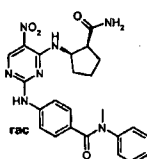
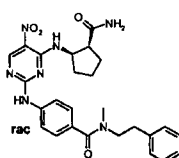
81

Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
66		0.62	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.37	520	299
67		0.64	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.30	546	276
68		0.46	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	189-192	1.40	534	279
69		0.46	DCM:MeOH:NH ₃ 3 5:1:0.1		1.40	534	279
70		0.35	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1		1.47	568/570 (1 Cl)	274
71		0.15	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1		1.54	580	272/297

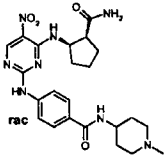
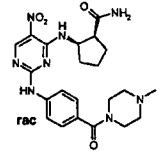
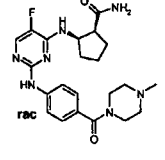
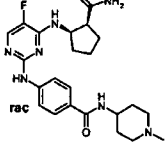
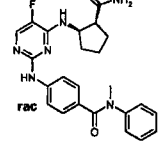
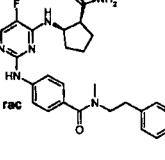
82

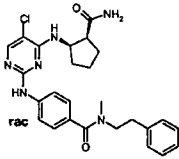
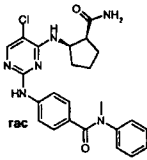
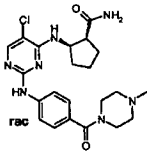
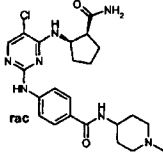
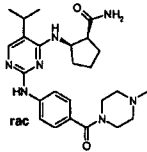
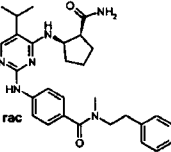
Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
72		0.43	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1		1.60	602/604 (2 Cl)	275/299
73		0.14	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1		1.52	582/584 (1 Cl)	276/298
74		0.19	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1		1.53	566	305
75		0.38	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1		1.46	552	299
76		0.33	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1			438	
77		0.12	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1			452	

83

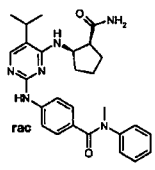
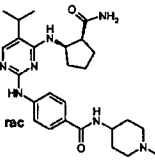
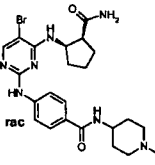
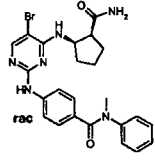
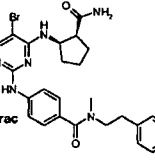
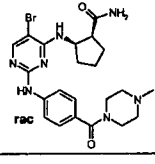
Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI) ⁺ [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
78		0.34	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.53	459	284
79		0.69	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.40	445	258/284
80		0.75	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	213-214	1.53	473	266
81		0.39	EE:MeOH 8:2	228 - 231	1.61	421	283
82		0.65	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	239-242	1.95	476	262/384
83		0.74	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	132-134	2.06	504	258/383

84

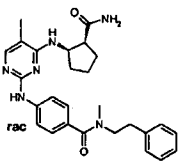
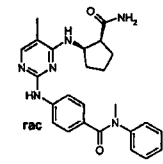
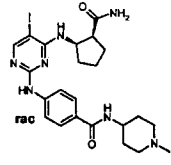
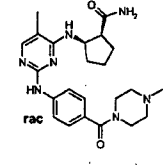
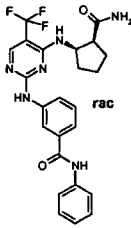
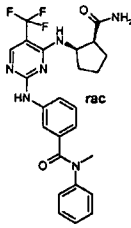
Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
84		0.16	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.41	483	268/384
85		0.47	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	222-224	1.39	469	262/383
86		0.35	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1			442	
87		0.18	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1			456	
88		0.75	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.52	449	261
89		0.74	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.62	477	265

Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
90		0.72	DCM:MeOH:NH ₃ 3.5:1:0.1		1.79	493	275
91		0.78	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.67	465	286
92		0.70	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1			458	
93		0.18	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.18	472	285
94		0.51	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.15	466	273
95		0.84	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.64	501	267

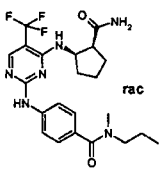
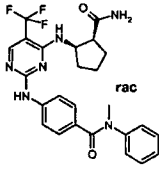
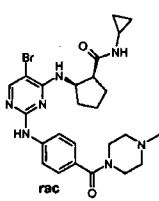
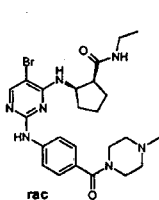
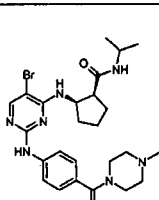
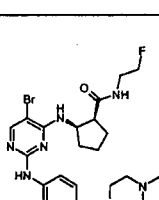
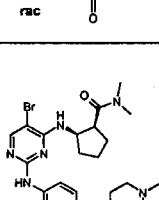
26

Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
96		0.72	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	226- 229	1.51	473	262/283
97		0.17	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.20	480	285
98		0.23	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	172- 174	1.24	516/518	286
99		0.60	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	144- 146	1.72	509/511	286
100		0.53	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.81	537/539	276
101		0.45	DCM:MeOH :NH ₃ 5:1:0.1			502/504	

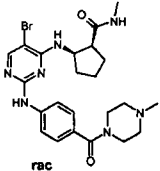
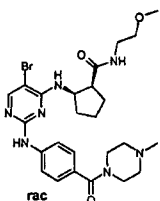
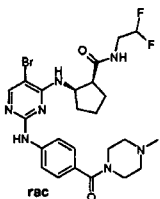
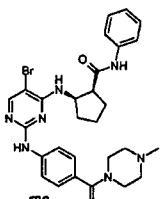
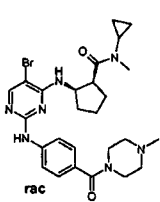
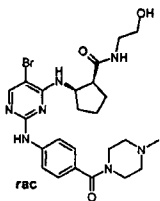
87

Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
102		0.61	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.77	585	277
103		0.68	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	145-148	1.68	557	288
104		0.25	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	171-174	1.27	564	290
105		0.58	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.15	550	278
106		0.53	EE:chex		1.96	485	268
107		0.35	EE		1.95	499	266

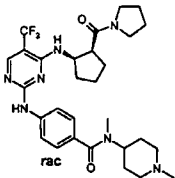
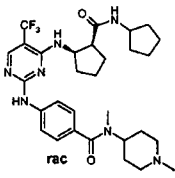
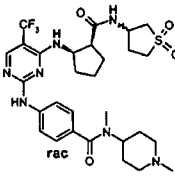
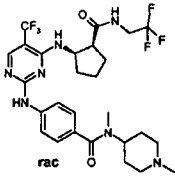
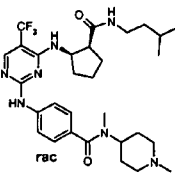
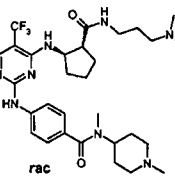
88

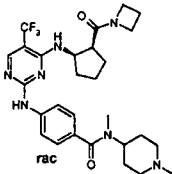
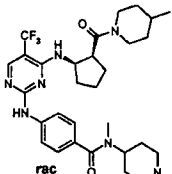
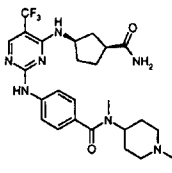
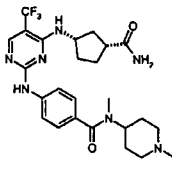
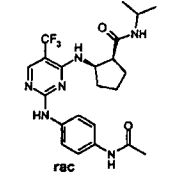
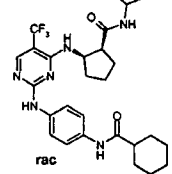
Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
108	 rac	0.16	EE		1.86	465	275
109	 rac	0.30	EE		1.94	499	299
110	 rac	0.62	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.33	542/544	279
111	 rac	0.64	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.30	530	278
112	 rac	0.68	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.39	544/546	280
113	 rac	0.67	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.26	548/550	278
114	 rac	0.64	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.29	530/532	279

Ag

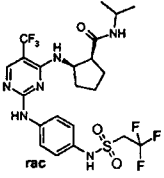
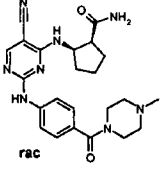
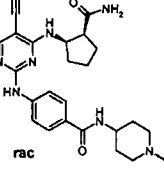
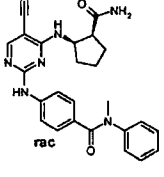
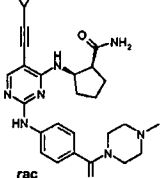
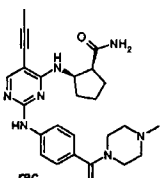
Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel	Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI) ⁺ [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
115	 <i>rac</i>	0.55	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		516/518	
116	 <i>rac</i>	0.61	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	1.25	560/562	279
117	 <i>rac</i>	0.66	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	1.34	566/568	279
118	 <i>rac</i>	0.73	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	1.36	579/581	277
119	 <i>rac</i>	0.71	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	1.45	556/558	280
120	 <i>rac</i>	0.44	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		546/548	

90

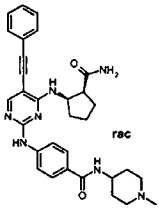
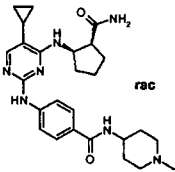
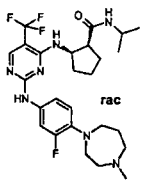
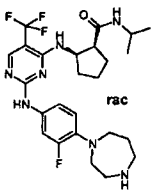
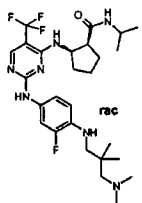
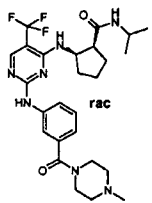
Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
121		0.47	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1			574	
122		0.56	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1			588	
123		0.17	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1			638	278
124		0.19	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	179- 184x		602	278
125		0.25	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	129- 134		590	246/278
126		0.03	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1			605	246/278

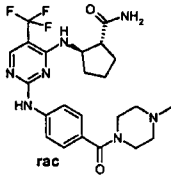
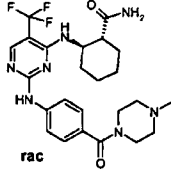
Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI) ⁺ [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
127		0.24	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1			560	274
128		0.74	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1			602	
129		0.10	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1			520	270
130		0.10	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	211 (Zers.)		520	270
131		0.70	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1			465	278
132			DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	0.83		533	242/282

92

Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
133		0.62	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1			569	274
134		0.33	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.28	449	319
135		0.08	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.37	463	322
136		0.68	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.91	456	323
137		0.37	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1	151-154	1.35	488	297
138		0.32	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1	167-169	1.15	462	291

93

Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
139		0.19	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1	156-158		538	
140					1.20	478	286
141		0.16	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1		1.38	538	280
142		0.65	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1		1.52	524	280
143		0.66	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1		1.51	554	275
144		0.58	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0.1		1.57	534	268

Bsp. Nr.	Struktur	R _f / Laufmittel		Smp. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
145		0.47	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.24	492	276
146		0.61	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.43	506	277
147		0.58	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.21	516/518	278
148		0.55	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0.1		1.22	506	275

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

- 5
- Wie durch DNA-Färbung mit darauf folgender FACS oder Cellomics Array Scan Analysen gezeigt werden konnte, ist die durch die erfindungsgemäßen Verbindungen bewirkte Proliferationsinhibition vor allem durch Fehler in der Chromosomensegregation vermittelt. Wegen der Anhäufung von Fehlsegregationen kommt es zu einer massiven Polyploidie, die letztlich in einer Proliferationshemmung oder sogar Apoptose münden kann. Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (1), deren Isomere und deren physiologisch
- 10

98

verträgliche Salze sowie Polymorphe zur Behandlung von Erkrankungen, die durch exzessive oder abnormale Zellproliferation charakterisiert sind.

Beispiel Aurora-B Kinaseassay

- 5 Es wurde ein radioaktiver Enzymhemmungs-Assay entwickelt, der Baculovirus-exprimiertes rekombinantes N-terminal mit einem Histidine(6)-Epitop (His-) ausgestattetes humanes Aurora B Wildtyp Protein verwendet, das aus infizierten Insekten Zellen (SF21) gewonnen und gereinigt wird.

10 Expression und Reinigung

- Hierzu werden beispielsweise 300×10^6 SF21 Zellen in SF-900II Insektenzell-Medium (Invitrogen) mit einer passenden Menge Bakuloviruslösung für 1 h bei 27 °C inkubiert (Fernbachkolben-Schüttler, 50 rpm). Danach werden 250ml SF-900 II Medium zugegeben und für 3 Tage geschüttelt (100 rpm, 27 °C). Drei Stunden vor der Ernte wird der Kultur
- 15 Okadainsäure ($C_{44}H_{68}O_{13}$, Calbiochem #495604) zugesetzt (Endkonzentration 0.1 μ M) um Phosphorylierungsstellen auf rekombinantem Aurora B zu stabilisieren. Die Zellen werden durch Zentrifugation (1000 rpm, 5 min, 4 °C) pelletiert, der Überstand verworfen und das Pellet in flüssigem Stickstoff gefroren. Das Pellet wird aufgetaut (37 °C, 5 min) und in Lysispuffer resuspendiert. Für 200 mL Ausgangskulturvolumen werden 40 mL Lysispuffer
- 20 (25 mM Tris/Cl, 10 mM $MgCl_2$, 300 mM NaCl, 20 mM Imidazol, pH 8.0, 0.07% 2-Mercaptoethanol und Protease-Inhibitor-Complete von Roche Diagnostics) verwendet. Nach zwei zügigen Gefrier/Auftauzyklen (Flüssigstickstoff zu 37 °C), wird das Lysat für 30 min auf Eis gehalten, danach mit gewaschenen Ni-NTA Kügelchen (Ni-NTA Superflow Beads, 4 mL pro 200 mL Ausgangskultur) inkubiert (2 h, 4 °C) und in eine Econo-Pac
- 25 Säule (Biorad #732-1010) gefüllt. Fünf Waschungen mit jeweils 10 Säulenvolumen Waschpuffer (25 mM Tris/Cl, 10 mM $MgCl_2$, 1000 mM NaCl, 20 mM Imidazol, pH 8.0, 0.07% 2-Mercaptoethanol und Protease-Inhibitor-Complete von Roche Diagnostics) gehen der Elution in 8ml (pro 200ml Ausgangskultur) Elutionspuffer (25 mM Tris/Cl pH 8.0, 300 mM NaCl, 10 mM $MgCl_2$, 0.03% Brij-35, 10% Glycerol, 0.07% 2-Mercaptoethanol, 400
- 30 mM Imidazol) voraus. Die vereinigten Eluatfraktionen werden mittels einer Sephadex

G25-Säule entsalzt und in Einfrierpuffer (50 mM Tris/Cl pH 8.0, 150 mM NaCl, 0.1 mM EDTA, 0.03% Brij-35, 10% Glycerol, 1 mM DTT) überführt.

Kinase-Assay

- 5 Testsubstanzen werden in eine Polypropylenplatte (96 Vertiefungen, Greiner #655 201) vorgelegt, um einen Konzentrationsrahmen von 10 μ M - 0.0001 μ M abzudecken. Die Endkonzentration von DMSO im Assay ist 5%. Zu vorgelegten 10 μ L Testsubstanz in 25% DMSO werden 30 μ L Protein-Mix (50 mM Tris/Cl pH 7.5, 25 mM $MgCl_2$, 25 mM NaCl, 167 μ M ATP, 200 ng His-Aurora B in Einfrierpuffer) pipettiert und 15 min bei RT
- 10 inkubiert. Danach werden 10 μ L Peptid-Mix (100 mM Tris/Cl pH 7.5, 50 mM $MgCl_2$, 50 mM NaCl, 5 μ M NaF, 5 μ M DTT, 1 μ Ci gamma-P33-ATP [Amersham], 50 μ M Substratpeptid [Biotin-EPLERRLSLVPDS oder Multimere davon, oder Biotin-EPLERRLSLVPKM oder Multimere davon, bzw. Biotin-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGL]) zugegeben. Die Reaktion wird 75 min
- 15 inkubiert (Raumtemperatur) und durch Zugabe von 180 μ L 6.4% Trichloressigsäure gestoppt und für 20 min auf Eis inkubiert. Eine Multiscreen Filtrationsplatte (Millipore, MAIP NOB10) wird mit zunächst 100 μ L 70% Ethanol und danach mit 180 μ L Trichloressigsäure äquilibriert und die Flüssigkeiten mit einem geeigneten Absauggerät entfernt. Danach wird die gestoppte Kinase-Reaktion aufgebracht. Nach 5 Waschschr
- 20 mit jeweils 180 μ L 1% Trichloressigsäure wird der untere Teil der Platte getrocknet (10-20 min bei 55 °C) und 25 μ L Scintillations-Cocktail (Microscint, Packard # 6013611) zugegeben. Inkorporiertes gamma-Phosphat wird mithilfe eines Wallac 1450 Microbeta Flüssigscintillations Zählers quantifiziert. Proben ohne Testsubstanz oder ohne Substratpeptid dienen als Kontrollen. IC₅₀ Werte werden mittels Graph Pad Prism Software
- 25 ermittelt.

- Die anti-proliferative Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird im Proliferationstest an kultivierten humanen Tumorzellen und/oder in einer Zell Zyklus Analyse, beispielsweise an NCI-H460 Tumorzellen, bestimmt. Die Verbindungen zeigen
- 30 in beiden Testmethoden eine gute bis sehr gute Wirksamkeit, d.h. beispielsweise einen

EC₅₀-Wert im NCI-H460-Proliferationstest kleiner 5 µmol/L, in der Regel kleiner 1 µmol/L.

Messung der Inhibierung der Proliferation an kultivierten humanen Tumorzellen

- 5 Zur Messung der Proliferation an kultivierten humanen Tumorzellen werden Zellen der Lungen Tumorzell-Linie NCI-H460 (erhalten von American Type Culture Collection (ATCC)) in RPMI 1640 Medium (Gibco) und 10% fötalem Rinderserum (Gibco) kultiviert und in der log-Wachstumsphase geerntet. Anschließend werden die NCI-H460 Zellen in 96-well Flachbodenplatten (Falcon) mit einer Dichte von 1000 Zellen pro well in RPMI
- 10 1640 Medium eingebracht und über Nacht in einem Inkubator (bei 37 °C und 5 % CO₂) inkubiert. Die Wirksubstanzen werden in verschiedenen Konzentrationen (gelöst in DMSO; DMSO-Endkonzentration: 0.1%) zu den Zellen zugegeben. Nach 72 h Inkubation werden zu jedem well 20 µl AlamarBlue Reagenz (AccuMed International) zugesetzt, und die Zellen für weitere 5-7 h inkubiert. Nach Inkubation wird der Farbumsatz des
- 15 AlamarBlue Reagenz in einem Wallac Microbeta Fluoreszenzspektrophotometer bestimmt. EC₅₀ Werte werden mittels Standard Levenburg Marquard Algorithmen (GraphPadPrizm) kalkuliert.

- Zellzyklusanalysen werden beispielsweise mittels FACS Analysen (Fluorescence
- 20 Activated Cell Sorter) oder mittels Cellomics Array Scan (CellCycle Analysis) durchgeführt

FACS - Analyse

- Propidium Iodid (PI) bindet stöchiometrisch an doppelsträngige DNA, und ist damit
- 25 geeignet den Anteil an Zellen in der G1, S, und G2/M Phase des Zellzykluses 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.
- 30 Für eine PI-Färbung werden beispielsweise 1,75x10⁶ NCI-H460 Zellen auf eine 75 cm² Zellkulturflasche ausgesät, nach 24 h wird entweder 0.1% DMSO als Kontrolle zugesetzt,

bzw. die Substanz in verschiedenen Konzentrationen (in 0.1% DMSO). Die Zellen werden für 42 h mit der Substanz bzw. mit DMSO inkubiert. Dann werden die Zellen mit Trypsin abgelöst und zentrifugiert. Das Zellpellet wird mit gepufferter Kochsalzlösung (PBS) gewaschen und die Zellen anschließend mit 80% Ethanol bei -20 °C für mindestens 2 h
5 fixiert. Nach einem weiteren Waschschrift mit PBS werden die Zellen mit Triton-X100 (Sigma; 0,25% in PBS) für 5 min auf Eis permeabilisiert und anschließen mit einer Lösung aus Propidium Iodid (Sigma; 10µg/ml) und RNase (Serva; 1mg/mL) im Verhältnis 9:1 für mindestens 20 min im Dunkeln inkubiert.

Die DNA Messung erfolgt in einem Becton Dickinson FACS Analyzer, mit einem
10 Argonlaser (500 mW, Emission 488 nm), Datenerhebung und Datenauswertung erfolgt mit dem DNA Cell Quest Programm (BD).

Cellomics Array Scan

NCI-H460 Zellen werden in 96-well Flachbodenplatten (Falcon) in RPMI 1640 Medium
15 (Gibco) mit 10% fötalem Rinderserum (Gibco) in einer Dichte von 2000 Zellen pro well ausgesät und über Nacht in einem Inkubator (bei 37 °C und 5 % CO₂) inkubiert. Die Wirksubstanzen werden in verschiedenen Konzentrationen (gelöst in DMSO; DMSO-Endkonzentration: 0.1%) zu den Zellen zugegeben. Nach 42 h Inkubation wird das Medium abgesaugt, die Zellen 10 min mit 4% Formaldehydlösung und Triton X-100
20 (1:200 in PBS) bei Raumtemperatur fixiert und gleichzeitig permeabilisiert, und anschließend zweimal mit einer 0.3% BSA Lösung (Calbiochem) gewaschen.

Anschließend erfolgt die Färbung der DNA durch Zugabe von 50 µL/well 4',6-Diamidino-2-phenylindole (DAPI; Molecular Probes) in einer Endkonzentration von 300 nM für 1 h bei Raumtemperatur, im Dunkeln. Danach wird zweimal sorgfältig mit PBS gewaschen,
25 die Platten mit schwarzer Klebefolie abgeklebt und im Cellomics ArrayScan mittels CellCycle BioApplication Programm analysiert und via Spotfire visualisiert und ausgewertet.

Die Substanzen der vorliegenden Erfindung sind Aurora Kinaseinhibitoren. Auf Grund
30 ihrer biologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen der allgemeinen

Formel (1), 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
- 5 Kaposi Sarkoma), Entzündung und Autoimmunerkrankungen (z.B. Colitis, Arthritis, Alzheimer Erkrankung, Glomerulonephritis und Wundheilung), bakterielle, fungale und/oder parasitäre Infektionen, Leukämien, Lymphoma und solide Tumore (z.B. Karzinome und Sarkome), Hauterkrankungen (z.B. Psoriasis), auf Hyperplasie beruhende Krankheiten die durch einen Anstieg der Zellzahl (z.B. Fibroblasten, Hepatozyten,
- 10 Knochen und Knochenmarkzellen, Knorpel oder glatte Muskulaturzellen oder Epithelialzellen (z.B. endometrische Hyperplasie)) gekennzeichnet sind; Knochenerkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Restenose und Hypertrophie).
- 15 Beispielsweise können folgende Krebserkrankungen mit erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt werden, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein: Hirntumore wie beispielsweise Akustikusneurinom, Astrozytome wie pilozytisches Astrozytome, fibrilläres Astrozytom, protoplasmatisches Astrozytom, gemistozytäres Astrozytom, anaplastisches Astrozytom und Glioblastome, Hirnlymphome, Hirnmetastasen, Hypophysentumor wie
- 20 Prolaktinom, HGH (human growth hormon) produzierender Tumor und ACTH produzierender Tumor (adrenocorticotropes Hormon), Kraniopharyngiome, Medulloblastome, Meningeome und Oligodendrogliome; Nerventumore (Neoplasmen) wie zum Beispiel Tumore des vegetativen Nervensystems wie Neuroblastoma sympathicum, Ganglioneurom, Paragangliom (Phäochromozytom, Chromaffinom) und Glomus-
- 25 caroticum-Tumor, Tumore am peripheren Nervensystem wie Amputationsneurom, Neurofibrom, Neurinom (Neurilemmom, Schwannom) und malignes Schwannom, sowie Tumore am zentralen Nervensystem als Hirn- und Rückenmarkstumoren; Darmkrebs wie zum Beispiel Rektumkarzinom, Kolonkarzinom, Analkarzinom, Dünndarmtumore und Zwölffingerdarmtumore; Lidtumore wie Basaliom oder Basalzellkarzinom;
- 30 Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Pankreaskarzinom; Blasenkrebs oder Blasenkarzinom; Lungenkrebs (Bronchialkarzinom) wie beispielsweise kleinzellige Bronchialkarzinome

100

- (Haferzellkarzinome) und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome wie Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und großzellige Bronchialkarzinome; Brustkrebs wie zum Beispiel Mammakarzinom wie infiltrierend duktales Karzinom, Kolloidkarzinom, lobulär invasives Karzinom, tubuläres Karzinom, adenozytisches
- 5 Karzinom und papilläres Karzinom; Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) wie beispielsweise Burkitt-Lymphom, niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) und Mucosis fungoides; Gebärmutterkrebs oder Endometriumkarzinom bzw. Corpuskarzinom; CUP-Syndrom (Cancer of Unknown Primary); Eierstockkrebs oder Ovarial-Karzinom wie mucinöse, endometriale oder seröse Krebs; Gallenblasenkrebs; Gallengangskrebs wie
- 10 beispielsweise Klatskin-Tumor; Hodenkrebs wie zum Beispiel Seminome und Nicht-Seminome; Lymphom (Lymphosarkom) wie zum Beispiel malignes Lymphom, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) wie chronisch lymphatische Leukämie, Haarzell-Leukämie, Immunozytom, Plasmozytom (multiples Myelom), Immunoblastom, Burkitt-Lymphom, T-Zonen-Mycosis fungoides, großzellig-anaplastisches
- 15 Lymphoblastom und Lymphoblastom; Kehlkopfkrebs wie zum Beispiel Stimmbandtumoren, supraglottisch, glottisch und subglottisch Kehlkopftumore; Knochenkrebs wie zum Beispiel Osteochondrom, Chondrom, Chondroblastom, Chondromyxoidfibrom, Osteom, Osteoid-Osteom, Osteoblastom, eosinophiles Granulom, Riesenzell-Tumor, Chondrosarkom, Osteosarkom, Ewing-Sarkom, Retikulo-Sarkom,
- 20 Plasmozytom, Riesenzell-Tumor, fibröse Dysplasie, juvenile Knochenzyste und aneurysmatische Knochenzyste; Kopf-Hals-Tumoren wie zum Beispiel Tumoren der Lippen, Zunge, Mundboden, Mundhöhle Zahnfleisch, Gaumen, Speicheldrüsen, Rachen, Nasenhöhlen, Nasennebenhöhlen, Kehlkopf und Mittelohr; Leberkrebs wie zum Beispiel das Leberzellkarzinom oder hepatozelluläres Karzinom (HCC); Leukämien wie zum
- 25 Beispiel akute Leukämien wie akute lymphatische/lymphoblastische Leukämie (ALL), akute myeloische Leukämie (AML); chronische Leukämien wie chronisch lymphatische Leukämie (CLL), chronisch myeloische Leukämie (CML); Magenkrebs oder Magenkarzinom wie zum Beispiel papilläres, tubuläres und muzinöses Adenokarzinom, Siegelringzellkarzinom adenosquamöses Karzinom, kleinzelliges Karzinom und
- 30 undifferenziertes Karzinom; Melanome wie zum Beispiel oberflächlich spreitendes, knotiges, lentigo-maligna und akral-lentiginöse Melanom; Nierenkrebs wie zum Beispiel

201

- Nierenzellkarzinom oder Hypernephrom oder Grawitz-Tumor; Speiseröhrenkrebs oder Ösophaguskarzinom; Peniskrebs; Prostatakrebs; Rachenkrebs oder Pharynxkarzinome wie zum Beispiel Nasopharynxkarzinome, Oropharynxkarzinome und Hypopharynxkarzinome; Retinoblastom wie zum Beispiel Scheidenkrebs oder Vaginalkarzinom;
- 5 Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, in situ Karzinome, maligne Melanome und Sarkome; Schilddrüsen-Karzinome wie zum Beispiel papilläre, follikuläre und medulläre Schilddrüsen-Karzinom, sowie anaplastische Karzinome; Spinaliom, Stachelzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut; Thymome, Urethrakrebs und Vulvakrebs.
- 10 Die neuen Verbindungen können zur Prävention, Kurz- oder Langzeitbehandlung der vorstehend erwähnten Krankheiten gegebenenfalls auch in Kombination mit Radiotherapie oder mit anderen "State-of-art" Verbindungen, wie z.B. zytostatische oder zytotoxische Substanzen, Zellproliferationshemmer, anti-angiogene Substanzen, Steroide oder Antikörper, verwendet werden.
- 15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (1) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen.
- 20 Chemotherapeutica welche in Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht werden können, umfassen ohne darauf eingeschränkt zu sein, Hormone, Hormonanalogue und Antihormone (z.B. Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen, Fulvestrant, Megestrol Acetat, Flutamid, Nilutamid, Bicalutamid, Aminoglutethimid, Cyproteron Acetat, Finasterid, Buserelin Acetat, Fludrocortison, Fluoxymesteron,
- 25 Medroxyprogesteron, Octreotid), Aromatase Inhibitoren (z.B. Anastrozol, Letrozol, Liarozol, Vorozol, Exemestan, Atamestan,), LHRH Agonisten und Antagonisten (z.B. Goserelin Acetat, Luprolid), Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (growth factors wie zum Beispiel "platelet derived growth factor" und "hepatocyte growth factor", Inhibitoren sind z. B. "growth factor"-Antikörper, "growth factor receptor"-Antikörper und Tyrosinekinase
- 30 Inhibitoren, wie zum Beispiel Gefitinib, Imatinib, Lapatinib und Trastuzumab); Antimetabolite (z.B. Antifolate wie Methotrexat, Raltitrexed, Pyrimidinanalogue wie 5-

- Fluorouracil, Capecitabin und Gemcitabin, Purin- und Adenosinanalogue wie Mercaptopurin, Thioguanin, Cladribin und Pentostatin, Cytarabin, Fludarabin); Antitumor-Antibiotica (z.B. Anthracycline wie Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin und Idarubicin, Mitomycin-C, Bleomycin, Dactinomycin, Plicamycin, Streptozocin);
- 5 Platinderivative (z.B. Cisplatin, Oxaliplatin, Carboplatin); Alkylierungsagentien (z.B. Estramustin, Meclorethamin, Melphalan, Chlorambucil, Busulphan, Dacarbazin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Temozolomid, Nitrosoharnstoffe wie zum Beispiel Carmustin und Lomustin, Thiotepa); antimitotische Agentien (z.B. Vinca-Alkaloide wie zum Beispiel Vinblastin, Vindesin, Vinorelbin und Vincristin; und Taxane wie Paclitaxel,
- 10 Docetaxel); Topoisomerase Inhibitoren (z.B. Epipodophyllotoxine wie zum Beispiel Etoposid und Etopophos, Teniposid, Amsacrin, Topotecan, Irinotecan, Mitoxantron) und verschiedene Chemotherapeutica wie Amifostin, Anagrelid, Clodronat, Filgrastin, Interferon alpha, Leucovorin, Rituximab, Procarbazin, Levamisol, Mesna, Mitotan, Pamidronat und Porfimer.
- 15 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
- 20 Gesamtzusammensetzung liegen, das heißt 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
- 25 mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden.
- 30 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 Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten
5 kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen
10 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
15 p-Hydroxybenzoate, enthalten.

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

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden
25 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 vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen
30 Derivaten, herstellen.

704

- Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuss- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sulfitaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.
- 10 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder transdermal, insbesondere bevorzugt oral. Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dikalziumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin
- 15 können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den oben genannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.
- 20 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.
- 25
- Trotzdem kann es gegebenenfalls notwendig sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung
- 30 erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze

405

überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie

5 jedoch in ihrem Umfang zu beschränken.

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

	<u>A) Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff nach Formel (1)	100 mg
10	Milchzucker	140 mg
	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Magnesiumstearat	<u>5 mg</u>
		500 mg

15 Der fein gemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, danach mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, geknetet, feucht granuliert und getrocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und

20 miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpresst.

	<u>B) Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff nach Formel (1)	80 mg
	Milchzucker	55 mg
25	Maisstärke	190 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
30		400 mg

206

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

C) Ampullenlösung

	Wirkstoff nach Formel (1)	50 mg
	Natriumchlorid	50 mg
10	Aqua pro inj.	5 ml

- 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
- 15 anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

107

Referenzliste

- Adams,R.R., Wheatley,S.P., Gouldsworthy,A.M., Kandels-Lewis,S.E., Carmena,M.,
Smythe,C., Gerloff,D.L., and Earnshaw,W.C. (2000). INCENP binds the Aurora-related
5 kinase AIRK2 and is required to target it to chromosomes, the central spindle and cleavage
furrow. *Curr. Biol.* 10, 1075-1078.
- Andrews,P.D., Knatko,E., Moore,W.J., and Swedlow,J.R. (2003). Mitotic mechanics: the
auroras come into view. *Curr. Opin. Cell Biol.* 15, 672-683.
- 10 Bayliss,R., Sardon,T., Vernos,I., and Conti,E. (2003). Structural basis of Aurora-A
activation by TPX2 at the mitotic spindle. *Mol. Cell* 12, 851-862.
- Bischoff,J.R., Anderson,L., Zhu,Y., Mossie,K., Ng,L., Souza,B., Schryver,B., Flanagan,P.,
15 Clairvoyant,F., Ginther,C., Chan,C.S., Novotny,M., Slamon,D.J., and Plowman,G.D.
(1998). A homologue of *Drosophila* aurora kinase is oncogenic and amplified in human
colorectal cancers. *EMBO J.* 17, 3052-3065.
- Bishop,J.D. and Schumacher,J.M. (2002). Phosphorylation of the carboxyl terminus of
20 inner centromere protein (INCENP) by the Aurora B Kinase stimulates Aurora B kinase
activity. *J. Biol. Chem.* 277, 27577-27580.
- Bolton,M.A., Lan,W., Powers,S.E., McClelland,M.L., Kuang,J., and Stukenberg,P.T.
(2002). Aurora B kinase exists in a complex with survivin and INCENP and its kinase
25 activity is stimulated by survivin binding and phosphorylation. *Mol. Biol. Cell* 13, 3064-
3077.
- Carmena,M. and Earnshaw,W.C. (2003). The cellular geography of aurora kinases. *Nat.
Rev. Mol. Cell Biol.* 4, 842-854.
- 30

- Csomos,P., Bernath,G., and Fueloep,F. (2002). A novel preparation of 2-aminocyclopentanecarboxamides. *Monatsh. Chem.*, 133(8), 1077–1084
- Ditchfield,C., Johnson,V.L., Tighe,A., Ellston,R., Haworth,C., Johnson,T., Mortlock,A.,
5 Keen,N., and Taylor,S.S. (2003). Aurora B couples chromosome alignment with anaphase
by targeting BubR1, Mad2, and Cenp-E to kinetochores. *J. Cell Biol.* 161, 267-280.
- Eyers,P.A. and Maller,J.L. (2004). Regulation of *Xenopus* Aurora A activation by TPX2.
J. Biol. Chem. 279, 9008-9015.
- 10 Forro,E., and Fueloep,F.(2003) Lipase-Catalyzed Enantioselective Ring Opening of
Unactivated Alicyclic-Fused β -Lactams in an Organic Solvent.*Org. Lett.* 5, 1209-1211.
- Glover,D.M., Hagan,I.M., and Tavares,A.A. (1998). Polo-like kinases: a team that plays
15 throughout mitosis. *Genes Dev.* 12, 3777-3787.
- Gorbsky,G.J. (2004). Mitosis: MCAK under the aura of Aurora B. *Curr. Biol.* 14, R346-
R348.
- 20 Gruneberg,U., Neef,R., Honda,R., Nigg,E.A., and Barr,F.A. (2004). Relocation of Aurora
B from centromeres to the central spindle at the metaphase to anaphase transition requires
MKlp2. *J. Cell Biol.* 166, 167-172.
- Hauf,S., Cole,R.W., LaTerra,S., Zimmer,C., Schnapp,G., Walter,R., Heckel,A., van
25 Meel,J., Rieder,C.L., and Peters,J.M. (2003). The small molecule Hesperadin reveals a role
for Aurora B in correcting kinetochore-microtubule attachment and in maintaining the
spindle assembly checkpoint. *J. Cell Biol.* 161, 281-294.
- Hirota,T., Kunitoku,N., Sasayama,T., Marumoto,T., Zhang,D., Nitta,M., Hatakeyama,K.,
30 and Saya,H. (2003). Aurora-A and an interacting activator, the LIM protein Ajuba, are
required for mitotic commitment in human cells. *Cell* 114, 585-598.

109

- Honda,R., Korner,R., and Nigg,E.A. (2003). Exploring the functional interactions between Aurora B, INCENP, and survivin in mitosis. *Mol. Biol. Cell* 14, 3325-3341.
- 5 Kaitna,S., Mendoza,M., Jantsch-Plunger,V., and Glotzer,M. (2000). Incenp and an aurora-like kinase form a complex essential for chromosome segregation and efficient completion of cytokinesis. *Curr. Biol.* 10, 1172-1181.
- Katayama,H., Ota,T., Jisaki,F., Ueda,Y., Tanaka,T., Odashima,S., Suzuki,F., Terada,Y.,
10 and Tatsuka,M. (1999). Mitotic kinase expression and colorectal cancer progression. *J. Natl. Cancer Inst.* 91, 1160-1162.
- Keen,N. and Taylor,S. (2004). Aurora-kinase inhibitors as anticancer agents. *Nat. Rev. Cancer* 4, 927-936.
- 15 Kufer,T.A., Sillje,H.H., Korner,R., Gruss,O.J., Meraldi,P., and Nigg,E.A. (2002). Human TPX2 is required for targeting Aurora-A kinase to the spindle. *J. Cell Biol.* 158, 617-623.
- Lane,H.A. and Nigg,E.A. (1996). Antibody microinjection reveals an essential role for
20 human polo-like kinase 1 (Plk1) in the functional maturation of mitotic centrosomes. *J. Cell Biol.* 135, 1701-1713.
- Li,X., Sakashita,G., Matsuzaki,H., Sugimoto,K., Kimura,K., Hanaoka,F., Taniguchi,H.,
Furukawa,K., and Urano,T. (2004). Direct association with inner centromere protein
25 (INCENP) activates the novel chromosomal passenger protein, Aurora-C. *J. Biol. Chem.* 279, 47201-47211.
- Mayer,T.U., Kapoor,T.M., Haggarty,S.J., King,R.W., Schreiber,S.L., and Mitchison,T.J.
(1999). Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-
30 based screen. *Science* 286, 971-974.

110

- Meraldi,P., Honda,R., and Nigg,E.A. (2004). Aurora kinases link chromosome segregation and cell division to cancer susceptibility. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 14, 29-36.
- Murata-Hori,M. and Wang,Y.L. (2002). The kinase activity of aurora B is required for
5 kinetochore-microtubule interactions during mitosis. *Curr. Biol.* 12, 894-899.
- Nigg,E.A. (2001). Mitotic kinases as regulators of cell division and its checkpoints. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2, 21-32.
- 10 Nishio,K., Ishida,T., Arioka,H., Kurokawa,H., Fukuoka,K., Nomoto,T., Fukumoto,H.,
Yokote,H., and Saijo,N. (1996). Antitumor effects of butyrolactone I, a selective cdc2
kinase inhibitor, on human lung cancer cell lines. *Anticancer Res.* 16, 3387-3395.
- Nurse,P. (1990). Universal control mechanism regulating onset of M-phase. *Nature* 344,
15 503-508.
- Ota,T., Suto,S., Katayama,H., Han,Z.B., Suzuki,F., Maeda,M., Tanino,M., Terada,Y., and
Tatsuka,M. (2002). Increased mitotic phosphorylation of histone H3 attributable to AIM-
1/Aurora-B overexpression contributes to chromosome number instability. *Cancer Res.* 62,
5168-5177.
- 20 Qian,Y.W., Erikson,E., Taieb,F.E., and Maller,J.L. (2001). The polo-like kinase Plx1 is
required for activation of the phosphatase Cdc25C and cyclin B-Cdc2 in *Xenopus* oocytes.
Mol. Biol. Cell 12, 1791-1799.
- 25 Sasai,K., Katayama,H., Stenoien,D.L., Fujii,S., Honda,R., Kimura,M., Okano,Y.,
Tatsuka,M., Suzuki,F., Nigg,E.A., Earnshaw,W.C., Brinkley,W.R., and Sen,S. (2004).
Aurora-C kinase is a novel chromosomal passenger protein that can complement Aurora-B
kinase function in mitotic cells. *Cell Motil. Cytoskeleton* 59, 249-263.

74

Satinover,D.L., Leach,C.A., Stukenberg,P.T., and Brautigan,D.L. (2004). Activation of Aurora-A kinase by protein phosphatase inhibitor-2, a bifunctional signaling protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 101, 8625-8630.

Schiff,P.B. and Horwitz,S.B. (1980). Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast
5 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 77, 1561-1565.

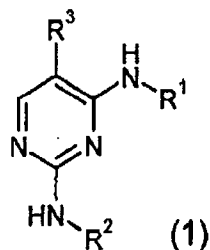
Vigneron,S., Prieto,S., Bernis,C., Labbe,J.C., Castro,A., and Lorca,T. (2004). Kinetochore localization of spindle checkpoint proteins: who controls whom? *Mol. Biol. Cell* 15, 4584-4596.

10

Zhou,H., Kuang,J., Zhong,L., Kuo,W.L., Gray,J.W., Sahin,A., Brinkley,B.R., and Sen,S. (1998). Tumour amplified kinase STK15/BTAK induces centrosome amplification, aneuploidy and transformation. *Nat. Genet.* 20, 189-193.

Ansprüche

1.) Verbindungen der allgemeinen Formel (1),



5 worin

R^1 ein Rest, substituiert mit R^5 und gegebenenfalls mit einem oder mehreren R^4 , ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{3-10} Cycloalkyl und 3-8 gliedriges Heterocycloalkyl;

10 R^2 ein Rest, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren R^4 , ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} Alkyl, C_{3-10} Cycloalkyl, 3-8 gliedriges Heterocycloalkyl, C_{6-15} Aryl und 5-12 gliedriges Heteroaryl;

R^3 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, $-CN$, $-NO_2$,
15 C_{1-4} Alkyl, C_{1-4} Haloalkyl, C_{3-10} Cycloalkyl, C_{4-16} Cycloalkylalkyl und C_{7-16} Arylalkyl;

R^4 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus R^a , R^b und R^a substituiert mit einem oder mehreren, gleich oder verschiedenen R^c und/oder R^b ;

20 R^5 ein geeigneter Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-N(R^f)S(O)_2R^c$, $-N(R^f)C(O)R^c$, $-N(R^f)C(O)OR^c$, und $-N(R^f)C(O)NR^cR^c$;

jedes R^a ist unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} Alkyl, C_{3-10} Cycloalkyl, C_{4-16} Cycloalkylalkyl, C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl, 2-6 gliedriges

25 Heteroalkyl, 3-8 gliedriges Heterocycloalkyl, 4-14 gliedriges Heterocycloalkylalkyl, 5-12 gliedriges Heteroaryl und 6-18 gliedriges Heteroarylalkyl;

- jedes R^b ist eine geeigneter Rest und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $=O$, $-OR^c$, C_{1-3} Haloalkyloxy, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $-NR^cR^c$, Halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO_2$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-CN(R^f)NR^cR^c$, $-CN(OH)R^c$, $-CN(OH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OCN(R^f)NR^cR^c$, $-N(R^f)C(O)R^c$, $-N(R^f)C(S)R^c$, $-N(R^f)S(O)_2R^c$, $-N(R^f)C(O)OR^c$, $-N(R^f)C(O)NR^cR^c$, $-[N(R^f)C(O)]_2R^c$, $-N[C(O)]_2R^c$, $-N[C(O)]_2OR^c$, $-[N(R^f)C(O)]_2OR^c$ und $-N(R^f)CN(R^f)NR^cR^c$;
- 10 jedes R^c ist unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleich oder verschiedenen R^d und/oder R^e substituierter Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} Alkyl, C_{3-10} Cycloalkyl, C_{4-11} Cycloalkylalkyl, C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl, 2-6 gliedriges Heteroalkyl, 3-8 gliedriges Heterocycloalkyl, 4-14 gliedriges Heterocycloalkylalkyl, 5-12 gliedriges Heteroaryl und 6-18 gliedriges Heteroarylalkyl;
- 15 jedes R^d ist unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleich oder verschiedenen R^e und/oder R^f substituierter Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} Alkyl, C_{3-8} Cycloalkyl, C_{4-11} Cycloalkylalkyl, C_{6-10} Aryl, C_{7-16} Arylalkyl, 2-6 gliedriges Heteroalkyl, 3-8 gliedriges Heterocycloalkyl, 4-14 gliedriges Heterocycloalkylalkyl, 5-12 gliedriges Heteroaryl und 6-18 gliedriges Heteroarylalkyl;
- 20 jedes R^e ist eine geeigneter Rest und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $=O$, $-OR^f$, C_{1-3} Haloalkyloxy, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^f$, $=NR^f$, $=NOR^f$, $-NR^fR^f$, Halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO_2$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_2OR^f$, $-S(O)NR^fR^f$, $-S(O)_2NR^fR^f$, $-OS(O)R^f$, $-OS(O)_2R^f$, $-OS(O)_2OR^f$, $-OS(O)_2NR^fR^f$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)NR^fR^f$, $-CN(R^g)NR^fR^f$, $-CN(OH)R^f$, $-C(NOH)NR^fR^f$, $-OC(O)R^f$, $-OC(O)OR^f$, $-OC(O)NR^fR^f$, $-OCN(R^g)NR^fR^f$, $-N(R^g)C(O)R^f$, $-N(R^g)C(S)R^f$, $-N(R^g)S(O)_2R^f$, $-N(R^d)C(O)OR^f$, $-N(R^g)C(O)NR^fR^f$, und $-N(R^g)CN(R^f)NR^fR^f$;
- 30 jedes R^f ist unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleich oder verschiedenen R^g substituierter Rest ausgewählt aus der Gruppe

124

bestehend aus , C₁₋₆Alkyl, C₃₋₈Cycloalkyl, C₄₋₁₁Cycloalkylalkyl, C₆₋₁₀Aryl, C₇₋₁₆Arylalkyl, 2-6 gliedriges Heteroalkyl, 3-8 gliedriges Heterocycloalkyl, 4-14 gliedriges Heterocycloalkylalkyl, 5-12 gliedriges Heteroaryl und 6-18 gliedriges Heteroarylalkyl;

- 5 jedes R^g ist unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁₋₆Alkyl, C₃₋₈Cycloalkyl, C₄₋₁₁Cycloalkylalkyl, C₆₋₁₀Aryl, C₇₋₁₆Arylalkyl, 2-6 gliedriges Heteroalkyl, 3-8 gliedriges Heterocycloalkyl, 4-14 gliedriges Heterocycloalkyl, 5-12 gliedriges Heteroaryl und 6-18 gliedriges Heteroarylalkyl bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie
10 gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

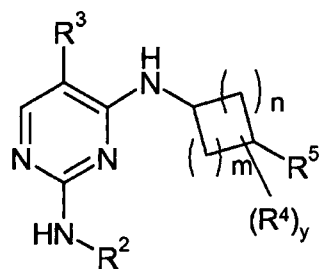
2.) Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R³ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen und C₁₋₄Haloalkyl bedeutet.

- 15 3.) Verbindungen nach Anspruch 2, wobei R³ -CF₃ bedeutet.

4.) Verbindungen nach Anspruch 1 bis 3, wobei R² C₆₋₁₀Aryl oder 5-12 gliedriges Heteroaryl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren R⁴, bedeutet.

- 20 5.) Verbindungen nach Anspruch 4, wobei R² Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren R⁴, bedeutet.

6.) Verbindungen der allgemeinen Formel (1A),



(1A)

- 25 wobei

165

n gleich 0 oder 1, und

m gleich 1 – 5, und

5 y gleich 0 bis 6, bedeuten und die übrigen Reste wie vorstehend definiert sind.

7.) Verbindungen nach Anspruch 6, wobei R^3 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen und C_{1-4} Haloalkyl bedeutet.

10 8.) Verbindungen nach Anspruch 7, wobei R^3 CF_3 bedeutet.

9.) Verbindungen nach Anspruch 6 - 8, wobei R^2 C_{6-10} Aryl oder 5-12 gliedriges Heteroaryl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren R^4 , bedeutet.

15 10.) Verbindungen nach Anspruch 6 - 9, wobei R^2 Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren R^4 , bedeutet.

11.) Verbindungen – oder deren pharmazeutisch wirksamen Salze - nach Anspruch 1 bis 10 zur Verwendung als Arzneimittel.

20

12.) Verbindungen – oder deren pharmazeutisch wirksamen Salze - nach Anspruch 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels mit antiproliferativer Wirkung.

13.) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere
25 Verbindungen der allgemeinen Formel (1) oder (1A) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 oder deren physiologisch verträglichen Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

14.) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) oder (1A) gemäß
30 Anspruch 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Krebs, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen.

- 15.) Pharmazeutische Präparation umfassend eine Verbindung der allgemeinen Formel (1) oder (1A) gemäß Anspruch 1 bis 10 und mindestens eine weitere zytostatische oder zytotoxische, von Formel (1) oder (1A) verschiedene Wirksubstanz, gegebenenfalls in
- 5 Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

17

SEQUENCE LISTING

<110> Boehringer Ingelheim International GmbH

<120> 2,4-Diamino-Pyrimidine als Aurora Inhibitoren

<130> Case 12-0239

<160> 3

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<400> 1

Glu Pro Leu Glu Arg Arg Leu Ser Leu Val Pro Asp Ser
1 5 10

<210> 2

<211> 13

<212> PRT

118

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<400> 2

Glu Pro Leu Glu Arg Arg Leu Ser Leu Val Pro Lys Met
1 5 10

<210> 3

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

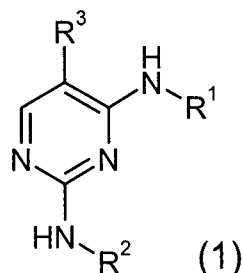
<400> 3

Leu Arg Arg Trp Ser Leu Gly Leu Arg Arg Trp Ser Leu Gly Leu Arg
1 5 10 15

Arg Trp Ser Leu Gly Leu Arg Arg Trp Ser Leu Gly
20 25

2,4-Diamino-pirimidinas como inhibidores de aurora

La presente invención se refiere a nuevas 2,4-diamino-pirimidinas de la fórmula general (1)



5 en donde los radicales R^1 a R^3 tienen los significados mencionados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, a sus isómeros, a procedimientos para la producción de estas pirimidinas, así como a su utilización como medicamento.

10 Antecedentes de la invención

Las células tumorales se sustraen parcial o totalmente de la regulación y control del organismo y se destacan por un crecimiento incontrolado. Esto se basa por una parte en la pérdida de proteínas de control, tales como por ejemplo 15 Rb, p16, p21 y p53, así como en la activación de los denominados aceleradores del ciclo de las células, las quinasas ciclina-dependientes (CDK's, cyclin-dependent kinases).

Los estudios sobre organismos modelo tales como 20 *Schizosaccharomyces pombe*, *Drosophila melanogaster* o *Xenopus*, así como investigaciones en células humanas, han demostrado que la transición de la fase G2 a la mitosis es regulada por la CDK1/Ciclina B quinasa. (Nurse, 1990). Esta quinasa, que también se designa como MPF („mitosis 25 promoting factor“, factor promotor de la mitosis), se fosforila y regula una pluralidad de proteínas, tales como por ejemplo láminas nucleares, proteínas motoras similares a quinesina, condensinas y proteínas de la matriz de Golgi,

120

que desempeñan un rol importante en la descomposición de las envolturas nucleares, la separación de los centrosomas, el ensamblaje del aparato del huso mitótico, la condensación de los cromosomas y la descomposición del aparato de Golgi (Nigg, 2001). El tratamiento de células tumorales humanas con inhibidores contra CDK1/ciclina B, como por ejemplo butirolactona, conduce a una detención en la fase G2/M y a subsiguiente apoptosis (Nishio et al., 1996).

Además de las quinasas ciclina-dependientes, las denominadas serina/treonina-quinasas similares a polo (PLK-1, PLK-2, PLK-3 y PLK-4) también desempeñan un papel importante en la regulación del ciclo de las células eucariotas. En especial, en el caso de PLK-1 se demostró un rol central en la regulación de la fase de mitosis. El PLK-1 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 et al., 1998; Qian et al., 2001). La inyección de anticuerpos de PLK-1 conduce a una detención de G2 en células no transformadas, mientras que las células tumorales se detienen en la fase de la mitosis (Lane y Nigg, 1996)

Además, es posible desencadenar una detención en la fase G2/M Phase también mediante inhibición de determinadas proteínas motoras, las denominadas quinesinas, tales como por ejemplo Eg5, (Mayer et al., 1999), o mediante agentes estabilizantes o desestabilizantes de los microtúbulos (por ejemplo, colquicina, taxol, etoposid, vinblastina, vincristina) (Schiff y Horwitz, 1980).

Las Ser/Thr quinasas de la familia de las auroras regulan diversos procesos de la división celular. De los mismos forman parte la condensación de cromosomas, la dinámica del huso, las interacciones cinetócoros-

microtúbulos, la disposición de la placa de metafase y la citocinesis (Meraldi et al., 2004; Catmena y Earnshaw, 2003; Andrews et al., 2003). Se han descrito tres miembros en mamíferos - aurora A, B y C. Las aurora quinasas del tipo A y B existen también en *Caenorhabditis elegans* y en *Drosophila melanogaster*, mientras que las levaduras contienen solamente un único gen de aurora, que se conoce bajo el nombre de IPL1 (en *S. cerevisiae*), o de ARK1 (en *S. pombe*). Todas las proteínas aurora tienen en común una estructura general similar, que abarca un extremo N variable, un dominio quinasa central bien conservado y una parte extrema C corta. A pesar de la similitud de sus secuencias, las quinasas de la familia de las auroras muestran diversa localización subcelular, que está unida a funciones especializadas.

Así, aurora A puede encontrarse en la interfase en los centrosomas, y durante la mitosis tanto en los centrosomas como también en los microtúbulos del huso en la proximidad de los polos. De manera correspondiente - y confirmada por experimentos de interferencia de ARN - aurora A es esencial para el inicio de la mitosis, ya que en caso de pérdida de aurora A la maduración y separación de los centrosomas ya no pueden tener lugar. Existen diversos activadores para aurora A, como por ejemplo TPX2, ajuba o inhibidor-2 de proteínfosfatasa. El TPX2 parece ser responsable de la activación temporal y espacial correcta de aurora A en los microtúbulos del huso cercanos a los polos (Hirota et al., 2003; Bayliss et al., 2003; Eysers y Maller, 2004; Kuger et al., 2002; Satinover et al., 2004).

Aurora B se asocia en el inicio de la profase con cromosomas condensantes, se localiza en la metafase en los centrómeros, se relocaliza después en la zona central del huso central, y se concentra finalmente, en el momento de

122

la citocinesis, en el denominado cuerpo de Flemming, o cuerpo central, una zona estrechamente delimitada entre las células hija formadas. Estos cambios espaciales característicos durante el desarrollo de la mitosis
5 acreditan la denominación de aurora B como denominada proteína "pasajera cromosómica".

Se conocen por lo menos tres otras proteínas "pasajeras cromosómica", que forman un complejo con aurora B. Estos son INCENP (inner centromere protein, proteína
10 centrómera interior), survivina y borealina (Andrews et al., 2003; Carmena y Ernshaw, 2003; Meraldi et al., 2004). Un importante punto de contacto entre aurora B y este complejo, es el mediado por el extremo C de INCENP, el denominado „IN-box“(Caja "IN"). La „IN-box" es la región
15 más fuertemente conservada de INCENP. Vincula y activa aurora B y es fosforilada por esta quinasa (Adams et al., 2000; Bishop y Schumacher, 2002; Kaitna et al., 2002; Bolton et al., 2002; Honda et al., 2003).

En la familia de las auroras, aurora C es el miembro
20 menos caracterizado. Aurora C se une también a INCENP y se comporta como proteína "pasajera cromosómica", a pesar de lo cual los niveles máximos de expresión se miden según los de aurora B. Se presume que aurora C puede adoptar algunas funciones de aurora B, ya que por ejemplo el fenotipo
25 multinuclear de células, de aurora B agotado, puede normalizarse por expresión de aurora C (Sasai et al., 2004; Li et al., 2004).

Aurora B fosforila histona H3 en Ser10 y Ser28. Si bien esta fosforilación coincide con el instante de la
30 condensación de cromosomas, la acción de este acontecimiento es relevante recién en una fase ulterior del ciclo de la célula. Prueba de esto es que, junto con fosforilación de Ser 10 y simultánea triple metilación de

123

Lys9, histona H3 está enriquecida en heterocromatina, cercana a los centrómeros, en los cromosomas mitóticos. La histona H3, modificada de esta manera, impide la adhesión de proteína heterocromatina 1 (HP1), y permite el acceso
5 del complejo de proteínas "pasajeras cromosómicas" a las regiones cinetocóricas centrómeras (Hirota T. et al., Manuscrito en Preparación).

Una función de aurora B, que se pone en evidencia mediante la inhibición de aurora B, consiste en la reunión
10 de diversas proteínas en el cinetócoro durante la metafase (Ditchfield et al., 2003; Hauf et al., 2003; Murata-Hori y Wang, 2002; Vigneron et al., 2004). En este caso, aurora B desempeña un rol central en una trayectoria de señales que detecta y corrige anudamientos cinetocóricos sintéticos
15 (erróneos, ya que salen de un sólo polo del huso) de microtúbulos (Andrews et al., 2003; Carmena y Earnshaw, 2003; Meraldi et al., 2004). Si no se corrige este estado de anudamiento, se presentan errores en la segregación de cromosomas. La fosforilación, mediada por aurora B, de la
20 MCAK de la depolimerasa de microtúbulos, se asocia con este mecanismo de corrección (Gorbsky, 2004).

Aurora B también fosforila proteínas que son importantes para la formación del surco de división y de la citocinesis, tales como por ejemplo MgcRacGAP, las cadenas
25 reguladoras livianas de miosina II, vimentina, desmina, GFAP (glial fibrillary acidic protein, proteína ácida glial fibrilar), así como las quinesinas MKLP1 y MKLP2, de las cuales MKLP2 es presumiblemente responsable de llevar a cabo la transferencia del complejo de proteínas "pasajeras
30 cromosómicas" desde los cinetócoros al cuerpo central (Gruneberg et al., 2004).

Debido a las diversas tareas de la aurora B en el ciclo celular, fue sorprendente el reconocimiento que la

724

inhibición de aurora B en las células tumorales no tiene como efecto una detención mitótica, sino una continuación del ciclo celular sin citocinesis (Hauf et al., 2003). A causa de la acumulación de anudamientos de microtúbulo-cinetócoro y por lo tanto segregación errónea de cromosomas, se llega a polipoidía masiva, que finalmente desemboca en apoptosis. Tampoco la inhibición simultánea de aurora A puede influir sobre este fenotipo (Keen y Taylor, 2004).

10 Inicialmente hubo principalmente indicios de la actividad oncogena de aurora A (por ejemplo, transformación de fibroblastos de ratón después de sobreexpresión), mientras que para aurora B los indicios de este tipo sólo se encontraban presentes en forma indirecta (Zhou et al., 15 1998; Bischoff et al., 1998; Katayama et al., 1999). Esto cambió con el descubrimiento de que la sobreexpresión de aurora A en células embrionarias de hámster y su utilización en experimentos de xenoinjertos eleva directamente la incidencia, magnitud y carácter invasivo, 20 de los tumores. Los tumores correspondientes mostraron inestabilidad de los cromosomas y una elevada fosforilación-Ser10 de histona H3 (Ota et al., 2002). Estos resultados fundamentan la importancia de aurora A durante la génesis de los tumores.

25 Las pirimidinas son generalmente conocidas como inhibidores de quinasas. Así, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Internacional WO 02/096888 y en el documento WO 03/032997 se describen pirimidinas sustituidas con un radical no aromático en la posición 4 como componentes 30 activos con acción anticáncer.

La presente invención tiene la misión de presentar nuevas sustancias activas que puedan emplearse para la prevención y/o tratamiento de enfermedades que se

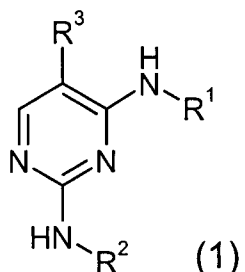
125

caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala.

Descripción detallada de la invención

Se ha descubierto ahora de manera sorprendente que
5 compuestos de la fórmula general (1), en la que los
radicales R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados mencionados a
continuación, actúan como inhibidores de quinasas de ciclo
celular específicas. Por ello los compuestos conformes a la
invención pueden utilizarse por ejemplo para el tratamiento
10 de enfermedades que están relacionadas con la actividad de
quinasas de ciclo celular específicas y que se caracterizan
por una proliferación excesiva o anómala de células.

La presente invención se refiere a compuestos de la
fórmula general (1)



15 (1) en donde:

R^1 es un radical, sustituido por R^5 y eventualmente por uno
o varios R^4 , seleccionado del grupo consistente en
cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 3-8 miembros;

R^2 es un radical, eventualmente sustituido por uno o varios
20 R^4 , seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6} ,
cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros,
arilo C_{6-15} y heteroarilo de 5-12 miembros;

R^3 es un radical seleccionado del grupo consistente en
hidrógeno, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo
25 C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} y
arilalquilo C_{7-16} ;

126

R^4 es un radical seleccionado del grupo consistente en R^a , R^b y R^a sustituido por uno o varios R^c y/o R^b , iguales o distintos;

R^5 es un radical adecuado seleccionado del grupo
5 consistente en $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-N(R^f)S(O)_2R^c$,
 $-N(R^f)C(O)R^c$, $-N(R^f)C(O)OR^c$, y $-N(R^f)C(O)NR^cR^c$;

cada R^a está seleccionado independientemente de los demás,
del grupo consistente en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} ,
cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} ,
10 heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8
miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,
heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18
miembros;

cada R^b es un radical adecuado y en cada caso está
15 seleccionado, independientemente de los demás, del grupo
consistente en $=O$, $-OR^c$, haloalquiloxi C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^c$,
 $=NR^c$, $=NOR^c$, $-NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$,
 $-NO_2$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$,
 $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$,
20 $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-CN(R^f)NR^cR^c$, $-CN(OH)R^c$, $-CN(OH)NR^cR^c$,
 $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OCN(R^f)NR^cR^c$, $-N(R^f)C(O)R^c$,
 $-N(R^f)C(S)R^c$, $-N(R^f)S(O)_2R^c$, $-N(R^f)C(O)OR^c$, $-N(R^f)C(O)NR^cR^c$,
 $-[N(R^f)C(O)]_2R^c$, $-N[C(O)]_2R^c$, $-N[C(O)]_2OR^c$, $-[N(R^f)C(O)]_2OR^c$ y
 $-N(R^f)CN(R^f)NR^cR^c$;

25 cada R^c es, independientemente de los demás, hidrógeno o un
radical eventualmente sustituido por uno o varios R^d y/o R^e
iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en
alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-11} ,
arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroalquilo de 2-6
30 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros,
heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de
5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros,

12A

cada R^d es, independientemente de los demás, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R^e y/o R^f iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilalquilo C_{4-11} ,
5 arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada R^e es un radical adecuado y está seleccionado,
10 independientemente de los demás, del grupo consistente en $=O$, $-OR^f$, haloalilcoxi C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^f$, $=NR^f$, $=NOR^f$, $-NR^fR^f$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO_2$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_2OR^f$, $-S(O)NR^fR^f$, $-S(O)_2NR^fR^f$, $-OS(O)R^f$, $-OS(O)_2R^f$, $-OS(O)_2OR^f$, $-OS(O)_2NR^fR^f$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$,
15 $-C(O)NR^fR^f$, $-CN(R^g)NR^fR^f$, $-CN(OH)R^f$, $-C(NO)NR^fR^f$, $-OC(O)R^f$, $-OC(O)OR^f$, $-OC(O)NR^fR^f$, $-OCN(R^g)NR^fR^f$, $-N(R^g)C(O)R^f$, $-N(R^g)C(S)R^f$, $-N(R^g)S(O)_2R^f$, $-N(R^d)C(O)OR^f$, $-N(R^g)C(O)NR^fR^f$, y $-N(R^g)CN(R^f)NR^fR^f$;

cada R^f es independientemente de los demás, hidrógeno o un
20 radical eventualmente sustituido por uno o varios R^g , iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilalquilo C_{4-11} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros,
25 heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, y heteroarilalquilo de 6-18 miembros.

cada R^g es, independientemente de los demás, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilalquilo C_{4-11} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroalquilo de 2-6
30 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus

128

mezclas, así como eventualmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente inocuas.

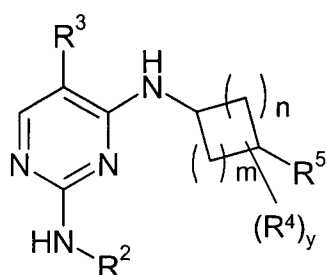
Uno de los aspectos de la invención son compuestos de la fórmula general (1), en la que R^3 significa un radical
5 seleccionado del grupo consistente en halógeno y haloalquilo C_{1-4} .

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1), en la que R^3 significa $-CF_3$.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la
10 fórmula general (1), en la que R^2 significa arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-12 miembros, eventualmente sustituido por uno o varios R^4 .

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1), en la que R^2 significa fenilo,
15 eventualmente sustituido por uno o varios R^4 .

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1A),



(1A)

en donde

20 n significa igual a 0 ó 1, y
 m significa igual a 1 - 5, e
 y significa igual a 0 a 6, y los radicales restantes son como se definieron arriba.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la
25 fórmula general (1A), en donde R^3 significa un radical seleccionado del grupo consistente en halógeno y haloalquilo C_{1-4} .

529

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1A), en donde R^3 significa CF_3 .

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1A), en donde R^2 significa arilo C_{6-10} o
5 heteroarilo de 5-12 miembros, eventualmente sustituido por uno o varios R^4 .

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1A), en donde R^2 significa fenilo, eventualmente sustituido por uno o varios R^4 .

10 Otro aspecto de la invención son compuestos, o sus sales farmacéuticamente eficaces, de la fórmula general (1) o (1A), para su utilización como medicamento.

Otro aspecto de la invención son compuestos, o sus sales farmacéuticamente eficaces, de la fórmula general (1)
15 or (1A), para la producción de un medicamento con acción antiproliferativa.

Otro aspecto de la invención son preparados farmacéuticos, que como sustancia activa contienen uno o
20 varios compuestos de la fórmula general (1) o (1A) o sus sales fisiológicamente aceptables, eventualmente en combinación con materiales adyuvantes y/o de soporte usuales.

Otro aspecto de la invención es la utilización de compuestos de la fórmula general (1) o (1A) para la
25 producción de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias o autoinmunes.

Otro aspecto de la invención es una preparación farmacéutica que abarca un compuesto de la fórmula general
30 (1) o (1A) y al menos otra sustancia activa citostática o citotóxica, de la fórmula (1), eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus

730

diastereómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente inocuas.

Definiciones

Tal como se las utiliza en la presente, rigen las
5 siguientes definiciones, a menos que se describa otra cosa.

Por sustituyentes alquilo cabe entender en cada caso radicales hidrocarburo alifáticos saturados, insaturados, ramificados o lineales (radical alquilo), y esta expresión abarca tanto radicales alquilo saturados como también
10 radicales alquenilo y alquinilo insaturados. Los sustituyentes alquenilo son en cada caso radicales insaturados, no ramificados o ramificados, que presenten al menos un enlace doble. Por sustituyentes alquinilo cabe entender en cada caso radicales alquilo insaturados, no
15 ramificados o ramificados, que presenten al menos un enlace triple.

Heteroalquilo representa cadenas de hidrocarburos alifáticos no ramificadas o ramificadas, que contienen 1 a 3 heteroátomos, en donde cada uno de los átomos de carbono
20 y de los heteroátomos disponibles en la cadena heteroalquilo puede eventualmente, en cada caso independientemente entre sí, estar sustituido, y los heteroátomos se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo consistente en O, N, P, PO, PO₂, S, SO y SO₂ (por
25 ejemplo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo, dietilaminopropilo, 2-disopropilaminoetilo, bis-2-metoxietilamino, [2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-metilo, 3-[2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-propilo, hidroxi-
30 metilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, 2-metoxietilo).

Halogenoalquilo se refiere a radicales alquilo, en los que uno o mas átomos de hidrógeno están reemplazados por

B1

átomos de halógeno. Halogenoalquilo abarca tanto radicales alquilo saturados como también radicales alqueno y alquino, como por ejemplo $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, $-CHFCH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CHFCH_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CF_2CH_2CH_3$,
5 $-CF=CF_2$, $-CCl=CH_2$, $-CBr=CH_2$, $-CJ=CH_2$, $-C\equiv C-CF_3$, $-CHFCH_2CH_3$ y $-CHFCH_2CF_3$.

Halógeno se refiere a átomos de fluor, cloro, bromo e/o yodo.

Por cicloalquilo cabe entender un anillo mono- o
10 policíclico, en donde el sistema de anillo puede ser un anillo saturado pero también un anillo no aromático insaturado o un enlace espiro, que eventualmente también puede contener enlaces dobles, como por ejemplo ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo,
15 ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptanilo, cicloheptenilo, norbornilo, norbornenilo, indanilo, adamantilo spiroheptanilo y spiro[4.2]heptanilo.

Cicloalquilo abarca un grupo alquilo no cíclico, en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono ha
20 sido reemplazado por un grupo cicloalquilo.

Arilo se refiere a anillos mono- o bicíclicos con 6 - 12 átomos de carbono, como por ejemplo fenilo y naftilo. Arilalquilo abarca un grupo alquilo no cíclico, en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono está
25 reemplazado por un grupo arilo.

Por heteroarilo cabe entender anillos mono o policíclicos, que en lugar de uno o varios átomos de carbono contienen uno o varios heteroátomos iguales o diferentes, tales como por ejemplo átomos de nitrógeno,
30 azufre u oxígeno. A título de ejemplo pueden mencionarse furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo,

piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo. Ejemplos de radicales heteroarilo son indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, 5 benzimidazolilo, indazolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo y benzotriazinilo, indolizínilo, oxazolopiridinilo, imidazopiridinilo, naftiridinilo, indolinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, 10 isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, peridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazo- 15 tiazolilo, dihidrobenzisoxazinilo, benzisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobenzisotiazinilo, benzopirranilo, benzotiopirranilo, coumarinilo, isocoumarinilo, cromonilo, cromanonilo, piridinil-*N*-óxido tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroiso- 20 quinolinonilo, dihidrocoumarinilo, dihidroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, pirrolil-*N*-óxido, pirimidinil-*N*-óxido, piridazinil-*N*-óxido, pirazinil-*N*-óxido, quinolinil-*N*-óxido, indolil-*N*-óxido, indolinil-*N*-óxido, isoquinolil-*N*-óxido, quinazolinil-*N*- 25 óxido, quinoxalinil-*N*-óxido, ftalazinil-*N*-óxido, imidazolil-*N*-óxido, isoxazolil-*N*-óxido, oxazolil-*N*-óxido, tiazolil-*N*-óxido, indolizínil-*N*-óxido, indazolil-*N*-óxido, benzotiazolil-*N*-óxido, benzimidazolil-*N*-óxido, pirrolil-*N*- 30 *N*-óxido, oxadiazolil-*N*-óxido, tiadiazolil-*N*-óxido, triazolil-*N*-óxido, tetrazolil-*N*-óxido, benzotiopirranil-*S*-óxido y benzotiopirranil-*S,S*-dióxido.

133

Heteroarilalquilo abarca un grupo alquilo no cíclico, en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono está sustituido por un grupo heteroarilo.

Heterocicloalquilo se refiere a anillos mono,
5 policíclicos o policíclicos puenteados, que abarcan 3 - 12 átomos de carbono, saturados o insaturados, no aromáticos, o compuestos espiro, que en lugar de uno o varios átomos de carbono llevan heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de radicales heterociclilo son
10 tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo,
15 homotiomorfolinilo, tiomorfolinil-*S*-óxido, tiomorfolinil-*S,S*-dióxido, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, homotiomorfolinil-*S,S*-dióxido, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienil-*S*-óxido, tetrahidro-tienil-*S,S*-dióxido, homotiomorfolinil-*S*-óxido, 2-oxa-5-azabicciclo
20 [2.2.1]heptano, 8-oxa-3-aza-bicciclo[3.2.1] octano, 3,8-diaza-bicciclo[3.2.1]octano, 2,5-diaza-bicciclo[2.2.1]heptano, 3,8-diaza-bicciclo[3.2.1]octano, 3,9-diaza-bicciclo
25 [4.2.1]nonano y 2,6-diaza-bicciclo[3.2.2]nonano.

Heterocicloalquilalquilo se refiere a un grupo alquilo no cíclico, en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono está sustituido por un grupo heterocicloalquilo.

234

Lista de abreviaturas

Eq	equivalente(s)	IR	espectroscopía infrarroja
Ac	acetilo	Cat., cat	catalizador, catalítico
Boc	t-butiloxicarbonilo	conc.	concentrado
Bu	butilo	P.e.	punto de ebullición
BuLi	n-butillitio	LC	cromatografía líquida
C	concentración	base de Hünig	N-etil-diisopropilamina
cHex	ciclohexano	i	iso
CDI	carbonildiimidazol	mCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
CSI	isocianato de clorosulfonilo	min	minutos
DC, TLC	cromatografía de capa delgada	Me	metilo
DCC	diciclohexilcarbodiimida	MS	espectrometría de masas
DCM	diclorometano	NMP	N-metilpirrolidona
DIPEA	etildiisopropilamina (base de Hünig)	RMN	resonancia magnética nuclear
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina	Ph	fenilo
DMF	N,N-dimetilformamida	Pr	propilo
DMA	N,N-dimetilacetamida	rac	racémico
DMSO	dimetilsulfóxido	R _f (R _f)	factor de retención
EE	acetato de etilo (éster etílico de ácido acético)	RP	fase inversa
ESI	ionización por rociado de electrones	RT	tiempo de retención (HPLC)
Et	etilo	t	terciario

35

H	hora	THF	tetahidrofurano
Hex	hexilo	TBTU	tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1- il)-N,N,N',N'- tetrametil-uronio
HPLC	cromatografía líquida de elevada performance	UV	ultravioleta
LDA	diisopropilamida de litio		

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención, pero sin delimitar sus alcances.

Generalidades

5 A menos que se describa otra cosa, todas las reacciones se llevan a cabo en aparatos que pueden obtenerse en el comercio, siguiéndose los procedimientos usuales en laboratorios químicos.

Los disolventes utilizados se compran con la calidad
10 *pro analysi* y se emplean sin purificación adicional. De la misma manera, todos los reactivos se utilizan directamente en la síntesis, sin purificación adicional.
Las sustancias de partida sensibles a la luz y/o la humedad se conservan bajo argón, y las reacciones y manipulaciones
15 correspondientes de aquellas se llevan a cabo bajo gas protector (nitrógeno o argón).

Cromatografía

Para la cromatografía preparativa de presión media (MPLC, fase normal) se emplea gel de sílice de la Firma
20 Millipore (denominación: Granula Silica Si-60A 35-70 μm) o gel de sílice C-18 RP (fase RP) de la Firma Macherey Nagel (denominación: Polygoprep 100-50 C18).

La cromatografía de capa delgada tuvo lugar sobre placas preparadas para DC, de gel de sílice 60 sobre vidrio
25 (con indicador de fluorescencia F-254) de la Firma Merck.

15

Para la cromatografía preparativa de alta presión (HPLC) se utilizan columnas de la Firma Waters (denominación: XTerra Prep. MS C18, 5 μ M, 30*100 mm o XTerra Prep. MS C18, 5 μ M, 50*100 mm OBD o Symmetrie C18, 5 μ m, 19*100mm), la HPLC analítica (control de la reacción) se lleva a cabo con columnas de la Firma Agilent (denominación: Zorbax SB-C8, 5 μ m, 21,2*50mm).

Para la cromatografía quiral de alta presión (HPLC) se utilizan columnas de la Firma Daicel Chemical Industries, LTD. (denominación: Chiralpak AD-H o Chiralpak AS o Chiracel OD-RH o Chiracel OD-H o Chiracel OJ-H en diversos tamaños y material de 5 μ m).

Espectroscopía de resonancia nuclear (RMN)

Los espectros de resonancia nuclear se registran en dimetilsulfóxido-d6 deuterizado como disolvente. Si se utilizan otros disolventes, estos se indican explícitamente en los ejemplos o en los métodos. El desplazamiento químico se indica con respecto al patrón tetrametilsilano (δ = 0.00 ppm). Las mediciones se efectúan mediante un Avance 400 (espectrómetro 400 MHz-RMN) o mediante un Avance 500 (espectrómetro 500 MHz-RMN) de la Firma Bruker Biospin GmbH.

HPLC-Espectroscopía de masas/espectrometría de UV

Los tiempos de retención/MS-ESI⁺ para la caracterización de los ejemplos se generan con ayuda de una instalación de HPLC-MS (cromatografía líquida de alta performance con detector de masas) de la Firma Agilent.

La instalación está montada de manera que después de la cromatografía (columna: XTerra MS C18, 2,5 μ m, 2,1*30mm, Firma Waters o Synergi POLAR-RP 80A; 4 μ m, Firma Phenomenex) se hallan acoplados en serie un detector de conjunto de diodos (Diodenarray-Detektor G1315B de la Firma Agilent) y

137

un detector de masas (1100 LS-MSD SL; G1946D; Firma Agilent).

Esta instalación se hace funcionar con un caudal de 1,1 ml/min. Para un proceso de separación se hace pasar un
5 gradiente durante 3,1 min (gradiente inicial: 95% de agua y 5% de acetonitrilo; gradiente final: 5% de agua y 95% de acetonitrilo; a ambos disolventes se les añadió por mezcladura en cada caso ácido fórmico al 0,1 %).

Puntos de fusión

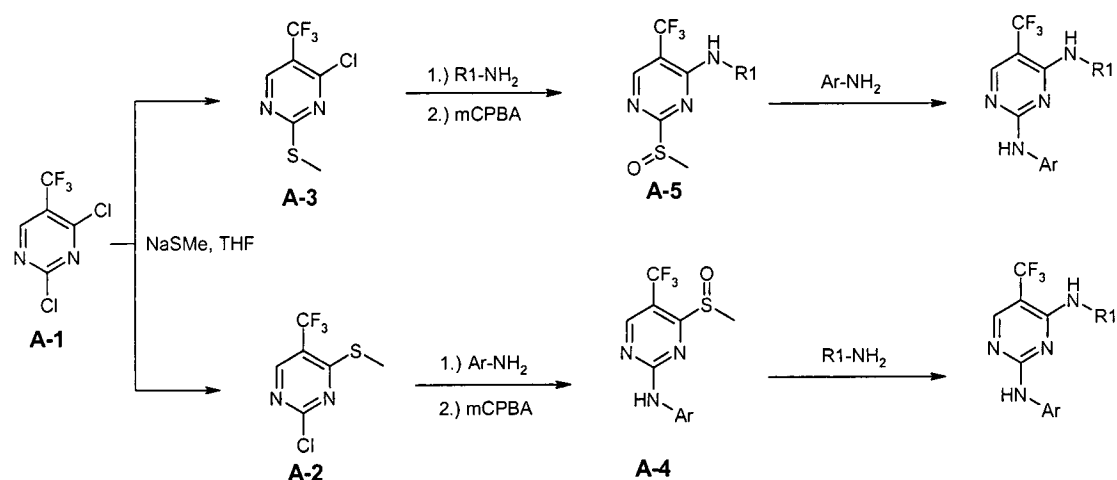
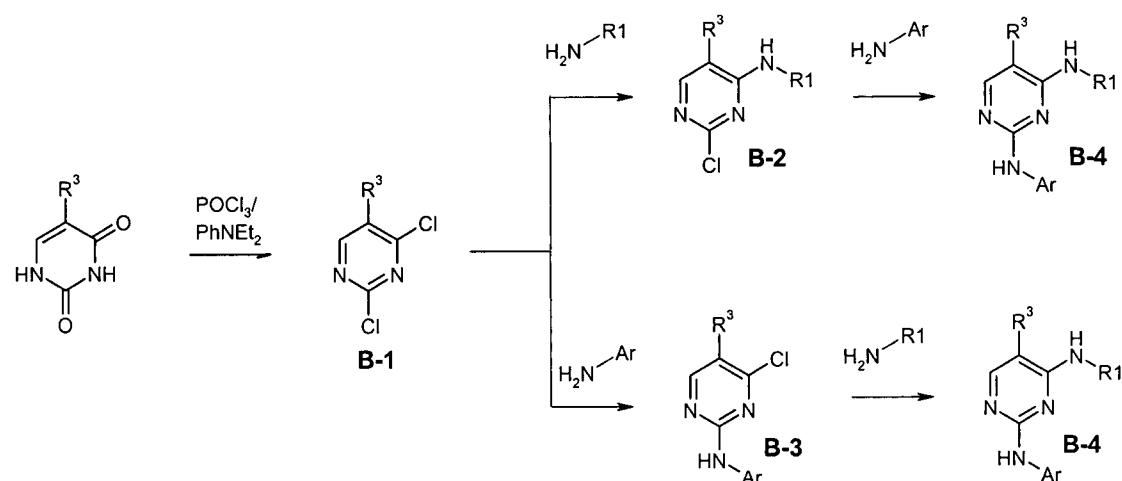
10 Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de la Firma Büchi de tipo B-540, y no han sido corregidos.

Donde no se describe la preparación de los compuestos de partida, estos pueden obtenerse en el comercio o pueden producirse de manera análoga a compuestos conocidos o
15 siguiendo los procedimientos descritos en la presente.

Producción de compuestos conformes a la invención

La producción de los compuestos conformes a la invención puede tener lugar según los procedimientos de síntesis descritos en lo que sigue, en donde los
20 sustituyentes en las fórmulas generales tienen los significados mencionados antes. Estos procedimientos deben entenderse como una explicación de la invención, sin delimitar la misma en cuanto a su objeto ni en cuanto al ámbito de los compuestos reivindicados, a estos ejemplos.

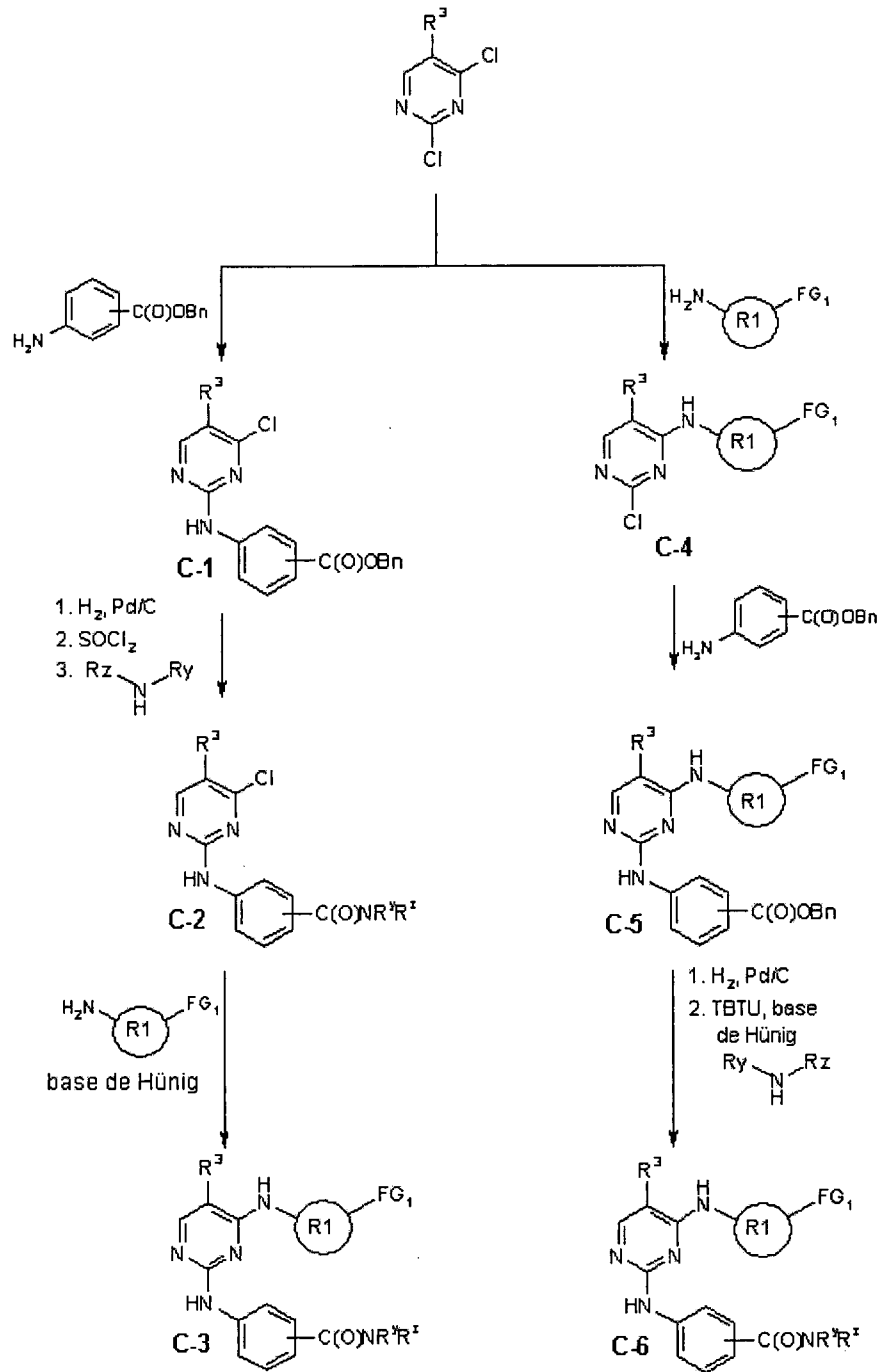
137

Esquema A**5 Esquema B**

Opcionalmente, después del ensamble de la diaminopirimidina es también posible una transformación de uno o varios grupos funcionales.

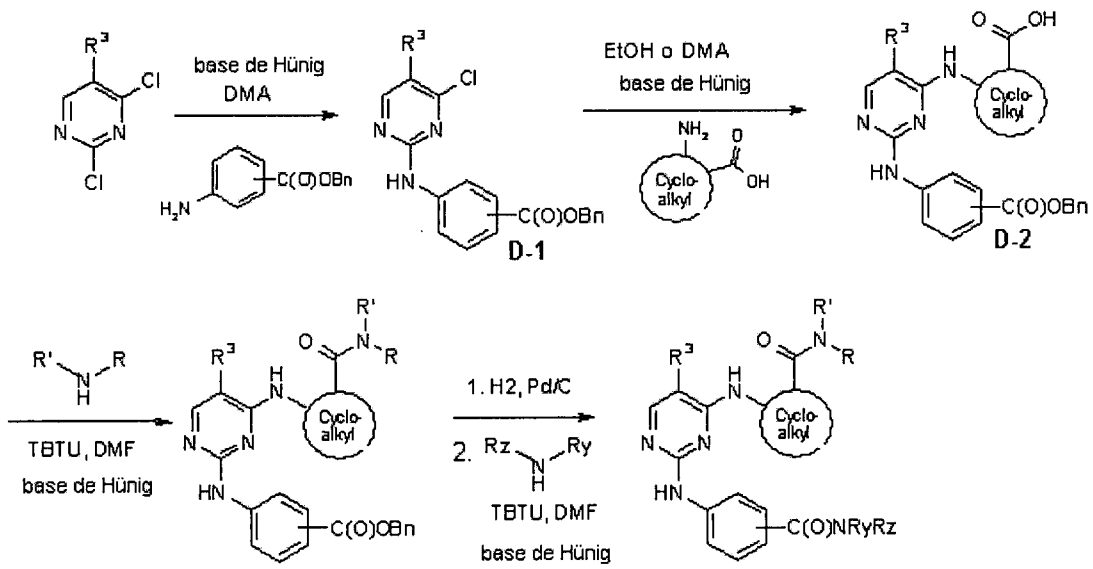
139

Esquema C

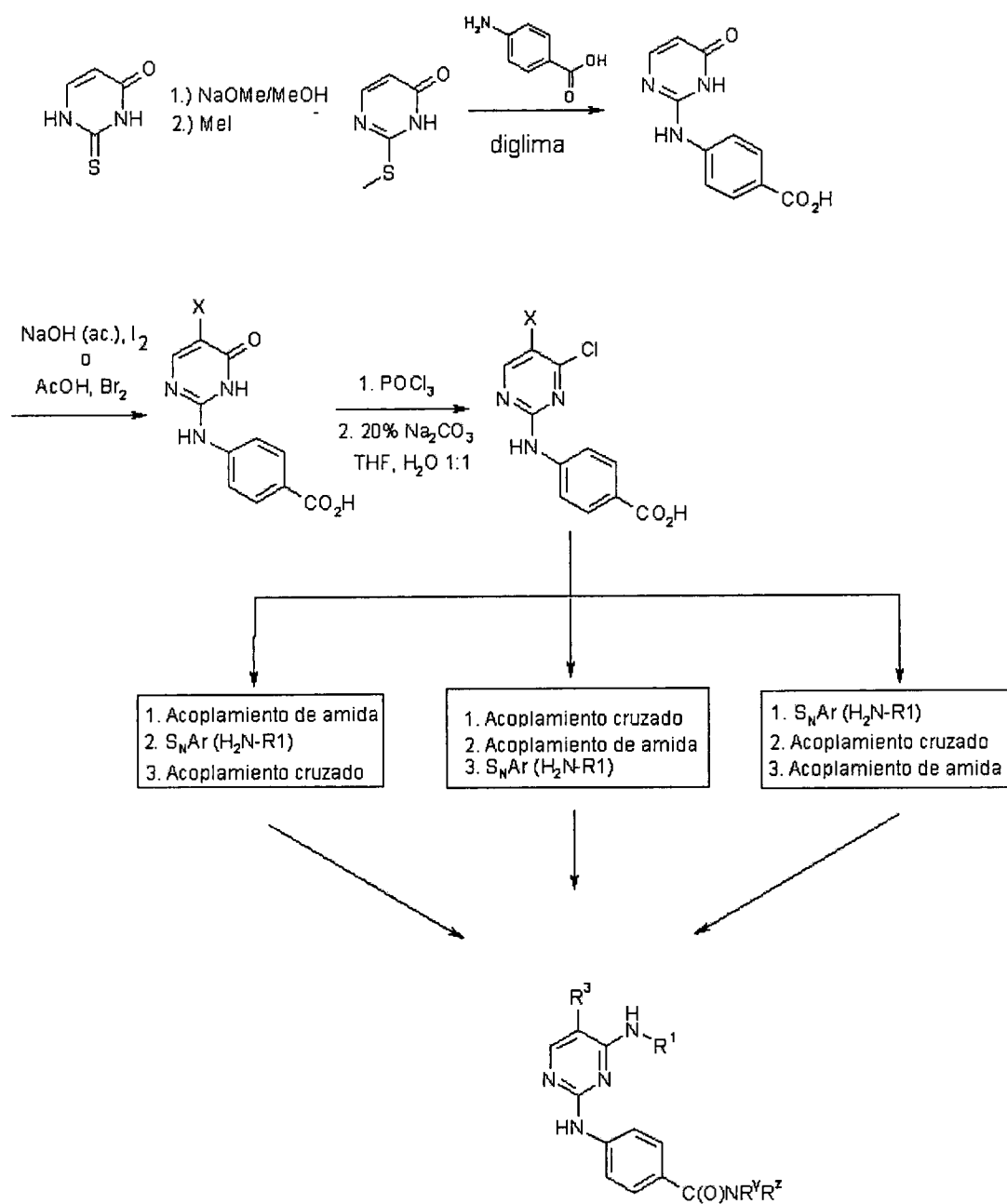


Opcionalmente, después del ensamble de la diaminopirimidina es también posible una transformación de uno o varios grupos funcionales (FG). Cuando sea relevante, esto se describe en los ejemplos.

Esquema D



Esquema E

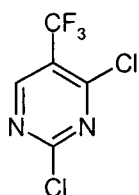


142

Producción de compuestos de partida

A menos que se describa otra cosa, todos los materiales de partida se compran a proveedores comerciales y se emplean directamente en las síntesis. Las sustancias
5 descritas en la bibliografía se producen siguiendo los procedimientos de síntesis publicados.

A-1) 2,4-dicloro-5-trifluormetil-pirimidina

**A-1**

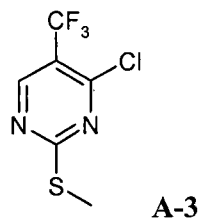
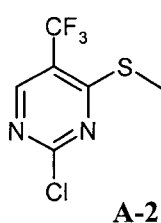
48 g (267 mmol) de 5-trifluormetiluracilo se suspenden
10 bajo exclusión de humedad en 210 mL de oxiclورو de fósforo (POCl_3). A esta suspensión se añaden lentamente, gota a gota, 47,7 g (320 mmol, 1,2 eq) de dietilanilina de modo tal que la temperatura se mantiene entre 25 °C y 30 °C. Después de terminada la adición se agita durante 5 - 10
15 min en baño de agua, y se calienta el preparado durante 5 - 6 h a 80 - 90°C, bajo exclusión de humedad. El POCl_3 excedente se destruye mediante su introducción bajo agitación en aproximadamente 1.200 g de agua helada acidulada con ácido sulfúrico, y se extrae de inmediato la
20 fase acuosa 3 x con en cada caso 500 ml de éter o de éter metílico de *t*-butilo. Los extractos etéreos reunidos se lavan 2 x con en cada caso 300 mL de agua helada acidificada con ácido sulfúrico (aproximadamente 0,1 M), así como con solución fría de cloruro de sodio, y se seca
25 de inmediato sobre sulfato de sodio. Se retira el agente de secado por filtración, y se separa el disolvente al vacío. El residuo se destila bajo vacío (10 mbar) encima de una columna corta (20 cm) (temperatura de cabecera: 65 - 70

°C), con lo cual se obtienen 35,3 g (0,163 mol, 61%) de un líquido incoloro, que se trasega bajo argón y se almacena.

DC: $R_f = 0.83$ (cHex:EE = 3:1)

A-2) 2-cloro-4-metilsulfanil-5-trifluormetil-pirimidina y

5 **A-3)** 4-cloro-2-metilsulfanil-5-trifluormetil-pirimidina



Se disuelven 5 g (23 mmol) de 2,4-dicloro-5-trifluormetil-pirimidina en 40 mL de THF, se temple la solución a -25°C, y se añade 1,8 g (25.3 mmol, 1,1 eq) de tiometilato de sodio. Se agita durante 1 h a -25°C y después sin enfriamiento durante la noche a temperatura ambiente. Seguidamente se diluye con diclorometano y se lava 3 x con HCl 1 N. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se reúne bajo vacío. El producto
15 bruto se depura mediante cromatografía de columna (gel de sílice, ciclohexano/diclorometano; de 90/10 a 80/20% en aproximadamente 20 min). Se aíslan 1,56 g (6.8 mmol, 30%) de producto **A-3** y 1,46 g (6,4 mmol, 28%) de producto **A-2** como aceites incoloros. Además, es posible aislar 0,24 g
20 (4%) de la 2,4-bis-metilsulfanil-5-trifluormetil-pirimidina como sólido incoloro.

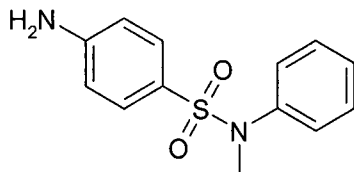
	<u>Producto A-3</u>	<u>Producto A-2</u>
R_f cHex:CH ₂ Cl ₂ 1:1)	0,48	0,40

La exploración de la estructura tiene lugar mediante
25 derivación química y subsiguiente espectroscopía de RMN. Para ello se deshalogenan primeramente **A-2** y **A-3** por separado en THF a 100 °C, 5 bar de H₂, Pd/C y Pd(OH)₂, en cada caso a razón de 1:1. En virtud de diversas propiedades

344

de simetría del producto formado es posible una identificación inequívoca de los regioisómeros.

4-amino-N-metil-N-fenil-benzolsulfonamida (educto en el Ejemplo 1)



5

Se disuelven 9,5 ml (85,7 mmol, 98%) de *N*-metilanilina en 100 mL de diclorometano, y a 0°C se añaden 20 g (85,7 mmol, 95%) de cloruro de 4-nitrobenzolsulfonilo, disuelto en 150 mL de diclorometano, y se continúa la agitación
10 durante otra 1,5 h. La fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de carbonato de sodio, y se seca sobre sulfato de sodio. Seguidamente se filtra sobre gel de sílice y se obtiene, después de separación de todos los componentes volátiles bajo vacío, 24,6 g de la *N*-metil-4-nitro-*N*-fenil-benzolsulfonamida bruta.
15

Se disuelven 14,6 g (49,9 mmol) de la amida de ácido nitrosulfónico en 100 mL de THF/MeOH 1/1. Después de adición de Pd/C (al 10%) se agita bajo una presión de 5 bar de H₂ durante 16 h a 50°C. Después de la adición de tamiz
20 molecular para ligar el agua, agregado adicional de Pd/C y renovada agitación bajo condiciones de hidrogenación (presión de 5 bar de H₂, 60°C) durante 16 h, se obtienen 13,1 g (48,9 mmol, 100%) de **A-4a** bruto como sólido color beige. Este producto bruto se emplea sin purificación
25 adicional en la síntesis.

De manera análoga se producen 4-amino-*N*-fenil-benzolsulfonamida y 4-amino-*N,N*-dimetil-benzolsulfonamida (eductos en Ejemplos 2 y 3). El método descrito representa un procedimiento generalmente utilizable para la producción
30 de aminas de ácido aminobenzolsulfónicos sustituidas y no

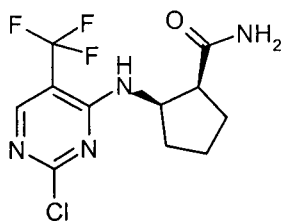
sustituidas a partir de los correspondientes cloruros de ácido nitrobenzolsulfónico.

Instrucciones generales para la síntesis de compuestos del tipo B-2

5 Una 2,4-dicloropirimidina **B-1** correspondiente R3-sustituida (obtenible en el comercio o producida mediante cloración del uracilo correspondiente, como se describió, por ejemplo para **A-1**) se disuelve en THF (o en dioxano, DMA, NMP, acetona) (aproximadamente 2 - 5 mL por mmol), 1 -
10 1,6 eq de base de Hünig (o trietilamina, carbonato de potasio u otra base adecuada), y se temple la mezcla reactiva (-78°C para pirimidinas muy reactivas, temperatura ambiente o temperatura elevada en el caso de las pirimidinas más bien poco reactivas). Ahora se añaden
15 aproximadamente 0,75 - 1 eq de la amina, disuelta en el disolvente correspondiente (véase arriba), y se agita la mezcla reactiva durante un intervalo de tiempo predeterminado a la temperatura correspondiente, o se la entibia o calienta durante un intervalo de tiempo
20 determinado, en función de la pirimidina utilizada. Una vez terminada la reacción (control de la reacción mediante HPLC o DC) se mezcla la mezcla reactiva con gel de sílice, y se separan todos los componentes volátiles bajo vacío. La purificación por cromatografía de columna provee los
25 productos de sustitución deseados. En función del radical R3 de la pirimidina se forman ambos regioisómeros en distintas relaciones. Por lo general, son separables mediante cromatografía.

B-2a) amida de ácido (+)-(1S*,2R*)-2-(2-cloro-5-trifluormetil-pirimidin-4-ilamino)-ciclopentan-carboxílico
30

146

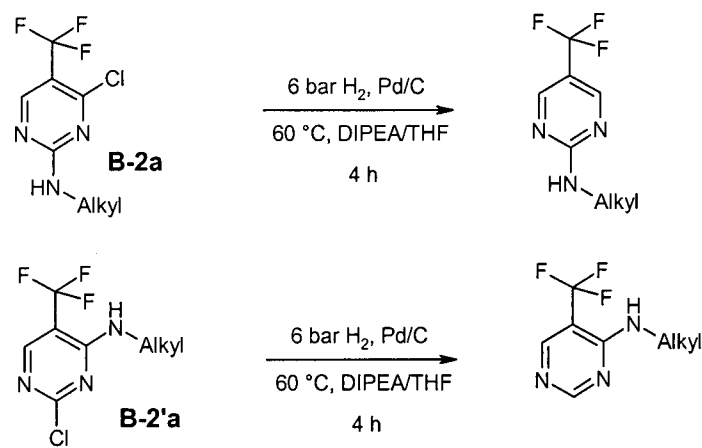
**B-2a**

Se suspenden 500 mg (2,3 mmol) de **A-1** y 636 mg (4,6 mmol, 2 eq) de carbonato de potasio en 11 mL de acetona, se enfría a -70°C , y a continuación se añade amida de ácido cis- $(\square)$ -(1S,2R)-2-amino-ciclopentancarboxílico. Se deja entibiar la mezcla reactiva durante la noche bajo agitación hasta temperatura ambiente, y se agita durante otras 24 horas a temperatura ambiente. Entonces se mezcla con 40 ml de gel de sílice, y todos los componentes volátiles se separan bajo vacío. Se separan ambos productos regioisómeros mediante cromatografía de columna, siendo el regioisómero deseado el primer producto en eluir (gel de sílice, cHex/EE 40/60). Se aíslan 218 mg (0,71 mmol, 31%) de **B-2a**, así como 297 mg (0,96 mmol, 42%) del producto regioisómero **B-2'a**.

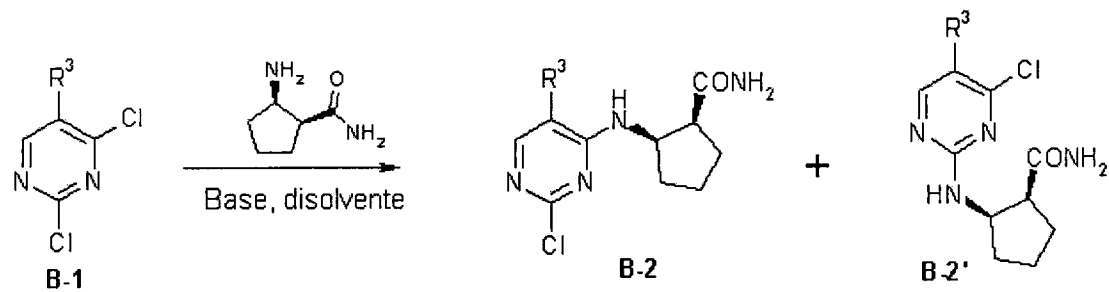
R_f (**B-2a**) = 0,51 (gel de sílice, EE), [R_f (**B-2'a**) = 0,34]

MS-ESI+: 309 (M+H)⁺

La exploración y clasificación de la estructura de ambos regioisómeros tiene lugar mediante dehalogenación separada bajo condiciones reductoras y subsiguiente espectroscopía ^1H -RMN de los productos (de manera análoga a **A-2** y **A-3**).



Los siguientes ejemplos de compuestos del tipo **B-2** se sintetizan de manera análoga.



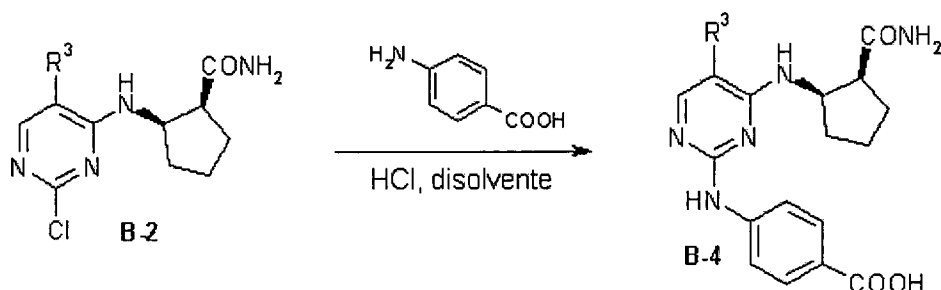
#	R ³	Condiciones	B-2 : B-2'	Rendi- miento	R _f (B- 2)	R _f (B- 2')	Eluyente
B- 2a	CF ₃	acetona, K ₂ CO ₃ , -70°C - RT, 16 h	42 : 58	31%	0.51	0.34	EE
B- 2b	Me	DMA, base de Hünig 40°C, 24 h	> 85 : 15	83%	0.25	no se determi na	EE
B- 2c	NO ₂	acetona, K ₂ CO ₃ -70°C, 16 h	> 99 : 1	82%	0.54	---	EE
B- 2d	F	diclorometano, base de Hünig, 0°C - RT, 2 días	> 99 : 1	82%	0.43	---	EE
B- 2e	Cl	diclorometano, base de Hünig, 0°C - RT, 1 día	no se determi na	60%	0.45	no se determi na	EE

B-2f	i-Pr	DMA, base de Hünig 70°C, 24 h	no se determi na	60%	0.40	0.28	EE
------	------	-------------------------------------	------------------------	-----	------	------	----

Los compuestos **B-2a** a **B-2f**, catalizados por vía ácida con anilinas, pueden convertirse en compuestos del tipo **B-4**.

5 Instrucciones generales para la síntesis de compuestos del
tipo **B-4**

El educto **B-2** se disuelve en 1-butanol (o en dioxano, DMA, NMP) (aproximadamente 0,5 - 4 mL por mmol), se añaden 0,1 - 1 eq de HCl en dioxano así como 1 eq de la anilina, y se calienta la mezcla reactiva bajo reflujo. Después de terminada la reacción, se mezcla la mezcla reactiva con gel de sílice, y se separan todos los componentes volátiles bajo vacío. Seguidamente se purifica mediante cromatografía de columna. Es frecuente que una vez terminada la reacción los productos también se precipiten de la solución reactiva, puedan retirarse directamente por succión y lavarse con 1-butanol.



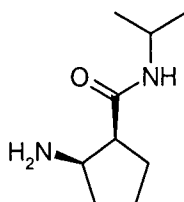
#	R ³	Condiciones	Rendimiento de B-4	R _f	Eluyente
B-4a	CF ₃	se produce según Esquema C a partir de C-1 (C-3a → B-4a)	--	0.37	DCM:MeOH:AcOH 9:1:0,1
B-4b	Me	1-butanol, 0,1 eq de HCl, reflujo 3 horas	95%	0.11	DCM:MeOH:AcOH 9:1:0,1
B-4c	NO ₂	1-butanol, 0,1 eq de HCl, reflujo 3 horas	66%	no se visualiza	---

150

MS-ESI⁺: 254 (M+H)⁺

El método es adecuado de manera análoga para la síntesis de amidas de ácido aminobenzoico sustituidas y no sustituidas, tal como se utiliza por ejemplo en la síntesis de los Ejemplos 71 - 75. Estos ejemplos se producen de manera análoga al Ejemplo 70. En el caso de la síntesis de los Ejemplos 106, 107 y 144, se utilizan amidas de ácido *m*-aminobenzoico, que se producen según el mismo procedimiento.

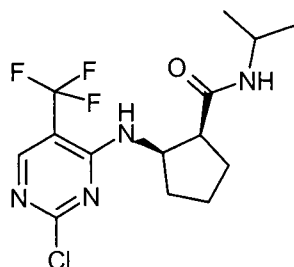
10 Isopropilamida de ácido cis-(±)-2-amino-ciclopentano
carboxílico



Se suspenden 55 mg (0,43 mmol) de ácido cis-(±)-2-amino-ciclopentanocarboxílico en 900 μ L (25 eq) de isopropilamina, y a esta suspensión se añaden 205 mg (0,064 mmol, 1,5 eq) de TBTU y 550 μ L de DMF. Se agita durante 16 h, la mezcla reactiva se recupera en DCM:MeOH:NH₃ 9:1:0,1 y se la mezcla con 7 mL de gel de sílice. Después de separación de todos los componentes volátiles bajo vacío, se procede a la cromatografía (gel de sílice DCM:MeOH:NH₃ 9:1:0,1). Se obtiene 63 mg (0,37 mmol, 86%) de sólido incoloro.

R_f = 0.33 (gel de sílice, DCM:MeOH:NH₃ 85:15:1,5)

25 **B-2g)** isopropilamida de ácido (±)-(1S*,2R*)-2-(2-cloro-5-
trifluormetil-pirimidin-4-ilamino)-ciclopentan-carboxílico

**B-2g**

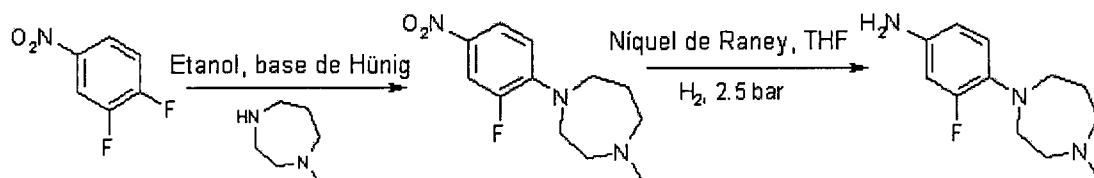
Se disuelven 2 g (9,2 mmol) de **A-1** y 1,8 ml (11,2 mmol, 1.2 eq) de base de Hünig en 60 mL de THF, se enfría a
 5 -78°C, después de lo cual se añade gota a gota, lentamente a -78°C, isopropilamida de ácido cis-(±)-2-amino-ciclopentancarboxílico disuelta en 60 mL de THF. Se deja que la mezcla reactiva se entibie durante la noche hasta temperatura ambiente, bajo agitación. Entonces se mezcla
 10 con 40 ml de gel de sílice, y todos los componentes volátiles se separan bajo vacío. Se separan ambos productos regioisómeros mediante cromatografía de columna, siendo el regioisómero deseado el primer producto en eluir (gel de sílice, cHex/EE 85 /15 a 80/20 dentro de 30 minutos). Se
 15 aíslan 590 mg (1,68 mmol, 24%) de **B-2a**, así como 690 mg (1,97 mmol, 28%) del producto regioisómero **B-2'a**.

R_f (**B-2g**) = 0.21 (gel de sílice, cHex:EE 3:1), [R_f (**B-2g'**) = 0,10]

MS-ESI+: 351 (M+H)⁺

20 UV_{max} = 246 nm

3-fluor-4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-fenilamina



Se disuelven 2 g (12,6 mmol) de 3,4-difluornitrobenzol en 2,6 ml de etanol, se añaden 2,4 mL (15,1 mmol, 1,2 eq)
 25 de base de Hünig, y a continuación se añade gota a gota

CS2

bajo enfriamiento con hielo, 1,44 g (12,6 mmol, 1 eq) de hexahidro-1-metil-1*H*-1,4-diazepina. Después de aproximadamente 12 h de agitación a temperatura ambiente, la reacción ha terminado. Seguidamente se mezcla con metanol y 50 mL de gel de sílice, los componentes volátiles se separan bajo vacío y se depura mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH 97/3 a 85/15 en 35 min). Se obtienen 3 g (11,9 mmol, 94%) del compuesto nitro.

$R_f = 0,39$ (gel de sílice, DCM:MeOH:NH₃ 9:1:0,1)

10 MS-ESI⁺: 253 (M+H)⁺

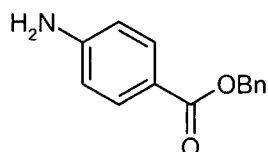
El compuesto nitro se disuelve en 600 mL de THF y se mezcla con aproximadamente 300 mg de níquel de Raney. Se hidrogena durante 3 horas bajo una presión de H₂ de 3 bar. El níquel de Raney se separa por filtración, y se libera la solución bajo vacío de todos los componentes volátiles. Se obtienen 2,15 g (9,6 mmol, 81%) de 3-fluor-4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-fenilamina.

$R_f = 0,48$ (gel de sílice, DCM:MeOH:NH₃ 4:1:0,1)

MS-ESI⁺: 224 (M+H)⁺

20 De manera análoga se producen las anilinas que se emplean como eductos en los Ejemplos 142 - 143.

Éster bencílico de ácido 4-amino-benzoico

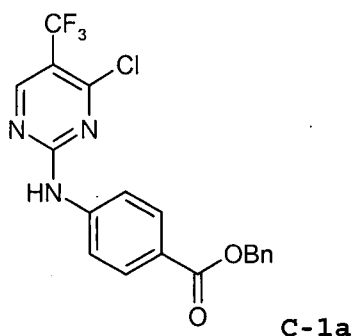


Se suspenden 10,01 g de ácido 4-nitrobenzoico en 500 mL de acetonitrilo, y seguidamente se mezcla con 15,03 g (108,7 mmol, 1,2 eq) de carbonato de potasio. Bajo agitación se añaden gota a gota 15,40 g (171,0 mmol, 1 eq) de bromuro de bencilo, y entonces se calienta la mezcla reactiva durante 5 horas bajo agitación a 60°C. Se mezcla con 750 ml de agua destilada, se extrae 4 x con cada vez

250 mL de EE, y después de reunir las fases orgánicas se seca sobre sulfato de sodio. Después de separación de todos los componentes volátiles bajo vacío se suspende el producto bruto consecutivamente 2 x en toluol, y se separan
5 bajo vacío todos los componentes volátiles (separación del bromuro de bencilo). Se obtienen 20,60 g (80,1 mmol) de éster bencílico de ácido nitrobenzoico en forma de sólido incoloro, que se emplea en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10 Se suspenden 20,6 g de ácido 4-nitrobenzoico en 350 mL de dioxano, y esta solución se mezcla con 6,9 g (49,9 mmol, 0,61 eq) de níquel de Raney. Se hidrogena durante 5 horas bajo una presión de H₂ de 16 bar. Se retira el catalizador por filtración, la totalidad de los componentes volátiles
15 se separa bajo vacío. Se obtienen 17,0 g (74,8 mmol, 93%) de éster bencílico de ácido aminobenzoico en forma de un sólido incoloro.

C-1a) éster bencílico de ácido 4-(4-cloro-5-trifluormetilpirimidin-2-ilamino)-benzoico



Se disuelven 10 g (44 mmol) de éster bencílico de ácido 4-aminobenzoico en 200 mL de DMA, se añaden 8 mL de base de Hünig (0,97 eq), y a la solución transparente se le añaden gota a gota a temperatura ambiente 10,4 g (48,1
25 mmol) de 2,4-dicloro-5-trifluormetilpirimidina, disueltos en 50 mL de DMA. La solución reactiva se agita durante la noche a 60 °C, seguidamente se mezcla con 300 ml de

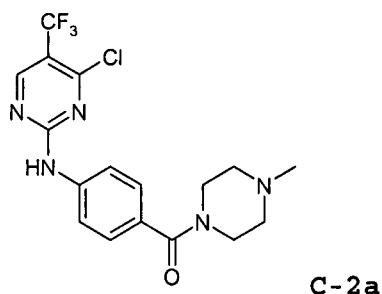
154

diclorometano, y se extrae por agitación con agua destilada (3 x 300 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa bajo vacío. El producto bruto se mezcla con 100 mL de MeOH, se digiere y se deja en
5 reposo durante 2 h. Seguidamente se agita durante 10 minutos, se separa el precipitado por filtración y se efectúa un lavado complementario con metanol (el filtrado metanólico contiene el regioisómero, no deseado, de la sustitución nucleófila). Seguidamente se suspende el
10 producto bruto una vez más en metanol, se separa por filtración, se efectúa un lavado final con un poco de metanol, y se seca en gabinete de secado bajo vacío a 60°C. Se obtienen 8,5 g (20,7 mmol, 43%) de **C-1a** en forma de un sólido amarillo claro.

15 $R_f = 0.71$ (gel de sílice, cHex:EE 1:2)

MS-ESI⁺: 408 (M+H)⁺

C-2a) [4-(4-cloro-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona



20 2,74 g (6,71 mmol) de **C-1a** se disuelven en 120 mL de dioxano, se añaden 300 mg de hidróxido de paladio (20% peso/peso de Pd, 2,14 mmol, 0,32 eq), y se agita durante 16 h bajo una presión de 3 bar de H₂ y a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se filtra sobre Celite, el disolvente se
25 separa bajo vacío, y se obtienen 1,87 g (5,89 mmol, 88%) de ácido 4-(4-cloro-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoico como sólido incoloro, que se emplea sin purificación adicional. Se mezcla 1,1 g (3,46 mmol) del

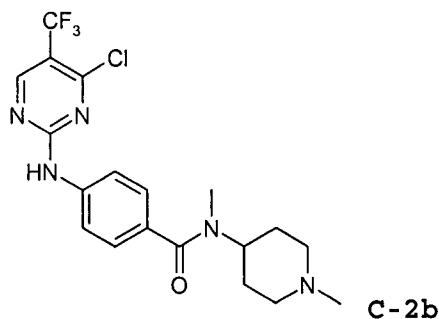
ácido benzoico con 20 mL de toluol y 301 μ L (4,16 mmol, 1,2 eq) de cloruro de tionilo, y se calienta durante 1,5 h bajo reflujo. Todos los componentes volátiles se separan bajo vacío, y el cloruro de ácido benzoico se convierte a
5 continuación directamente.

536 mg (1,6 mmol) del mismo se disuelven en 4 mL de THF y se mezclan con 410 μ L (1,5 eq) de base de Hünig. Después de adición de 179 μ L (1 eq) de *N*-metilpiperazina se agita la solución durante 16 h a temperatura ambiente. La
10 mezcla reactiva se vierte en aproximadamente 40 mL de agua destilada, se agita durante 30 min, y se extrae la fase acuosa 3 x con cada vez 50 ml de acetato de etilo. Después de secado de la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, filtración y separación de los componentes volátiles bajo
15 vacío, se obtienen 645 mg (1,5 mmol, 94%) de **C-2a** como sólido.

R_f = 0,69 (gel de sílice, CH_2Cl_2 :MeOH: NH_3 5:1:0,1)

MS-ESI+: 400 (M+H)⁺

C-2b) 4-(4-cloro-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-*N*-
20 metil-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida



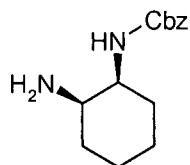
R_f = 0,30 (gel de sílice, CH_2Cl_2 :MeOH: NH_3 5:1:0,1)

MS-ESI+: 428 (M+H)⁺

C-2b se prepara de manera análoga a **C-2a**, utilizándose
25 metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina.

156

Ester bencílico de ácido $(\pm)$ -((1S*,2R*)-2-amino-
ciclohexil)-carbámico

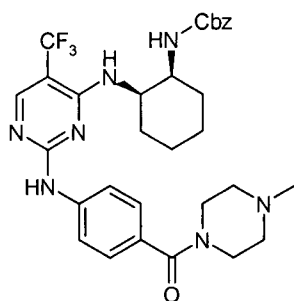


2 mL (16,2 mmol) de cis-1,2-diaminociclohexano y 2,42
5 g (19,4 mmol, 1.2 eq) de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN)
se disuelven en 8 mL de THF/NMP 1/1 y se agitan a
temperatura ambiente durante 45 min. Se añaden 2,4 mL (16,2
mmol, 1 eq) de cloroformiato de bencilo (Cbz-cloruro) a la
solución ligeramente turbia. Después de aproximadamente 1 h
10 se mezcla la mezcla reactiva con agua destilada, y se agita
durante algunos minutos. Seguidamente se mezcla la solución
acuosa con acetato de etilo, y se lava la fase acuosa 3 x
con en cada caso 50 mL de acetato de etilo. El producto se
encuentra por completo en la fase acuosa de las impurezas
15 en la fase orgánica. La fase acuosa se ajusta a alcalina
con NaHCO_3 (pH 8), se mezcla con diclorometano, se extrae 3
x con cada vez 10 mL de diclorometano, se secan las fases
orgánicas sobre sulfato de magnesio, y se separa el
disolvente bajo vacío. Se obtienen 2,29 g (9,22 mmol, 57%)
20 de éster bencílico de ácido $(\pm)$ -((1S*,2R*)-2-amino-
ciclohexil)-carbámico como líquido aceitoso incoloro.

$R_f = 0,45$ (gel de sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 9:1:0,1)

MS-ESI⁺: 249 (M+H)⁺

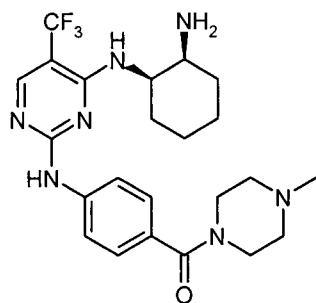
C-3a) éster bencílico de ácido $(\pm)$ -((1S*,2R*)-2-{2-[4-(4-
25 metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-trifluormetil-
pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-carbámico

**C-3a**

800 mg (2 mmol) de **C-2a** se disuelven en 1 mL de NMP, se añaden 569 mg (2,4 mmol, 1,2 eq) de éster bencílico de ácido $(\pm)$ -((1S*,2R*)-2-amino-ciclohexil)-carbámico y
 5 seguidamente 521 μ L (3 mmol, 1,5 eq) de base de Hünig. Después de 48 h a 70°C la reacción ha concluido. Después de separación del disolvente bajo vacío se purifica el producto bruto mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH/NH₃ de 19/1/0,1 a 9/1/0,1) y se obtienen 826 mg
 10 (1,35 mmol, 68%) del producto en forma de una resina incolora.

MS-ESI⁺: 612 (M+H)⁺

C-3b) $(\pm)$ -{4-[4-((1R*,2S*)-2-amino-ciclohexilamino)-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-
 15 piperazin-1-il)-metanona

**C-3b**

112 mg (0,18 mmol) de **C-3a** se disuelven en DMF (10 mL) y se mezclan con agua destilada (1 mL). Ahora se añaden otra vez 9 mL de DMF, se transfiere la solución a un
 20 aparato de hidrogenación y se mezcla con Pd/C (200 mg, Pd al 5%). La solución reactiva se agita durante 12 h bajo una presión de 4 bar de H₂. La mezcla reactiva se recupera en

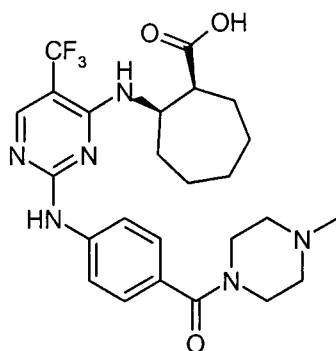
158

diclorometano, se mezcla con 10 mL de RP-Gel, y todos los componentes volátiles se separan bajo vacío. La purificación tiene lugar mediante cromatografía de columna (fase de RP, acetonitrilo/agua de 5/95 a 95/5 en 20 min).

5 Después de reunión de las fracciones del producto y secado por congelación se obtienen 27 mg (0,06 mmol, 30%) del producto en forma de sólido incoloro.

MS-ESI⁺: 478 (M+H)⁺

C-3c ácido (±)-(1S*,2R*)-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-trifluormetil-pirimidin-4-ilamino}-
10 cicloheptanocarboxílico

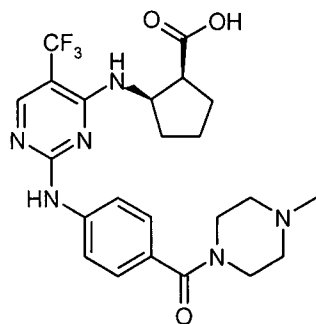


C-3c

440 mg (1,1 mmol) de **C-2a** se disuelven en 500 μ L de NMP y se mezclan con 565 μ L de base de Hünig (3,3 mmol, 3
15 eq) como también 256 mg de ácido cis-2-aminocicloheptanocarboxílico (racémico). La mezcla reactiva se coloca en un baño de aceite templado a 100 °C, y se la calienta a esta temperatura durante 8 h bajo agitación. Después de concluida la reacción la mezcla reactiva se
20 recupera en metanol, se mezcla con 20 mL de RP-Gel, y todos los componentes volátiles se separan bajo vacío. La purificación tiene lugar por fase inversa (eluyente: acetonitrilo/agua (15/85 a 35/65 en 15 min). Después de reunión de las fracciones del producto y secado por
25 congelación se obtienen 160 mg (0,31 mmol, 28%) del producto deseado en forma de un sólido incoloro.

MS-ESI⁺: 521 (M+H)⁺

C-3d ácido (±)-(1S*,2R*)-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-trifluormetil-pirimidin-4-ilamino}-ciclopentanocarboxílico



5

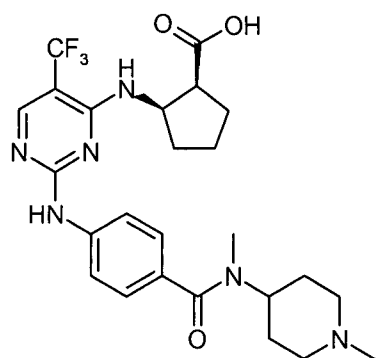
C-3d

563 mg (1,13 mmol) de **C-2a** se disuelven en 5 mL de 1-butanol, y a esto se añaden 163 mg de cis-2-amino-1-ciclopentanocarboxílico (racémico). Después de adición de 540 µL de base de Hünig se calienta durante aproximadamente 60 min a 110°C (microondas, CEM, 100 W). La mezcla reactiva se reúne bajo vacío, se agita junto con aproximadamente 100 mL de agua, y se extrae por agitación 3 x con en cada caso 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separa bajo vacío. Se obtienen 530 mg (1,08 mmol, 96%) de **C-3d**.

15

MS-ESI⁺: 493 (M+H)⁺

La producción de **C-3e** tiene lugar de manera análoga, utilizándose DMA como disolvente y **C-2b** como material de partida.



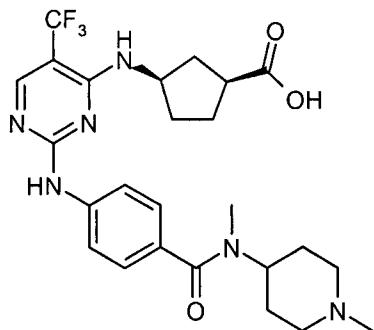
20

C-3e

266

MS-ESI⁺: 521 (M+H)⁺

C-3f ácido (1S,3R)-3-(2-{4-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-carbamoil]-fenilamino}-5-trifluormetil-pirimidin-4-il-amino)-ciclopentanocarboxílico

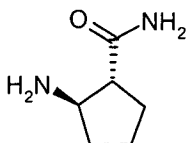


C-3f

5

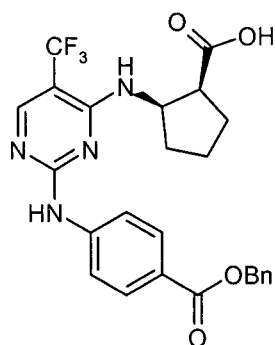
200 mg de **C-2b** se disuelven en 750 μ L de DMA, se añaden 160 μ L (0,93 mmol, 2 eq) de base de Hünig. Ahora se añaden 72 mg (0,56 mmol, 1,2 eq) de ácido (1S,3R)-3-aminociclopentanocarboxílico, y la mezcla reactiva se calienta durante 40 min a 120 °C. La mezcla reactiva se mezcla con RP-Gel, los componentes volátiles se separan bajo vacío, y el producto se purifica mediante cromatografía de columna sobre una fase de RP, y se aísla (de 85% de agua (+ HCOOH al 0,2%) y 15% de acetonitrilo (+HCOOH al 0,2%) a 76% de agua y 24% de acetonitrilo en 20 min). Las fracciones de producto correspondientes se reúnen, se liberan de disolvente mediante secado por congelación, y se obtienen 150 mg (0,29 mmol, 62%) de **C-3f** como película incolora.

20 Amida de ácido (+)-trans-2-aminociclopentanocarboxílico



El compuesto se produce conforme a la bibliografía (Csomos et al., 2002).

D-2a) éster bencílico de ácido 4-[4-((1R,2S)-2-carboxi-
ciclopentilamino)-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino]-
benzoico



D-2a

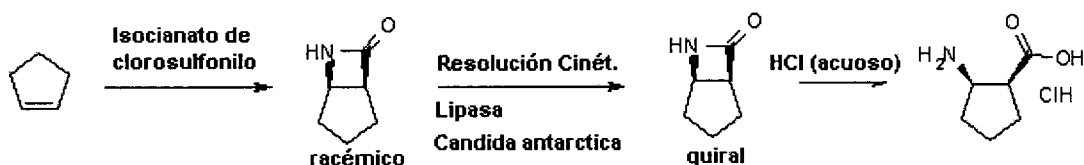
5 2,05 g (5 mmol) de **C-1a** y 1 g de clorhidrato de ácido
 (1S,2R)-(+)-2-amino-1-ciclopentanocarboxílico (6 mmol, 1,2
 eq) se introducen en 18 mL de etanol. Se añaden 7,3 ml
 (42,5 mmol, 3.4 eq) de base de Hünig, y se agita durante 4
 h a 70°C. La mezcla reactiva se introduce bajo agitación en
 10 275 mL de agua, se la libera de materiales no disueltos, se
 ajusta el filtrado con una solución acuosa saturada de
 KHSO₄ a pH 2, y el precipitado formado se separa por
 succión. El producto bruto se lava con agua, se seca bajo
 vacío, y se obtienen 2,37 g (4,74 mmol, 94%) de **D-2a** en
 15 forma de un solución con un ligero tinte beige.

MS-ESI⁺: 501 (M+H)⁺

La síntesis con ácido (1R,2S)-(-)-2-amino-1-
 ciclopentanocarboxílico o derivado de ácido (1R*,2S*)-(±)-
 2-amino-1-ciclopentanocarboxílico se lleva a cabo de manera
 20 análoga. Los productos correspondientes llevan la
 denominación **D-2b** (quiral, enantiómero con respecto a **D-2a**)
 y **D-2c** (rac).

Obtención de clorhidrato de ácido (1S,2R)-2-aminociclo-
pentanocarboxílico

162



A 23 mL (0,273 mol, 1 eq) de ciclopenteno se añaden a -75°C bajo argón 22,64 mL (0,26 mol, 0,95 eq) de CSI, gota a gota. Durante la adición se mantiene la temperatura de la reacción en todo momento a menos de -65°C. Se deja que la mezcla reactiva vuelva a temperatura ambiente en un intervalo de 2 h, y se continúa con la agitación durante la noche. La elaboración tiene lugar mediante la introducción por goteo, de la solución reactiva en una solución de 600 mL hielo/agua con 60 g de sulfito de sodio y 180 g de NaHCO₃. La fase acuosa se extrae 4 x con cada vez 200 mL de diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se las seca sobre sulfato de magnesio, y se separan bajo vacío todos los componentes volátiles. Se obtienen 25,75 g (85%) de cristales de color amarillo claro.

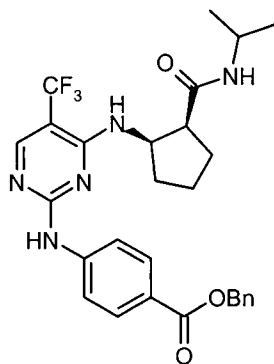
Estos se disuelven en 400 mL de diisopropiléter, 1,6 mL de agua y 20 g de lipolasa unida con resina (resina acrílica de lipasa procedente de *candida antartica*, Sigma-Aldrich), y se vibran durante 11 días a 60 °C. La suspensión reactiva se filtra sobre Celite, se vuelve a lavar con diisopropiléter, y el filtrado se reúne hasta sequedad. El aceite amarillo claro obtenido de esta manera se recupera en 200 mL de diclorometano, y se lava con aproximadamente 150 mL de solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se vuelve a vibrar 3 x con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas y se las seca sobre sulfato de magnesio. Después de la separación de todos los componentes volátiles bajo vacío se obtienen 8,93 g del lactamo quiral en forma de un aceite amarillo claro.

Se disuelve producto de este último en 10 mL de agua y se añaden bajo enfriamiento por baño de hielo y agitación 10 mL de HCl al 37% HCl (acuoso). Después de 10 min de agitación a 0°C se deja la solución reactiva en reposo
5 durante la noche a temperatura ambiente. Los cristales que se precipitan en este caso se separan por filtración, se lavan con un poco de acetonitrilo y se secan bajo alto vacío. Las aguas madres se reúnen hasta casi sequedad, los cristales que en este caso se precipitan se concentran, se
10 lavan con acetonitrilo, y también se secan bajo alto vacío. Se obtienen 11,74 g (70,9 mmol, 31% referido al lactamo racémico) de cristales incoloros del clorhidrato del ácido (1S,2R)-2-aminociclopentanocarboxílico.

(El ácido enantiomérico se ha precipitado en la etapa
15 de la resolución cinética y se halla contenido en el precipitado, que mediante filtración se separó encima de Celite).

La secuencia de síntesis ha sido descrita en la bibliografía (Forro y Fueloep, 2003)

20 **D-3a** éster bencílico de ácido 4-[4-((1R,2S)-2-isopropil-carbamoyl-ciclopentilamino)-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino]-benzoico



D-3a

2,59 g (4,9 mmol) de **D-2a**, 2,21 g (6,9 mmol, 1,4 eq)
25 de TBTU y 4,21 mL (24,6 mmol, 5 eq) de base de Hünig se disuelven en 75 mL de DMF y se agitan durante 20 min a

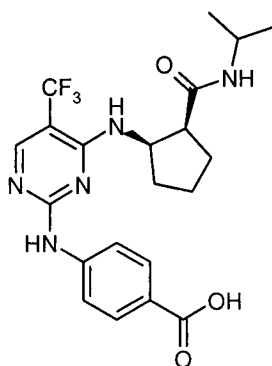
84

temperatura ambiente. Seguidamente se añaden 0,63 ml (7,38 mmol, 1.5 eq) de isopropilamina y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se separa por succión encima de óxido básico de aluminio, se lava una vez más con DMF, y las aguas madre se introducen bajo agitación en 400 mL de agua, se agita durante otros 30 min, y se separa el precipitado por succión. El producto bruto se lava con agua y se seca bajo vacío. Para la purificación se agita con 50 ml de acetonitrilo durante 30 min a 5 °C, se separa por succión, se lava con un poco de acetonitrilo frío, y se seca el residuo bajo vacío. Se obtienen 2,13 g (3,9 mmol, 80%) de **D-3a** en forma de un sólido color beige claro.

$R_f = 0,53$ (gel de sílice, $CH_x:EE$ 1:1)

MS-ESI⁺: 542 (M+H)⁺

15 **D-4a**) ácido 4-[4-((1R,2S)-2-isopropilcarbamoil-ciclopentil-amino)-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino]-benzoico



D-4a

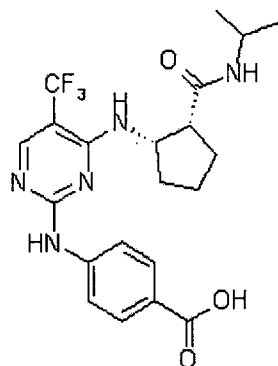
2,13 g (3,9 mmol) de **D-3a** se disuelven en 150 mL de THF y se le añaden 250 mg de catalizador hidróxido de paladio/C (20 % en peso de Pd sobre carbón). Se hidrogena durante 16 h bajo una presión de 6 bar de H₂ bajo agitación a temperatura ambiente. A continuación se añaden 30 mL de metanol, se separa el catalizador mediante tierra de infusorios, se lava una vez más con metanol, y se concentra el filtrado. El residuo se pone en ebullición con 45 mL de etanol, se deja enfriar lentamente a 5°C, se agita durante

1 h adicional, y seguidamente se separa por succión y se lava una vez más con etanol frío. Se obtienen 2,46 g (3,2 mmol, 82%) del ácido **D-4a**.

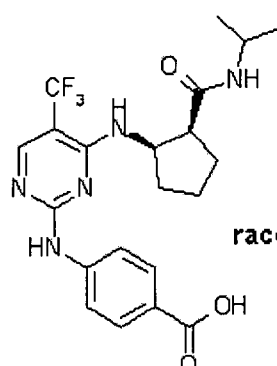
$R_f = 0,46$ (gel de sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{AcOH}$ 5:1:0,1)

5 MS-ESI⁺: 452 (M+H)⁺

La síntesis del compuesto enantiomérico, así como la del racemato, tiene lugar de manera análoga.

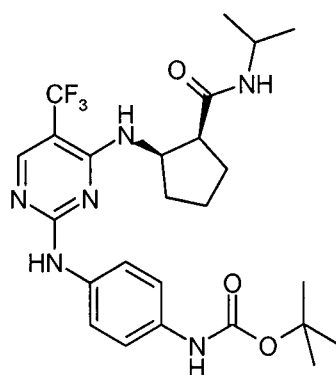


D-4b



D-4c

D-5c éster *t*-butílico de ácido (±)-{4-[4-((1*R**,2*S**)-2-iso-propilcarbamoyl-ciclopentilamino)-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-carbámico



D-5c

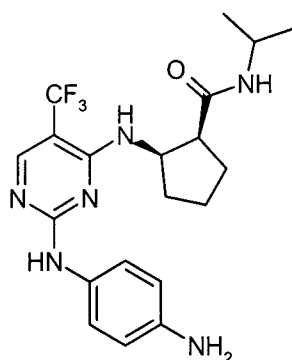
450 mg (1 mmol) de **D-4c** se disuelven en 1,8 mL de toluol seco y seguidamente se mezclan consecutivamente 222 μL (1,3 mmol, 1,3 eq) de base de Hünig y 940 μL de *t*-butanol. Ahora se añaden 258 μL de difenilfosforilazida y se calienta durante 16 h a 80 °C. La mezcla reactiva se mezcla con 20 mL de acetato de etilo, se lava 2 x con cada

166

vez 20 mL de solución de NaOH 0,5 M, y la fase acuosa se lava a contracorriente 2 x con cada vez 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, los
5 componentes no solubles se separan por filtración, el filtrado se seca sobre cloruro de magnesio, y el disolvente se separa bajo vacío. Se obtienen 461 mg (0,88 mmol, 89%) de **D-5c** en forma de un sólido amarillento.

MS-ESI⁺: 523 (M+H)⁺

10 **D-6c**) isopropilamida de ácido (±)-(1S*,2R*)-2-[2-(4-amino-fenilamino)-5-trifluormetil-pirimidin-4-ilamino]-ciclo-pentanocarboxílico



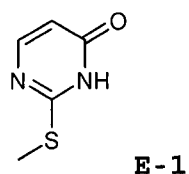
D-6c

461 mg (0,88 mmol) de **D-5c** se disuelven en 5 mL de
15 diclorometano, se añaden 2 mL de ácido trifluoracético, y se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se introduce bajo agitación en 50 mL de agua, y la fase acuosa se lava con 50 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se extrae una vez mas 2 x con 30 mL de ácido
20 clorhídrico al 10%, se reúnen las fases acuosas, se llevan a pH 10 mediante lejía de sosa al 10) y se extraen 3 x con cada vez 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, los componentes volátiles se separan bajo vacío, y se obtienen
25 243 mg (0,58 mmol, 65%) de **D-6c** como sólido incoloro.

R_f = 0,08 (gel de sílice, cHex:EE 1:1)

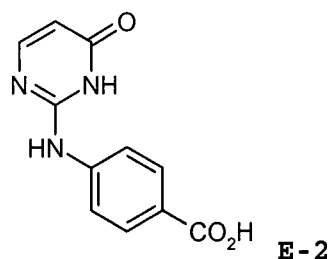
MS-ESI⁺: 423 (M+H)⁺

E-1) 2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona



20 g de (153 mmol) de 2-tiouracilo se suspenden en 250
5 mL de metanol y seguidamente se adicionan 8,7 g (152,9
mmol, 1 eq) de metanolato de sodio. La solución se agita
durante 5 min a temperatura ambiente y a continuación se
añaden gota a gota 12,4 mL (198,8 mmol, 1.3 eq) de yoduro
de metilo. La mezcla reactiva se agita durante la noche,
10 seguidamente se vierte sobre agua y se extrae 3 x con cada
vez 150 ml de cloroformo. Las fases orgánicas reunidas se
secan sobre sulfato de magnesio, el disolvente se separa
bajo vacío, y se obtienen 16 mg (121,5 mmol, 74%) de **E-1** en
forma de un sólido incoloro.

15 **E-2)** ácido 4-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilamino)-
benzoico

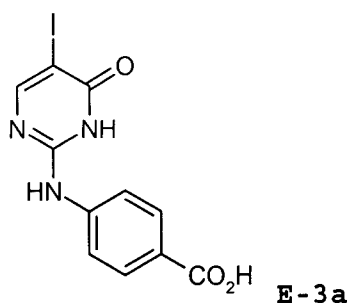


4,1 mg (28,8 mmol) de **E-1** se disuelven en 10 mL de
20 diglima (éter metílico de dietilenglicol), y esta solución
se mezcla con 4,79 µL (34,6 mmol, 1,2 eq) de ácido 4-
aminobenzoico. La mezcla reactiva se calienta durante 16 h
bajo reflujo. Después de enfriamiento a temperatura
ambiente se extrae el precipitado por succión, se lava con
25 un poco de diglima, después con éter dietílico y se seca

bajo vacío. Se obtienen 5,27 g (22,8 mmol, 79%) de **E-2** como sólido incoloro.

MS-ESI⁺: 232 (M+H)⁺

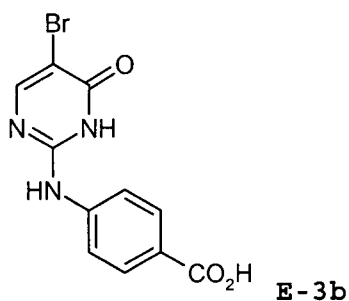
E-3a ácido 4-(5-yodo-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il-amino)-benzoico



9 g (38,9 mmol) de **E-2** se introducen en 100 mL de agua, se añaden 2,18 g de NaOH (54,5 mmol, 1,4 eq). La solución se mezcla con 11, g (46, mol, 1, eq) de yodo y se agita durante 3 h a 65°C. Después de enfriamiento a 50 °C se añade tiosulfato de sodio pentahidratado para separar yodo excedente, se efectúa una agitación adicional durante 1 h mientras se enfría a temperatura ambiente. El precipitado parduzco se filtra por succión, se lava con agua y se seca bajo vacío. Se obtienen 13,7 mg (38,4 mmol, 82%) de **E-3a**.

MS-ESI⁺: 358 (M+H)⁺

E-3b ácido 4-(5-bromo-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il-amino)-benzoico



9 g (38,9 mmol) de **E-2** se introducen en 10 mL de ácido acético, y a ello se añade gota a gota una solución de 2,1

mL (40,9 mmol 1,05 eq) de bromo en 50 mL de ácido acético, y se agita durante aproximadamente 1 h a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se introduce bajo agitación en 800 mL de agua, el precipitado se retira por succión, y el precipitado parduzco se lava con agua y se seca bajo vacío.

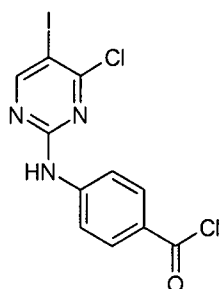
Se obtienen 11,5 g (37,1 mmol, 95%) de **E-3b** como sólido incoloro.

$R_f = 0,27$ (gel de sílice, cHex:EE 7:3)

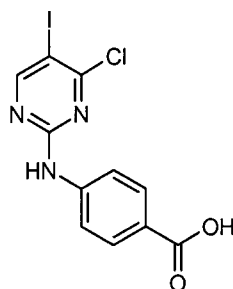
MS-ESI⁺: 309/311 (M+H)⁺ (1 x Br)

10 **E-4a)** cloruro de 4-(4-cloro-5-yodo-pirimidin-2-ilamino)-benzoílo y

E-5a) ácido - (4-cloro-5-yodo-pirimidin-2-ilamino)-benzoico



E-4a



E-5a

15 6,5 g (18,2 mmol) de **E-3a** se suspenden en 80 mL de oxiclورو de fósforo y se calientan durante 3 h bajo agitación bajo reflujo. La mezcla reactiva se introduce bajo fuerte agitación en 800 mL de agua/hielo, se agita durante 30 min, y se retira por extracción el cloruro de ácido bruto **E-4a**. Este se seca bajo vacío y se vuelve a emplear sin purificación.

Para la producción del ácido se disuelve el cloruro de ácido bruto en 200 mL de THF y se añaden 200 mL de una solución acuosa de NaHCO₃ al 20%). La mezcla reactiva se agita durante 16 h a temperatura ambiente. El THF se separa bajo vacío, la fase acuosa se ajusta a pH 2 mediante HCl concentrado, se efectúa una agitación adicional durante 10 min, se retira por succión el residuo formado, y se lava

170

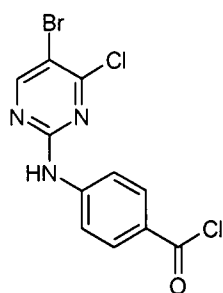
una vez más con agua. Después del secado bajo vacío se obtienen 6,3 g (16,7 mmol, 92%) de **E-5a** como sólido incoloro.

$R_f = 0,24$ (gel de sílice, acetato de etilo)

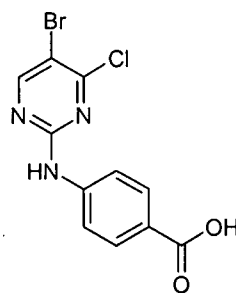
5 MS-ESI⁺: 427 (M+H)⁺

E-4b) cloruro de 4-(4-cloro-5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-benzoílo y

E-5b) ácido 4-(4-cloro-5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-benzoico



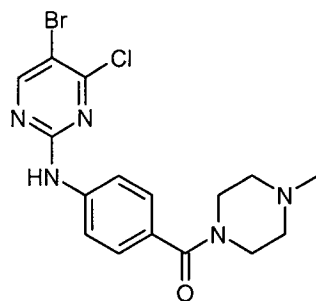
E-4b



E-5b

La preparación tiene lugar a partir de **E-3b** análogamente a los derivados **E-4a** y **E-5a**.

E-6b) [4-(5-bromo-4-cloro-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona



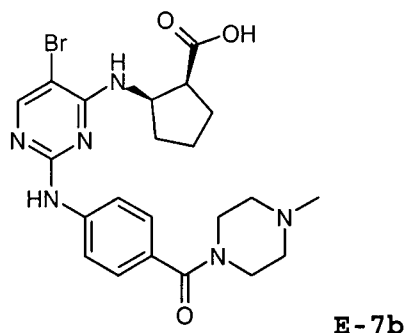
E-6b

559 g (1,6 mmol) **E-4b** se disuelven en 5 mL de DMA y se mezclan con 414 μ L (2,4 mmol, 1,5 eq) de base de Hünig. En esta solución se añaden gota a gota 181 μ L (1,6 mmol, 1 eq) de N-metilpiperazina, y se agita durante 90 min a temperatura ambiente. A continuación se añaden 100 mL de agua y se extrae 3 x con cada vez 50 ml de acetato de

etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separa bajo vacío. Se obtienen 566 mg (1,4 mmol, 86%) de **E-6b** en forma de una resina incolora.

5 MS-ESI⁺: 410/412 (M+H)⁺ (1 x Br)

E-7b) ácido (□) - (1S*,2R*) - 2 - {5-bromo-2 - [4 - (4-metil-piperazin-1-carbonil) - fenilamino] - pirimidin-4-ilamino} - ciclopentanocarboxílico



10 459 g (1,1 mmol) **E-6b** se disuelven en 5 mL de 1-butanol y se mezclan con 536 μL (3,1 mmol, 2,8 eq) de base de Hünig. A la solución se le añaden 162 mg (de ácido cis-2-aminociclopentanocarboxílico (racémico), y la mezcla reactiva se agita durante 100 min a 110°C (microondas CEM,

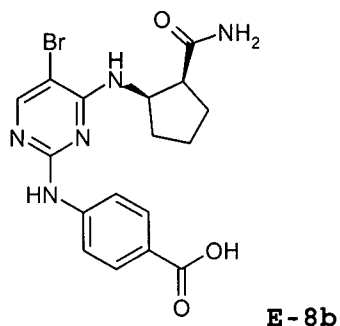
15 100 W). La mezcla reactiva se reúne, se concentra en aproximadamente 200 mL de agua, y se extrae por agitación 3 x con en cada caso 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separa bajo vacío. Se obtienen 321 mg (0,64

20 mmol, 57%) de **E-7b** en forma de una resina incolora.

MS-ESI⁺: 503/505 (M+H)⁺ (1 x Br)

E-8b) ácido (±) - 4 - [5-bromo-4 - ((1R*,2S*) - 2-carbamoil-ciclopentilamino) - pirimidin-2-ilamino] - benzoico

172

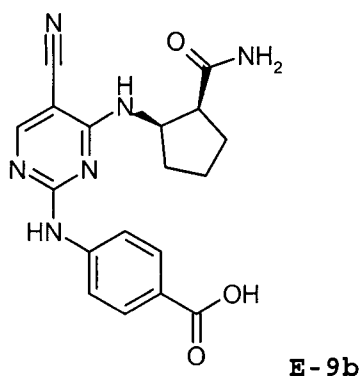


1 g (3,04 mmol) de **E-5b** se disuelven en 3,9 mL de DMA y se mezclan con 1,3 μ L (7,6 mmol, 1,5 eq) de base de Hünig. A la solución se le añaden 390 mg (de ácido cis-2-aminociclopentanocarboxílico (3,04 racémico), y la mezcla reactiva se agita durante 60 min a 120 °C. La mezcla reactiva se concentra, el residuo se recupera en 5 mL de 1-butanol, y el precipitado se retira por succión. Después de lavado con 5 mL de butanol frío y secado bajo vacío se obtienen 935 mg (2,2 mmol, 73%) de **E-8b** en forma de un sólido beige.

MS-ESI⁺: 420/422 (M+H)⁺ (1 x Br)

El derivado de yodo **E-8a** se prepara de manera análoga a **E-5a**. Sin embargo, en este caso, la temperatura de la reacción es de 80 °C.

E-9b ácido (+)-[4-bromo-4-((1R*,2S*)-2-carbamoil-ciclopentilamino)-5-pirimidin-2-ilamino]-benzoico



Se suspenden 935 mg (2,23 mmol) de **E-8b** en 8 mL de DMF, y bajo argón se añaden 403 mg (4,45 mmol, 2 eq) de

cianuro de cobre (I). La solución amarilla se mezcla con 80 mg (0,067 mmol, 3 % mol) de paladio-tetraquisfosfina y se calienta durante 24 h a 145°C, convirtiéndose aproximadamente 50%) del educto. Se adiciona otra vez la
5 misma cantidad de catalizador, se calienta durante otras 5 h, y seguidamente la reacción es objeto de una elaboración final. La mezcla reactiva se filtra sobre una frita llena de sílice de gel (disolvente: DMF), el filtrado se concentra hasta aproximadamente 5 mL y se vierte en
10 aproximadamente 400 mL de agua destilada. El precipitado formado en este caso se separa por filtración, se lava con 100 mL de agua y se disuelve en metanol. Se añade RP-Gel, y el disolvente se separa bajo vacío. Se purifica cromatográficamente por una fase inversa (de 5% de acetonitrilo (+ HCOOH al 0,2 %) y 95 % agua (+ HCOOH al 0,2 %)
15 a 50% de acetonitrilo (+ HCOOH al 0,2 %) y 50 % de agua (+ HCOOH al 0,2 %)). Se aíslan 160 mg (0,44 mmol, 20%) de **E-9b** como sólido de color beige.

$R_f = 0,30$ (gel de sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{AcOH}$ 5:1:0,1)

20 MS-ESI⁺: 367 (M+H)⁺

Ejemplo 1

Carbonamida de (+)-(1S*,2R*)-22-[4-(-acetilamino-fenil-amino)-5-trifluormetil-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentano
(Esquema de Síntesis A)

25 150 mg (0,6 mmol) de **A-2**, 519 mg (1,98 mmol, 3 eq) de 4-amino-N-metil-N-fenil-benzolsulfonamida y 130 μL (0,76 mmol, 1,15 eq) de N-etildiisopropilamina se disuelven en 3 mL de N,N-dimetilacetamida y se agitan a 180°C durante 10 min (calentamiento mediante microondas). La solución se
30 introduce bajo agitación en 30 mL de agua, se ajusta a pH 3 con HCl (acuoso) 0,1 N, se extrae 3 x con cada vez 10 mL de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de metilo, y los componentes volátiles se separan bajo vacío. El residuo se

124

purifica mediante cromatografía de columna (ciclohexano/acetato de etilo 2/1). Se obtienen 92 mg (0,2 mmol) de *N*-metil-4-(4-metilsulfanil-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-*N*-fenil-benzolsulfonamida como sólido marrón claro.

85 mg (0,19 mmol) de este compuesto intermedio se disuelven en 7,5 mL de diclorometano, a ello se añaden 64 mg (0,285 mmol, 1,5 eq, 77%) de ácido *m*-cloroperbenzoico y se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava 3 x con 20 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y con ello se separa el ácido 3-clorobenzoico. Después del secado de la fase orgánica sobre sulfato de sodio se obtienen 83 mg (0,18 mmol, 95%) de sulfonamida de 4-(4-metanosulfinil-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-*N*-metil-*N*-fenil-benzol (**A-4a**), que se emplea sin purificación adicional en la etapa siguiente.

83 mg (0,18 mmol) de **A-4a**, 24 mg de carboxamida de *cis*-2-amino-1-ciclopentano (0,2 mmol, 1,1 eq, racémico) y 35 µL (0,2 mmol, 1,1 eq) de base de Hünig se disuelven en 2 mL de DMA y se agitan durante 2 h a 60°C. La mezcla reactiva se introduce bajo agitación en 10 mL de HCl (acuoso) 0,1 N, se agita durante 30 min adicionales, el precipitado se retira por succión, se lava con agua y se seca. Seguidamente tiene lugar una purificación mediante cromatografía de columna (cHex/EE 60/40 a 50/50 dentro de 20 min). Se obtienen 43 mg (0,08 mmol, 45%) del Compuesto 1 como sólido incoloro.

Los Ejemplos 2 y 3 se preparan de manera análoga.

Ejemplo 4

(±)-*N*-((1*S**,2*R**)-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-trifluormetil-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-acetamida (Esquema de Síntesis C)

38 mg (0,08 mmol) de **C-3b** se disuelven en 50 μ L de DMA, se añaden a 25 μ L (0,16 mol, 2 eq) de base de Hünig, y durante algunos minutos se disuelven a temperatura ambiente. Se disuelven 5 μ L de cloruro de acetilo (1 eq) en un poco de DMA y se añaden gota a gota a la mezcla reactiva. Después de aproximadamente 10 min se recupera la mezcla reactiva en diclorometano, se mezcla con 10 mL de RP-Gel, y todos los componentes volátiles se separan bajo vacío. Se purifica cromatográficamente por una fase RP (AcCN/agua 5/95 a 95/5% en 20 min). Después de reunión de las fracciones del producto y secado por congelación se obtienen 18 mg (0,034 mmol, 42%) del compuesto **4** como sólido incoloro.

Los Ejemplos 5 - 12 se preparan de manera análoga.

Ejemplo 13

(±)-1-metil-3-((1S*,2R*)-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-trifluormetil-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-urea (Esquema de Síntesis C)

50 mg (0,105 mmol) de **C-3b** se disuelven en 50 μ L de DMF y se disuelven con 55 μ L (0,315 mmol, 3 eq) de base de Hünig. A esta solución se añaden a temperatura ambiente 6 μ L de isocionato de metilo (1 eq). Después de aproximadamente 10 min se recupera la mezcla reactiva en diclorometano, se mezcla con 10 mL de RP-Gel, y todos los componentes volátiles se separan bajo vacío. Se purifica cromatográficamente por una fase RP (AcCN/agua 5/95 a 95/5% en 20 min). Después de reunión de las fracciones del producto y secado por congelación se obtienen 24 mg (0,045 mmol, 43%) del compuesto **13** como sólido incoloro.

Los Ejemplos 14 - 17 se preparan de manera análoga.

Ejemplo 18

76

Éster metílico de ácido ((±)-(1S*,2R*)-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-trifluormetil-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-carbámico (Esquema de Síntesis C)

30 mg (0,063 mmol) de **C-3b** se disuelven en 50 µL de DMF y se disuelven con 22 µL (0,126 mmol, 2 eq) de base de Hünig. A esta solución se añaden a temperatura ambiente 6 µL de éster metílico de ácido fórmico (1,2 eq). Después de aproximadamente 10 min se recupera la mezcla reactiva en diclorometano, se mezcla con 10 mL de RP-Gel, y todos los componentes volátiles se separan bajo vacío. Se purifica cromatográficamente por una fase RP (AcCN/agua 5/95 a 95/5% en 20 min). Después de reunión de las fracciones del producto y secado por congelación se obtienen 13 mg (0,025 mmol, 39%) del compuesto **13** como sólido incoloro.

Los **Ejemplos 19 y 20** se preparan de manera análoga.

Ejemplo 21

[4-(4-ciclopentilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (Esquema de Síntesis C)

88 mg (0,22 mmol) de **C-2a** se disuelven en 290 µL de DMA, se añaden 26 µL (0,26 mmol, 1,2 eq) de ciclopentilamina, así como 75 µL (0,44 mmol, 2 eq) de base de Hünig, y la mezcla reactiva se calienta a 120°C. Después de aproximadamente 90 min se vierte la mezcla reactiva en aproximadamente 10 ml de agua destilada, y se retira el precipitado formado por filtración. La suspensión se extrae 3 x con cada vez acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se secan mediante solución acuosa saturada de NaCl y sulfato de magnesio, se mezclan con 100 µL de HCl dioxánico, y todos los componentes volátiles se separan bajo vacío. Se obtiene 106 mg (0,219 mol, 99%) del Compuesto **21** en forma del clorhidrato.

Los **Ejemplos 22 - 26** se preparan de manera análoga.

Ejemplo 27

Dimetilamida de ácido (+)-(1S*,2R*)-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-trifluormetil-pirimidin-4-ilamino}-cicloheptanocarboxílico (Esquema de Síntesis C)

5 Se disuelven 35 mg (0,067 mmol) de **C-3d** en 250 mL de DMF, se añaden 30 μ L (0,175 mmol, 2,6 eq) de base de Hünig y seguidamente 35 mg (0,11 mmol, 1,6 eq) de TBTU. La mezcla reactiva se agita durante 10 min a temperatura ambiente y seguidamente se mezcla con 118 μ L de dimetilamina (solución 10 2 M en THF, 0,235 mmol, 3,5 eq). Se sacude durante 4 h a 35 °C, después de lo cual se recupera la mezcla reactiva en acetonitrilo y se mezcla con 6 mL de RP-Gel, y todos los componentes volátiles se separan bajo vacío. La purificación tiene lugar mediante cromatografía de columna 15 por fase de RP (acetonitrilo/agua de 12/88 a 40/60 en 12 min). Las fracciones del producto se secan por congelación, y se obtienen 19 mg (0,035 mmol, 52%) del compuesto **27**.

Los **Ejemplos 28 - 30** se preparan de manera análoga.

Ejemplo 31

20 (+)-4-[4-((1R*,2S*)-2-isopropilcarbamoil-ciclopentilamino)-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-benzamida (Esquema de Síntesis D)

Se disuelven 80 mg (0,18 mmol) de **D-4c** en 2,4 mL de DMF, se adicionan 179 μ L (1,03 mmol, 1,5 eq) de base de 25 Hünig, y la solución se mezcla con 83 mg (0,25 mmol, 1,4 eq) de TBTU. La solución se agita durante 40 min a temperatura ambiente, a continuación se añaden 38,5 μ L (0,27 mmol, 1,5 eq) de 2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina y se agita durante 2 días. Seguidamente se añade gel de 30 sílice a la mezcla reactiva, y los componentes volátiles se separan bajo vacío. La purificación tiene lugar mediante cromatografía en una cromatografía de fase normal

178

(DCM/MeOH/NH₃(acuoso) 5/1/0,1). Se obtienen 70 mg (0,125 mmol, 70%) del Compuesto 31.

Los **Ejemplos 32 - 58** se preparan de manera análoga.

Ejemplo 59

5 Isopropilamida de ácido (+)-(1S*,2R*)-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-trifluormetil-pirimidin-4-ilamino}-ciclopentancarboxílico (Esquema de Síntesis C)

Se disuelven 88 mg (0,18 mmol) de **C-3d** en 2,4 mL de
10 DMF, se adicionan 153 µL (0,90 mmol, 5 eq) de base de Hünig, y la solución se mezcla con 81 mg (0,25 mmol, 1,4 eq) de TBTU. La solución se agita durante 20 min a temperatura ambiente, seguidamente se adicionan 12 µL (0,27 mmol, 1,5 eq) de isopropilamina y se agita durante 16 h. A
15 continuación se filtra el óxido de aluminio básico, y se lava una vez más con 20 mL de metanol. Se agrega RP-Gel al filtrado, y los componentes volátiles se separan bajo vacío. El producto bruto inmovilizado sobre el RP-Gel se purifica sobre una fase inversa (de 95% de agua (+HCOOH al
20 0,2%) y 5% de acetonitrilo (+ HCOOH al 0,2%) a 55% de agua y 45% de acetonitrilo en 20 min). Las fracciones de producto correspondientes se mezclan con 1 eq de ácido clorhídrico concentrado, y se liberan de disolvente mediante secado por congelación. Quedan 14 mg (0,025 mmol,
25 14%) del clorhidrato del Compuesto **59** como película incolora.

Los **Ejemplos 60 - 69** se preparan de manera análoga.

Los Ejemplos **68** y **69** son quirales, se los prepara de manera correspondiente a partir de **C-2a**, utilización de los
30 enantiómeros del ácido cis-2-aminociclopentanocarboxílico y subsiguiente formación de la isopropilamida. Como alternativa es también posible obtener **68** y **69** mediante HPLC quiral preparativa a partir de **59**.

Ejemplo 70

Isopropilamida de ácido (+)-(1S*,2R*)-2-{2-[3-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-trifluormetil-pirimidin-4-ilamino}-ciclopentancarboxílico (Esquema de

5 Síntesis B)

30 mg (85,5 mmol) de **B-2a** se disuelven en 100 μ L de NMP y se mezclan con 35 mg (0,14 mmol, 1,6 eq) de (4-amino-2-cloro-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona. A esta mezcla reactiva se agregan 107 μ L de HCl 4 M en dioxano
10 (0,43 mmol, 5 eq) y se agita durante 12 h a 5°C. La mezcla reactiva se recupera en DCM/MeOH/NH₃ 9/1/0,1 y se mezcla con 6 mL de RP-Gel, los componentes volátiles se separan bajo vacío, y se purifica cromatográficamente en una fase de RP (de 5% acetonitrilo a 95% de acetonitrilo en 10 min).
15 Las fracciones correspondientes del producto se liberan de disolvente mediante secado por congelación. Quedan 35 mg (0,06 mmol, 72%) del Compuesto 70.

Los **Ejemplos 71 - 75** se preparan de manera análoga.

Ejemplos 76 - 105 (Instrucción general de trabajo)

20 1 eq del Compuesto **B-4** (para los **Ejemplos 98 - 101** el Compuesto **E-8b** y para los **Ejemplos 102 - 105** el Compuesto **E-8a**) se disuelven en DMF (aproximadamente 10 mL por mmol), se añaden 4 - 6 eq de base de Hünig y seguidamente 1,3 - 1,5 eq de TBTU. La mezcla reactiva se agita durante 10 - 30
25 min a temperatura ambiente, y seguidamente se añaden 1 - 1,5 eq de la amina o anilina. Después de terminada la reacción se mezcla la mezcla reactiva con gel de sílice, todos los componentes volátiles se separan bajo vacío, y el producto se purifica mediante una cromatografía de columna
30 (normal o de fase RP), y se lo aísla.

Ejemplo 106

180

(±) - (3 - [4 - ((1R*,2S*) - 2-carbamoil-ciclopentilamino) - 5-tri-fluormetil-pirimidin-2-ilamino] - N-fenilbenzamida (Esquema de Síntesis A)

700 mg (3,06 mmol) de **A-3** se disuelven en 6 mL de DMA.
5 Se añaden 800 g 4,6 mmol, 1,5 eq) de base de Hünig y se
añada gota a gota 440 mg de cis-2-amino-1-
ciclopentanocarboxamida, disueltos en 24 mL de DMA. La
mezcla reactiva se agita a temperatura ambiente. Después de
1 h se diluye con 400 mL de diclorometano y se extrae 2 x
10 con cada vez 200 mL de solución semisaturada de cloruro de
amonio, después de lo cual se seca sobre sulfato de
magnesio y se separa el disolvente bajo vacío. Queda 1,1 g
de amida de ácido (□) - (1S*,2R*) - 2 - (2-metilsulfanil-5-
trifluormetil-pirimidin-4-ilamino) - ciclopentanocarboxílico
15 bruto como sólido beige. Este se hace reaccionar
seguidamente sin purificación.

Para ello se disuelve el sólido en 60 mL de THF, se
añade en porciones 1,31 g (5,5 mmol, 77%, 2 eq) de mCPBA y
se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La fase
20 orgánica se lava 3 x con 20 ml de una solución acuosa
saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, y con ello se
separa el ácido 3-clorobenzoico. Después del secado de la
fase orgánica sobre sulfato de magnesio se obtiene 1,15 mg
de amida de ácido (□) - (1S*,2R*) - 2 - (2-metansulfinil-5-
25 trifluormetil-pirimidin-4-ilamino) - ciclopentanocarboxílico,
que se emplea sin purificación adicional en la etapa
siguiente.

150 mg (0,45 mmol) de amida de ácido (□) - (1S*,2R*) - 2 -
(2-metansulfinil-5-trifluormetil-pirimidin-4-ilamino) -
30 ciclo-pentancarboxílico se disuelven en 500 µl de NMP, se
añaden 148 mg (0,68 mmol, 1,5 eq) de *m*-aminobenzanilida. A
esta mezcla reactiva se agregan 34 µL de ácido clorhídrico
(solución 4 M en dioxano 0,3 eq) y se agita durante 16 h a

50 °C. La mezcla reactiva se introduce en 30 mL de agua, se ajusta a pH 3 mediante 10 mL de HCl 0,1 N, y se extrae 3 x con cada vez 15 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, todos los componentes se separan bajo vacío y el producto bruto se mezcla por agitación en ciclohexano/acetato de etilo 60/40, el precipitado se separa por succión y se lava con 2-propanol. Se obtienen 15 mg (0,03 mmol, 7%) del Compuesto **106** como sólido incoloro.

10 Los **Ejemplos 107 - -109** se preparan de manera análoga.

En este caso, la purificación tuvo lugar mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/ciclohexano, gel de sílice).

Ejemplo 110

15 Ciclopropilamina de ácido (+)-(1S,2R)-2-{5-bromo-2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il-amino}-ciclopentanocarboxílico (Esquema de Síntesis E)

Se disuelven 39 mg (0,077 mmol) de **E-7b** en 500 µL de DMF, se añaden 66 µL (0,39 mmol, 5 eq) de base de Hünig y 20 35 mg (0,11 mmol, 1,4 eq) de TBTU. La solución se agita durante 20 min a temperatura ambiente, ahora se añaden 8 µL (0,116 mmol, 1,5 eq) de pirrolidina y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se filtra encima de óxido básico de aluminio, y se lava complementariamente con 25 aproximadamente 20 mL de metanol, y se mezcla el filtrado con gel de sílice. Después de separación de los componentes volátiles bajo vacío se purifica en una fase inversa (de 95% agua (+HCOOH al 0,2%) y 5% de acetonitrilo (+HCOOH al 0,2%) a 5% de agua y 95% de acetonitrilo en 20 min). Las 30 fracciones correspondientes del producto se liberan de disolvente mediante secado por congelación. Se obtiene el Compuesto **110** como sólido incoloro, 12 mg (0,021 mmol, 27 %).

182

MS-ESI⁺: 542/544 (M+H)⁺ (1 Br)

Los **Ejemplos 111 - 120** se preparan de manera análoga.

Ejemplo 121

N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-{4-[(+)-(1R*,2S*)-2-(pirrolidin-1-carbonil)-ciclopentilamino]-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino}-benzamida (Esquema de Síntesis C)

Se disuelven 80 mg (0,15 mmol) de **E-3e** en 1,4 µL de DMF, se añaden 132 µL (0,77 mmol, 5 eq) de base de Hünig y 69 mg (0,22 mmol, 1,4 eq) de TBTU. La mezcla reactiva se agita durante 30 min a temperatura ambiente, ahora se añaden 119 µL (0,144 mmol, 9,4 eq) de pirrolidina y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra encima de óxido básico de aluminio, se lava complementariamente con aproximadamente 20 mL de metanol, y se mezcla el filtrado con gel de sílice. Después de separación de los componentes volátiles bajo vacío se purifica mediante cromatografía de columna. (DCM/MeOH/NH₃ 9/1/0,1). Después de reunión de las fracciones del producto, mezclado con 100 µL de HCl (solución 4 M en dioxano) y separación del disolvente bajo vacío, se obtiene el clorhidrato del Compuesto **121** como película incolora, 29 mg (0,048 mmol, 31%).

MS-ESI⁺: 574 (M+H)⁺

Los **Ejemplos 122 - 128** se preparan de manera análoga.

Ejemplo 129

4-[4-((1R,3S)-3-carbamoil-ciclopentilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida (Esquema de Síntesis C)

75 mg (0,14 mmol) de **E-3ef** se disuelven en 1 mL de DMF, se añaden 123 µL (0,7 mmol, 5 eq) de base de Hünig, y la mezcla reactiva se agita durante 30 min. Ahora se añaden 14 µL (0,22 mmol, 1,5 eq) de una solución acuosa (28 %) y se agita a temperatura ambiente durante 5 h. La solución se

mezcla con RP-Gel, todos los componentes volátiles se separan bajo vacío y se depura mediante cromatografía de columna (de 10% de acetonitrilo (+HCOOH al 0,2 %) y 90% de agua (+HCOOH al 0,2 %) a 24% de acetonitrilo y 76% de agua en 12 min). Las fracciones del producto se mezclan con 100 μ L de HCL dioxánico, y todos los componentes volátiles se separan mediante secado por congelación. Se obtienen 35 mg (0,063 mol, 44%) del Compuesto **129** en forma del clorhidrato.

El Ejemplo **130** se prepara de manera análoga.

Ejemplo 131

Isopropilamida de ácido (+)-(1S*,2R*)-2-[2-(4-acetilamino-fenilamino)-5-trifluormetil-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentancarboxílico (Esquema de Síntesis D)

Se disuelven 22 mg de **D-6c** en 1 mL de DMF, se mezclan con 14 μ L (0,075 mmol, 1.5 eq) de base de Hünig, y ahora se añaden 3 μ L de cloruro de acetilo, disuelto en 500 μ L de THF. Después de aproximadamente 90 min se diluye la solución reactiva con 10 mL de metanol, y se añaden 8 mL de RP-Gel. Tiene lugar una purificación cromatográfica arriba de una fase inversa (de 78% de agua (+HCOOH al 0,2%) y 22% de acetonitrilo (+HCOOH al 0,2) a 51% de agua y 49% de acetonitrilo en 15 min). Las fracciones correspondientes del producto se reúnen y el disolvente se separa mediante secado por congelación. Se obtienen 14 mg (0,028 mmol, 54%) del Compuesto **131**.

Los Ejemplos **132** - **133** se preparan de manera análoga.

Ejemplo 134

Amida de ácido (+)-(1S*,2R*)-2-{5-ciano-2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclopentancarboxílico (Esquema de Síntesis E)

40 mg (0,11 mmol) de **E-9b** se mezclan en 1,5 mL de DMF, se añaden 110 μ L (0,63 mmol, 5,8 eq) de base de Hünig, y la

189

mezcla reactiva se agita durante 40 min. Ahora se añaden 18 μL (0,16 mmol, 1,5 eq) de *N*-metil-piperazina y se agita a temperatura ambiente durante 48 h. La solución se mezcla con gel de sílice, todos los componentes volátiles se separan bajo vacío, y se purifica mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH 9/1). Se obtienen 33 mg (0,07 mmol, 67%) del Compuesto 134.

Los **Ejemplos 135 - 136** se preparan de manera análoga.

Ejemplo 137

10 Amida de ácido ($\square$)-(1S*,2R*)-2-{5-ciclopropiletinil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il-amino}-ciclopentanocarboxílico (Esquema de Síntesis E)

50 mg (0,9 mmol) de **105** se disuelven en 220 μL de DMF, y seguidamente se añaden 15 mg de diclorobis(trifenil fosfin) paladio (0,021 mmol, 23 % molar) así como 10 mg (0,03 mmol, 0,58 eq) de yoduro de cobre (II). La solución se mezcla con 320 μL de base de Hünig y seguidamente con 18 mg (0,27 mmol, 3 eq) de ciclopropano de etilo. La mezcla reactiva se filtra con una mezcla de DCM/MeOH/ NH_3 4/1/0,1 sobre gel de sílice, y seguidamente se añade a 6 mL de RP-Gel. Después de separación de los componentes volátiles tiene lugar la purificación mediante cromatografía de columna encima de una fase de RP, (de 95% de agua (+HCOOH al 0,2%) y 5% de acetonitrilo (+HCOOH al 0,2%) a 50% de agua y 50% de acetonitrilo en 20 min). Las fracciones correspondientes del producto se reúnen y el disolvente se separa mediante secado por congelación. Se obtienen 32 mg (0,065 mmol, 71%) del Compuesto 137.

De manera análoga se preparan los **Ejemplos 138 - 139**, caso éste en que en el **Ejemplo 138** la reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera de propina en un matraz de nitrógeno a 40 °C.

Ejemplo 140

(±)-4-[4-((1R*,2S*)-2-carbamoil-ciclopentilamino)-5-ciclo-
propil-pirimidin-2-ilamino]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-
benzamida (Esquema de Síntesis E)

100 g (0,15 mmol) de **104** se introducen en 1,4 mL de
5 dioxano, y se añaden 13 g (0,15 mmol, 1 eq.) de ácido
ciclopropilbórico. La solución se desgasifica bajo vacío, y
bajo argón se añaden 3,5 mg (0,004 mmol, 3 % molar) de
aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen] paladio
(II)-diclorometano (PdCl₂dppf DCM), así como 2 mL de
10 solución de carbonato de sodio (2 M en agua). La mezcla de
dos fases se calienta durante 5 min a 130 °C (microondas
CEM, 100 W). Se separa la fase orgánica, se diluye con
metanol y se mezcla con 6 mL de RP-Gel. Después de
separación de los componentes volátiles tiene lugar la
15 purificación por cromatografía de columna por una fase de
inversión (de 97% agua (+HCOOH al 0,2%) y 3% de
acetonitrilo (+HCOOH al 0,2%) a 70% de agua y 30% de
acetonitrilo en 12 min). Las fracciones correspondientes
del producto se reúnen y el disolvente se separa mediante
20 secado por congelación. Se obtienen 2 mg (0,003 mmol, 2%)
del Compuesto 140.

Ejemplo 141

Isopropilamida de ácido (±)-(1S*,2R*)-2-[2-(4-
[1,4]diazepan-1-il-3-fluor-fenilamino)-5-trifluormetil-
25 pirimidin-4-ilamino]-ciclopentanocarboxílico (Esquema de
Síntesis B)

23 mg (0,066 mmol) de **B-2a** se disuelven en 100 µL de
NMP, se añaden 17 mg (0,079 mmol, 1,2 eq) de 3-fluor-4-(4-
metil-[1,4]diazepan-1-il)-fenilamina y seguidamente 46 µL
30 de HCl (0,18 mmol, 2,8 eq, solución 4 M en dioxano). La
mezcla reactiva se calienta durante 12 h a 90 °C, se
mezcla con 6 mL de RP-Gel, y los componentes volátiles se
separan por vacío. Tiene lugar una purificación

786

cromatográfica arriba de una fase inversa (de 95% de agua (+HCOOH al 0,2%) y 5% de acetonitrilo (+HCOOH al 0,2%) a 55% de agua y 45% de acetonitrilo en 25 min). Las fracciones correspondientes del producto se reúnen y el
5 disolvente se separa mediante secado por congelación. Se obtienen 3 mg (0,005 mmol, 8%) del Compuesto 141.

Los **Ejemplos 142 - 144** se preparan de manera análoga.

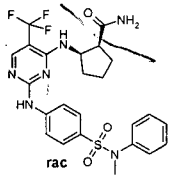
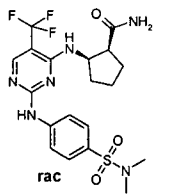
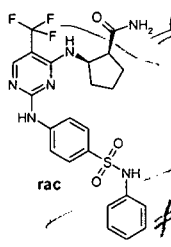
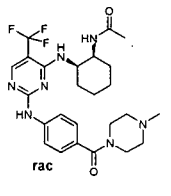
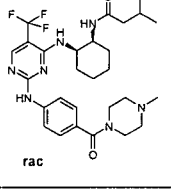
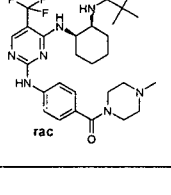
Ejemplo 145

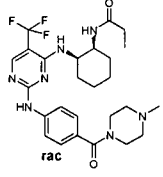
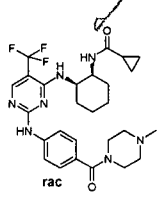
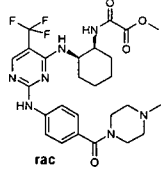
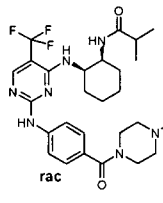
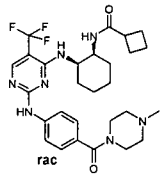
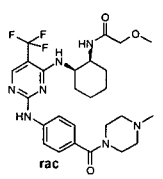
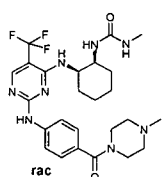
Amida de ácido ($\pm$)-(1S*,2R*)-2-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-trifluormetil-pirimidin-4-ilamino}-cicloheptanocarboxílico (Esquema de Síntesis C)

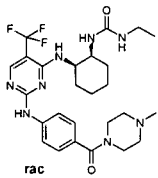
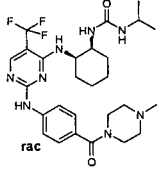
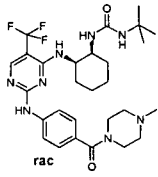
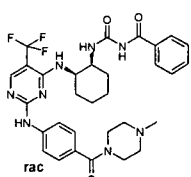
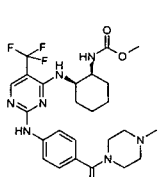
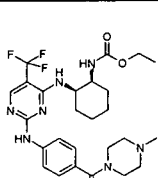
Se disuelven 100 mg (0,25 mmol) de **C-2a** en 1 mL de butanol, y esta solución se mezcla con 35 mg (0,275 mmol, 1,1 eq) de amida de ácido trans-2-aminopentanocarboxílico
15 racémico así como con 60 μ L (0,35 mmol, 1 eq) de base de Hünig. Se agita a 110 °C (microondas CEM, 100 W) durante 30 min hasta la conversión completa. A la mezcla reactiva se le añaden aproximadamente 20 mL de metanol, se mezcla con RP-Gel (aproximadamente 8 mL), y se separan los componentes
20 volátiles bajo vacío. Se purifica en una columna de RP (de 95% de agua (+HCOOH al 0,2%) y 5% de acetonitrilo (+HCOOH al 0,2) a 55% de agua y 45% de acetonitrilo en 20 min). Las fracciones de producto correspondientes se mezclan con ácido clorhídrico concentrado, y se liberan de disolvente
25 mediante secado por congelación. Se obtienen 77 mg (0,146 mmol, 58%) del compuesto **145** como sólido incoloro.

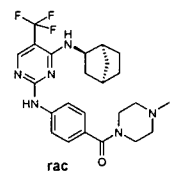
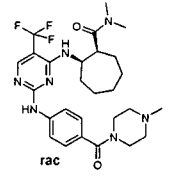
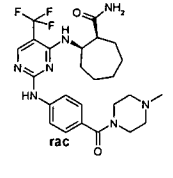
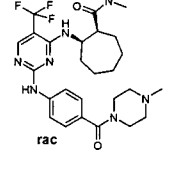
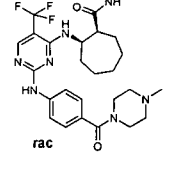
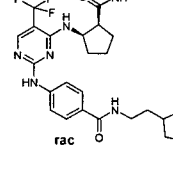
De manera análoga se preparan los **Ejemplos 146 - 147**, teniendo la preparación del **Ejemplo 146** lugar de manera similar al **Ejemplo 129** (sustitución nucleófila con el
30 aminoácido $\square$ partiendo de **C-2a** y subsiguiente anudación de amida con amoníaco.

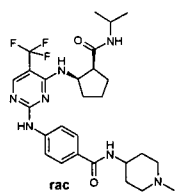
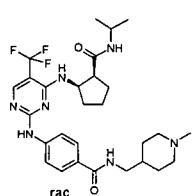
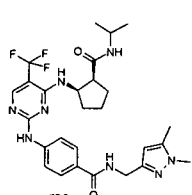
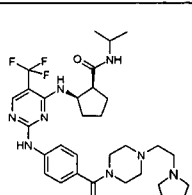
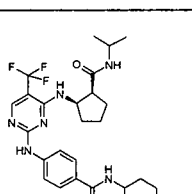
Ejemplos 1 - 148

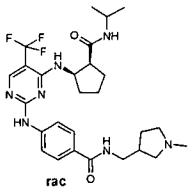
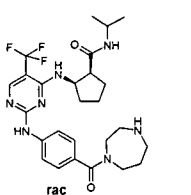
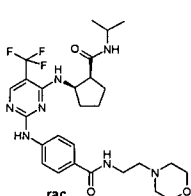
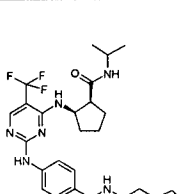
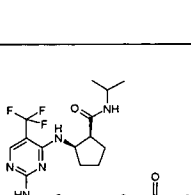
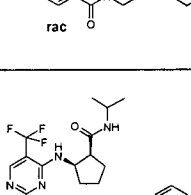
Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
1	 rac	0,32	EE:CHex 1:1		2,20	535	306
2	 rac	0,20	EE:CHex 1:1			473	
3	 rac	0,20	EE:CHex 1:1			521	
4	 rac	0,46	NH ₃ 9:1:0,1		1,41	520	276
5	 rac	0,30	DCM:MeOH:N H ₃ 9:1:0,1		1,51	562	279
6	 rac	0,39	NH ₃ 9:1:0,1		1,54	562	280

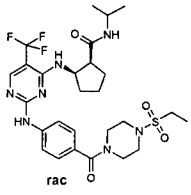
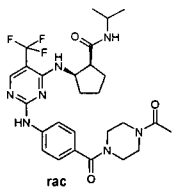
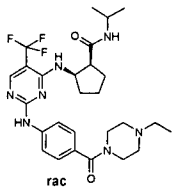
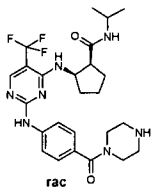
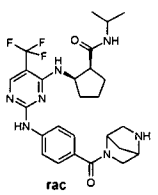
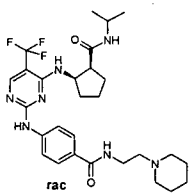
Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
7	 <i>rac</i>	0,39	NH ₃ 9:1:0,1		1,53	534	279
8	 <i>rac</i>	0,29	DCM:MeOH:NH 3 9:1:0,1		1,59	549	279
9	 <i>rac</i>	0,34	NH ₃ 9:1:0,1		1,60	564	280 / 296
10	 <i>rac</i>	0,34	DCM:MeOH:N H ₃ 9:1:0,1		1,62	548	279
11	 <i>rac</i>	0,32	NH ₃ 9:1:0,1		1,40	560	280
12	 <i>rac</i>	0,32	NH ₃ 9:1:0,1		1,55	550	279
13	 <i>rac</i>	0,16	NH ₃ 9:1:0,1		1,44	535	277

Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
14	 rac	0,39	NH ₃ 9:1:0,1		1,52	549	278
15	 rac	0,36	H ₃ 9:1:0,1 DCM:MeOH:N	153-156	1,31	563	276
16	 rac	0,35	3 9:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,49	577	277
17	 rac	0,43	3 9:1:0,1 DCM:MeOH:NH	137-139	1,67	625	280 / 298
18	 rac	0,44	H ₃ 9:1:0,1 DCM:MeOH:N		1,30	536	277
19	 rac	0,53	3 9:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,34	550	277

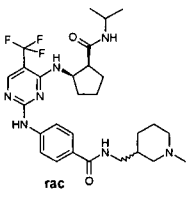
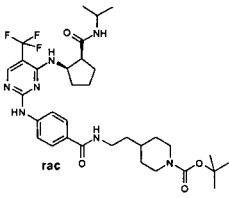
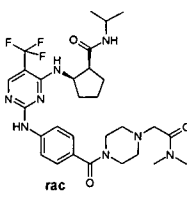
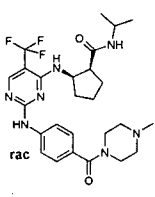
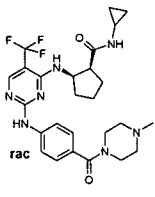
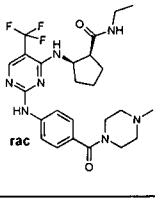
Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
26	 rac	0,50	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,61	475	279
27	 rac	0,39	3 9:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,63	548	279
28	 rac	0,25	3 9:1:0,1 DCM:MeOH:NH	138-141	1,49	520	278
29	 rac	0,26	3 9:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,55	534	278
30	 rac	0,30	3 9:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,54	562	279
31	 rac	0,06	5:1:0,1 DCM:MeOH:NH ₃		1,47	562	297

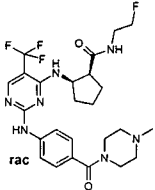
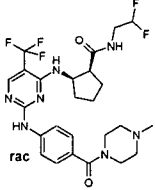
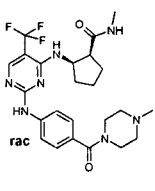
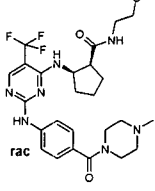
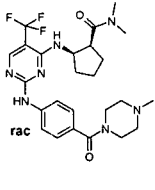
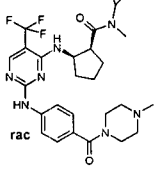
Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
38	 rac	0,58	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,55	588	280
39	 rac	0,41	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,42	548	288
40	 rac	0,24	H ₃ 5:1:0,1 DCM:MeOH:N		1,43	562	287
41	 rac	0,63	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,98	559	305
42	 rac	0,39	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,36	617	277
43	 rac	0,10	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,42	534	288

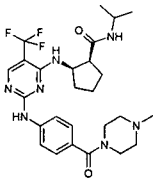
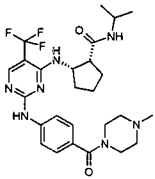
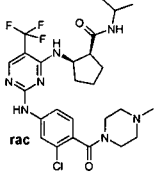
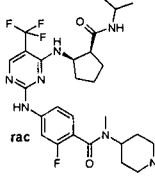
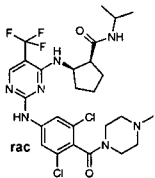
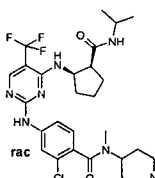
Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
44	 rac	0,26	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,47	548	298
45	 rac	0,45	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,31	534	276
46	 rac	0,64	H3 5:1:0,1 DCM:MeOH:N	131-134	1,49	564	304
47	 rac	0,53	5:1:0,1 DCM:MeOH:NH3	123-126	1,49	548	303
48	 rac	0,80	5:1:0,1 DCM:MeOH:NH3		1,88	633	279
49	 rac	0,70	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,68	611	304

Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
50	 rac	0,34	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		2.02	612	280
51	 rac	0,78	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,81	562	279
52	 rac	0,68	H ₃ 5:1:0,1 DCM:MeOH:N		1,30	548	279
53	 rac	0,10	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,52	520	279
54	 rac	0,16	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,30	532	280
55	 rac	0,67	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH	126-129	1,53	562	34

99b

Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
56	 rac				1,47	562	298
57	 rac				2,43	662	306
58	 rac	0,69	H ₃ 5:1:0,1 DCM:MeOH:N		1,40	605	279
59	 rac	0,46	H ₃ 5:1:0,1 DCM:MeOH:N		1,57	534	279
60	 rac	0,58	H ₃ 5:1:0,1 DCM:MeOH:N		1,51	532	280
61	 rac	0,55	H ₃ 5:1:0,1 DCM:MeOH:N		1,48	520	279

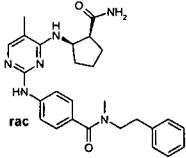
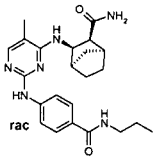
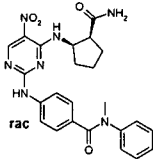
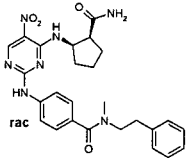
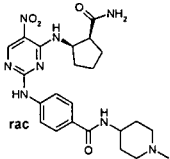
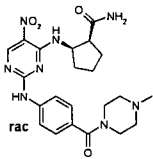
Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
62		0,54	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,50	538	279
63		0,59	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,58	556	280
64		0,63	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,39	506	278
65		0,62	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,48	550	279
66		0,62	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,37	520	299
67		0,64	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,30	546	276

Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
68		0,46	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH	189-192	1,40	534	279
69		0,46	H3 5:1:0,1 DCM:MeOH:N		1,40	534	279
70		0,35	H3 9:1:0,1 DCM:MeOH:N		1,47	568/570 (1 Cl)	274
71		0,15	3 9:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,54	580	272/297
72		0,43	3 9:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,60	602/604 (2 Cl)	275/299
73		0,14	3 9:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,52	582/584 (1 Cl)	276/298

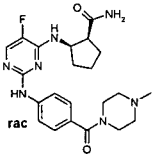
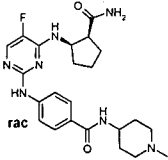
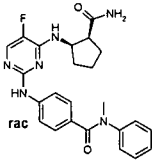
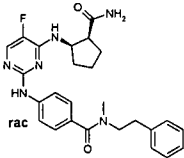
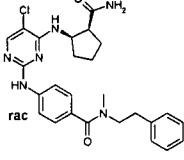
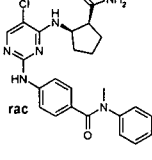
199

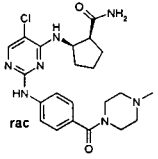
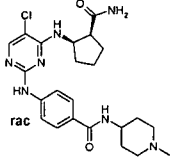
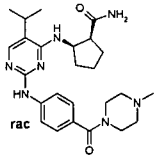
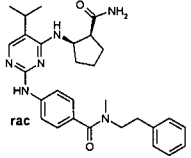
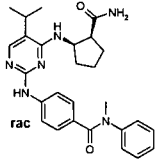
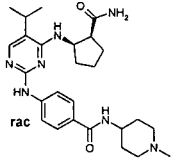
Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente	P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
74		0,19	3 9:1:0,1 DCM:MeOH:NH	1,53	566	305
75		0,38	3 9:1:0,1 DCM:MeOH:NH	1,46	552	299
76		0,33	H3 5:1:0,1 DCM:MeOH:N		438	
77		0,12	H3 5:1:0,1 DCM:MeOH:N		452	
78		0,34	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH	1,53	459	284
79		0,69	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH	1,40	445	258/2 84

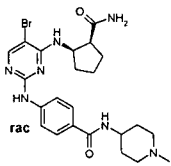
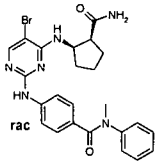
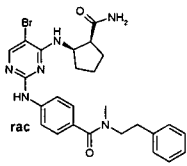
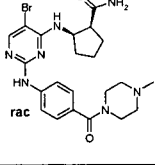
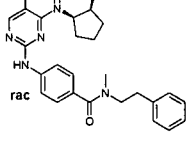
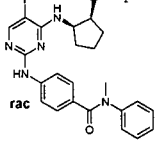
200

Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
80		0,75	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH	213-214	1,53	473	266
81		0,39	8:2 EE:MeOH	228-231	1,61	421	283
82		0,65	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH	239-242	1,95	476	262/3 84
83		0,74	H3 5:1:0,1 DCM:MeOH:N	132-134	2,06	504	258/3 83
84		0,16	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,41	483	268/3 84
85		0,47	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH	222-224	1,39	469	262/3 83

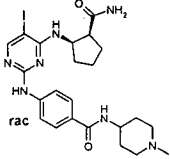
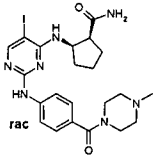
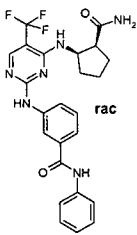
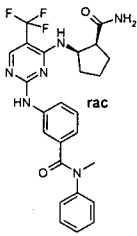
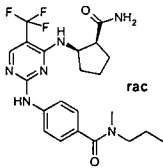
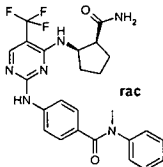
201

Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
86		0,35	³ 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH			442	
87		0,18	³ 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH			456	
88		0,75	³ 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,52	449	261
89		0,74	H ₃ ⁵ 5:1:0,1 DCM:MeOH:N		1,62	477	265
90		0,72	H ₃ ⁵ 5:1:0,1 DCM:MeOH:N		1,79	493	275
91		0,78	³ 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,67	465	286

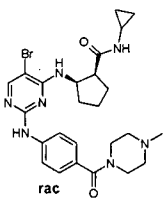
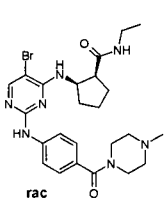
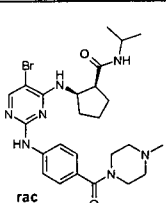
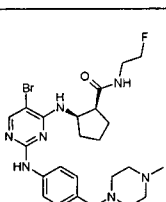
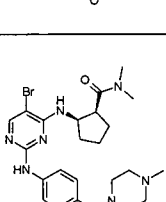
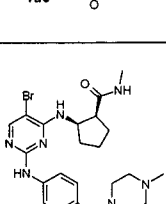
Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
92		0,70	H ₃ 5:1:0,1 DCM:MeOH:N			458	
93		0,18	³ 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,18	472	285
94		0,51	³ 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,15	466	273
95		0,84	³ 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,64	501	267
96		0,72	H ₃ 5:1:0,1 DCM:MeOH:N	226- 229	1,51	473	262/2 83
97		0,17	³ 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,20	480	285

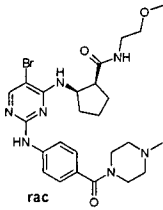
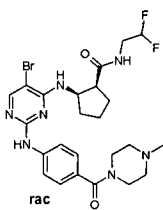
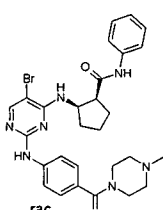
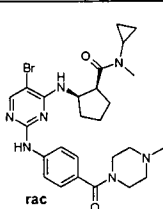
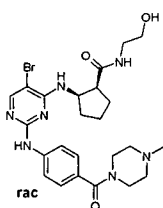
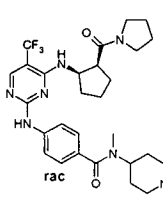
Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
98		0,23	H ₃ 5:1:0,1 DCM:MeOH:N	172-174	1,24	516/518	286
99		0,60	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH	144-146	1,72	509/511	286
100		0,53	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,81	537/539	276
101		0,45	5:1:0,1 :NH ₃			502/504	
102		0,61	5:1:0,1 DCM:MeOH:NH ₃		1,77	585	277
103		0,68	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH	145-148	1,68	557	288

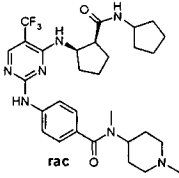
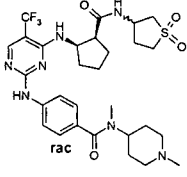
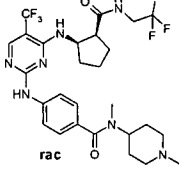
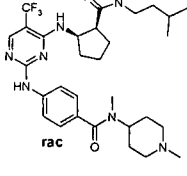
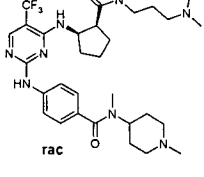
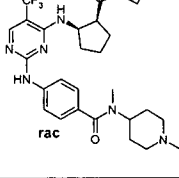
204

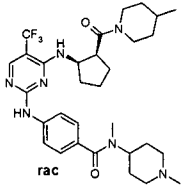
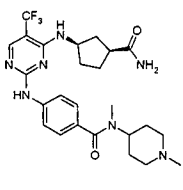
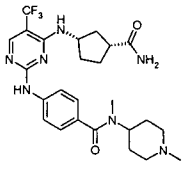
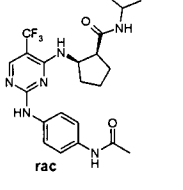
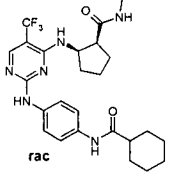
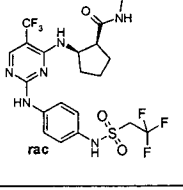
Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
104		0,25	DCM:MeOH:NH 3 5:1:0,1	171- 174	1,27	564	290
105		0,58	DCM:MeOH:NH 3 5:1:0,1		1,15	550	278
106		0,53	EE:CHex		1,96	485	268
107		0,35	EE		1,95	499	266
108		0,16	EE		1,86	465	275
109		0,30	EE		1,94	499	299

208

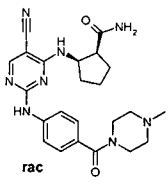
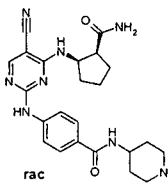
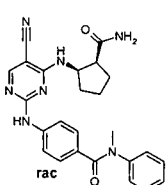
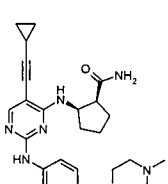
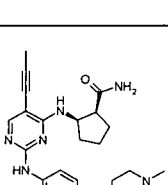
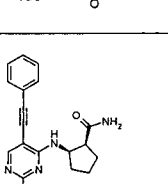
Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
110	 rac	0,62	3 5:1:0,1	DCM:MeOH:NH	1,33	542/544	279
111	 rac	0,64	3 5:1:0,1	DCM:MeOH:NH	1,30	530	278
112	 rac	0,68	3 5:1:0,1	DCM:MeOH:NH	1,39	544/546	280
113	 rac	0,67	5:1:0,1	DCM:MeOH:NH ₃	1,26	548/550	278
114	 rac	0,64	3 5:1:0,1	DCM:MeOH:NH	1,29	530/532	279
115	 rac	0,55	H ₃ 5:1:0,1	DCM:MeOH:N		516/518	

Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
116	 rac	0,61	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,25	560/562	279
117	 rac	0,66	DCM:MeOH:NH 3 5:1:0,1		1,34	566/568	279
118	 rac	0,73	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,36	579/581	277
119	 rac	0,71	DCM:MeOH:NH 3 5:1:0,1		1,45	556/558	280
120	 rac	0,44	DCM:MeOH:NH 3 5:1:0,1			546/548	
121	 rac	0,47	DCM:MeOH:N H ₃ 5:1:0,1			574	

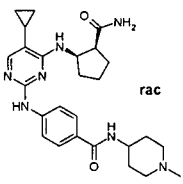
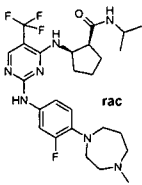
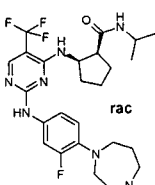
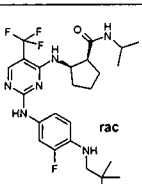
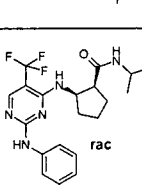
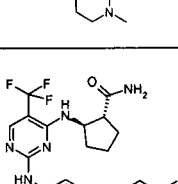
Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
122	 rac	0,56	3 5:1:0,1	DCM:MeOH:NH		588	
123	 rac	0,17	3 5:1:0,1	DCM:MeOH:NH		638	278
124	 rac	0,19	3 5:1:0,1	DCM:MeOH:NH	179-184x	602	278
125	 rac	0,25	3 5:1:0,1	DCM:MeOH:NH	129-134	590	246/278
126	 rac	0,03	3 5:1:0,1	DCM:MeOH:NH		605	246/278
127	 rac	0,24	H ₃ 5:1:0,1	DCM:MeOH:N		560	274

Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
128	 rac	0,74	³ 5:1:0,1	DCM:MeOH:NH		602	
129		0,10	³ 5:1:0,1	DCM:MeOH:NH		520	270
130		0,10	³ 5:1:0,1	DCM:MeOH:NH 211 (des comp.)		520	270
131	 rac	0,70	³ 5:1:0,1	DCM:MeOH:NH		465	278
132	 rac		³ 5:1:0,1	DCM:MeOH:NH	0,83	533	242/282
133	 rac	0,62	H ₃ 5:1:0,1	DCM:MeOH:N		569	274

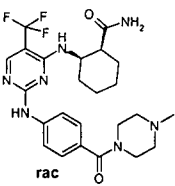
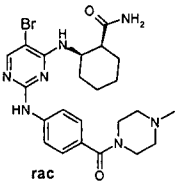
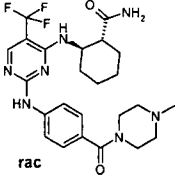
209

Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
134	 rac	0,33	H ₃ 5:1:0,1 DCM:MeOH:N		1,28	449	319
135	 rac	0,08	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,37	463	322
136	 rac	0,68	3 5:1:0,1 DCM:MeOH:NH		1,91	456	323
137	 rac	0,37	9:1:0,1 DCM:MeOH:NH ₃	151-154	1,35	488	297
138	 rac	0,32	3 9:1:0,1 DCM:MeOH:NH	167-169	1,15	462	291
139	 rac	0,19	5:1:0,1 DCM:MeOH:NH ₃	156-158		538	

280

Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
140	 rac				1,20	478	286
141	 rac	0,16	H ₃ 9:1:0,1	DCM:MeOH:N	1,38	538	280
142	 rac	0,65	3 9:1:0,1	DCM:MeOH:NH	1,52	524	280
143	 rac	0,66	9:1:0,1	DCM:MeOH:NH ₃	1,51	554	275
144	 rac	0,58	3 9:1:0,1	DCM:MeOH:NH	1,57	534	268
145	 rac	0,47	3 5:1:0,1	DCM:MeOH:NH	1,24	492	276

21

Ej. N°.	Estructura	R _f / Eluyente		P. f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
146	 rac	0,61	3 5:1:0,1	DCM:MeOH:NH	1,43	506	277
147	 rac	0,58	H ₃ 5:1:0,1	DCM:MeOH:N	1,21	516/518	278
148	 rac	0,55	H ₃ 5:1:0,1	DCM:MeOH:N	1,22	506	275

Los siguientes ejemplos describen la acción biológica de los compuestos conformes a la invención, sin limitar la invención a estos ejemplos.

5 Tal como pudo demostrarse mediante tinción de ADN con subsiguiente análisis de FACS o de Cellomics Array Scan, la inhibición de la proliferación determinada por los compuestos conformes a la invención, está mediada ante todo por errores en la segregación de cromosomas. Debido a la

10 acumulación de segregaciones erróneas se llega a una poliploidía masiva, que en última instancia puede desembocar en una inhibición de la proliferación e inclusive en una apoptosis. En virtud de sus propiedades biológicas, los compuestos conformes a la invención de la

15 fórmula general (I), sus isómeros y sus sales fisiológicamente aceptables, así como sus polimorfos, son

212

adecuados para el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por una proliferación excesiva o anormal de las células.

Ejemplo Ensayo de Aurora-B con Quinasa

5 Se desarrolló un ensayo de inhibición radioactiva de enzima, que utiliza un extremo N recombinante expresado de baculovirus con una proteína de tipo salvaje Aurora B humana provista con una histidina(6)-epítipo (His-), que se obtiene de células (SF2) infectadas de insectos, que se
10 purifica.

Expresión y purificación

Para ello se incuban por ejemplo 300×10^6 células SF21 en medio de células de insecto SF-900II (Invitrogen) con una cantidad adecuada de solución de baculovirus durante 1
15 h a 27°C (vibrador de matraz de Fernbach, 50 rpm). A continuación se añaden 250 ml de medio SF-900 II, y se vibra durante 3 días (100 rpm, 27 °C). Tres horas antes de la recolección se añaden al cultivo ácido ocadaínico ($C_{44}H_{68}O_{13}$, Calbiochem #495604) (concentración final 0,1 μ M)
20 para estabilizar lugares de fosforilación en Aurora B recombinante. Las células se pelletizan por centrifugación (1.000 rpm, 5 min, 4 °C), se desecha el sobrenadante, y las pellas se congelan en nitrógeno líquido. Las pellas se descongelan (37 C, 5 min) y vuelven a suspenderse en tampón
25 de lisis. Para un volumen inicial de cultivo de 200 mL se utilizan 40 mL de tampón de lisis (Tris/Cl 25 mM, $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 300 mM, imidazol 20 mM, pH 8.0, 2-mercaptoetanol al 0,7 % y Completo de Proteasa-Inhibidor de Roche Diagnostics). Después de dos ciclos ininterrumpidos de
30 congelación/descongelación (nitrógeno líquido a 37°C), se mantiene el lisato durante 30 min sobre hielo, seguidamente se incuba con bolillas lavadas de Ni-NTA (Perlas Ni-NTA Superflow, a razón de 4 mL por 200 mL de cultivo de

243

partida) (2 h, 4 °C), y se introduce en una columna Econo-Pac (Biorad #732-1010). Cinco lavados con en cada caso 10 volúmenes de columna de tampón de lavado (Tris/Cl 25 mM, MgCl₂, 10 mM, NaCl 1.000 mM, NaCl, imidazol 20 mM, pH 8.0, 2-mercaptoetanol al 0,07 y Completo de Proteasa-Inhibitor de Roche Diagnostics), preceden a la elución en 8 ml (por cada 200 ml de cultivo de partida) de tampón de elución (Tris/Cl 25 mM pH 8,0, NaCl 300, MgCl₂ 10 mM, Brij-35 al 0,03%, glicerol al 10% , 2-mercaptoetanol al 0,07%, imidazol 400 mM). Las fracciones de eluato reunidas se desalinizan mediante una columna Sephadex G25, y se transfieren a tampón de congelación (Tris/Cl 50 mM pH 8.0, NaCl 150 mM, EDTA 0,1 mM, Brij-35 al 0,03 %, glicerol al 10%, DTT 1 mM).

15 Ensayo de quinasa

Las sustancias de ensayo se presentan en una placa de polipropileno (96 pocillos, Greiner #655 201) para abarcar un intervalo de concentraciones de 10 μ M - 0,0001 μ M. La concentración final de DMSO en el ensayo es de 5%. En la sustancia de ensayo presentada de 10 μ l en DMSO al 25% se introducen mediante pipeteado 30 μ L de mezcla de proteínas (Tris/Cl 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 25 mM, NaCl 25 mM, ATP 167 $\square$ M, 200 ng de His-Aurora B en tampón de congelación), y se incuba durante 15 min a temperatura ambiente. A continuación se añaden 10 μ L de mezcla de péptidos (Tris/Cl 100 M pH 7,5, MgCl₂ 50 mM, NaCl 50 mM, NaF 5 μ M, DTT 5 μ M, 1 μ Ci gamma-P33-ATP [Amersham], péptido de sustrato [Biotina-EPLERRLSLVPDS 50 $\square$ M o multímeros del mismo, o biotina-EPLERRLSLVPKM o multímeros de éste, o biotina-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLG]. La reacción se incuba durante 75 min (temperatura ambiente), se detiene mediante adición de 180 μ L de ácido tricloroacético al 6,4 %, y se incuba durante 20 min sobre hielo. Una placa de filtración

214

Multiscreen (Millipore, MAIP NOB10) se equilibra primero con 100 μ L de etanol al 70%, seguidamente se equilibra con 180 μ L de ácido tricloroacético, y los líquidos se separan mediante un aparato de succión adecuado. A continuación se aplica la reacción de quinasas, detenida. Después de 5 pasos de lavado con en cada caso 180 μ L de ácido tricloroacético al 1 % se seca la parte inferior de la placa (10-20 min a 55 °C), y se añaden 25 μ L de Coctel de Escintilación (Microscint, Packard # 6013611). El gamma-fosfato recuperado se cuantifica con ayuda de un contador de escintilación de líquidos Wallac 1450 Microbeta. Como controles sirven muestras sin sustancia de ensayo o sin péptido de sustrato. Los valores de IC_{50} se determinan mediante Software Graph Pad Prism.

La acción antiproliferativa de los compuestos conformes a la invención se determina en el ensayo de proliferación en células tumorales humanas cultivadas y/o en un análisis de ciclo de célula, por ejemplo en células tumorales NCI-H460. En ambos métodos de ensayo, los compuestos muestran una eficacia de buena a muy buena, es decir, por ejemplo un valor de EC_{50} en el ensayo de proliferación de NCI-H460, inferior a 5 μ mol/L, por lo general inferior a 1 μ mol/L.

Medición de la inhibición de la proliferación en células humanas tumorales cultivadas

Para la medición de la proliferación en células tumorales humanas cultivadas se cultivan células de la cepa de células tumorales pulmonares NCI-H460 (provistas por American Type Culture Collection (ATCC)) en medio RPMI 1640 (Gibco) y suero fetal de ternero al 10% (Gibco), y se las cosecha en la fase de crecimiento logarítmico. Seguidamente se introducen las células NCI-H460 en placas de fondo plano de 96 pocillos (Falcon) con una densidad de 1.000 células

215

por pocillo en medio RPMI 1640 y se incuban durante la noche en una incubadora (a 37 °C bajo 5 % de CO₂). Las sustancias activas se añaden en diversas concentraciones (disueltas en DMSO; concentración final de DMSO: 0,1%) a las células. Después de 72 h de incubación, a cada pocillo se añaden 20 µl de reactivo AlamarBlue (AccuMed International), y las células se incuban durante otras 5-7 h. Después de incubación se determina la conversión de color del reactivo AlamarBlue en un espectrofotómetro de fluorescencia Wallac Microbeta. Los valores de EC₅₀ se calculan mediante algoritmos Estandar de Levenburg Marquard (Graph Pad Prism).

Los análisis de los ciclos de las células se llevan a cabo por ejemplo mediante análisis de FACS (Fluorescence Activated Cell Sorter, Clasificador de Células Activado por Fluorescencia) o mediante Cellomics Array Scan (CellCycle Analysis).

Análisis de FACS

El yoduro de propidio (PI, Propidium Iodid) se une estequiométricamente a ADN de doble filamento, por lo que es adecuado para determinar la proporción de células en las fases G1, S, y G2/M del ciclo de las células en base al contenido en ADN celular. Las células en la fase G0 y G1 tienen un contenido en ADN diploide (2N), mientras que las células en la fase G2 o en la mitosis tienen un contenido en ADN de 4N.

Para una tinción con PI se siembran por ejemplo 1,75x10⁶ células NCI-H460 en un vial de cultivo celular de 75 cm², después de 24 h se añade DMSO al 0,1% como control, o la sustancia en diversas concentraciones (en DMSO al 0,1%). Las células se cultivan durante 42 horas con la sustancia o con DMSO. A continuación se desprenden las células con tripsina, y se las centrifuga. Las pellas

celulares se lavan con solución tamponada de cloruro de sodio (PBS), y las células se fijan seguidamente con etanol al 80% a -20°C durante al menos 2 h. Después de otro paso de lavado con PBS se permeabilizan las células con Triton-
5 X100 (Sigma; al 0,25% en PBS) durante 5 min sobre hielo, y seguidamente se incuban con una solución de ioduro de propidio (Sigma; 10 µg/ml) y RNasa (Serva; 1 mg/mL) en la relación 9:1 durante al menos 20 min en la oscuridad.

La medición de ADN tiene lugar en un analizador Becton
10 Dickinson FACS, con un láser de argón (500 mW, emisión 488 nm), la recopilación de datos y la evaluación de datos tiene lugar mediante el programa DNA Cell Quest (BD).

Barrido de Cellomics Array Scan

Se sembraron células NCI-H460 en placas de fondo plano
15 de 96 pocillos (Falcon) en Medio RPMI 1640 (Gibco) con suero fetal de ternero al 10% (Gibco) con una densidad de 2.000 células por pocillo, y se incubaron durante la noche en una incubadora (a 37 °C y bajo 5 % CO₂). Las sustancias activas se añaden en diversas concentraciones (disueltas en
20 DMSO; concentración final de DMSO: 0,1%) a las células. Después de 42 h de incubación se retira el medio por succión, las células se fijan durante 10 min con solución de formaldehído al 4% y Triton X-100 (1:200 en PBS) a temperatura ambiente, y al mismo tiempo se las
25 permeabiliza, y seguidamente se las lava dos veces con una solución de BSA al 0,3 % (Calbiochem). Seguidamente tiene lugar la tinción del ADN mediante adición de 50 µL/pocillo de 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI; Molecular Probes) con una concentración final de 300 nM durante 1 h a temperatura
30 ambiente, en la oscuridad. A continuación se lava cuidadosamente dos veces con PBS, se despegan las placas con láminas adhesivas negras y se analiza en Cellomics

ArrayScan mediante el programa CellCycle BioApplication, y se visualiza y evalúa mediante Spotfire.

Las sustancias de la presente invención son quinasas inhibidoras de aurora. En virtud de sus propiedades biológicas, los nuevos compuestos de la fórmula general (I), sus isómeros y sus sales fisiológicamente aceptables son adecuados para el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por una proliferación excesiva o anómala de células.

10 A enfermedades de este tipo pertenecen, por ejemplo: infecciones virales (por ejemplo, VIH y sarcoma de Kaposi), inflamación y enfermedades autoinmunes (por ejemplo, colitis, artritis, enfermedad de Alzheimer, glomerulonefritis y cicatrización), infecciones
15 bacterianas, fungales y/o parasitarias, leucemias, linfomas y tumores sólidos (por ejemplo, carcinomas y sarcomas), enfermedades de la piel (por ejemplo, soriasis), enfermedades basadas en hiperplasias que se caracterizan por un incremento del recuento de células (por ejemplo, fibroblastos, hepatocitos, huesos y células de la médula
20 ósea, cartílago o células de las musculatura lisa o células epiteliales (por ejemplo, hiperplasia endométrica); enfermedades óseas y enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, restenosis e hipertrofia).

25 Es posible tratar por ejemplo las siguientes enfermedades cancerosas con compuestos conformes a la invención, pero sin estar limitado a ello: tumores cerebrales como, por ejemplo, neurinomas acústicos, astrocitomas, tales como astrocitomas pilocíticos,
30 astrocitoma fibrilar, astrocitoma protoplasmático, astrocitoma gemistocitario, astrocitoma anaplástico y glioblastomas, linfomas cerebrales, metástasis cerebrales, tumor de hipófisis, tal como prolactinoma, tumor productor

de HGH (human growth hormon, hormona humana de crecimiento) y tumor productor de ACTH (hormona adrenocorticotrópica), craneofaringiomas, meduloblastomas, meningiomas y oligodendrogliomas; tumores de los nervios (neoplasmas),
5 tales como por ejemplo tumores del sistema nervioso vegetativo tales como neuroblastoma del simpático, ganglioneuroma, paraganglioma (feocromocitoma, cromafinoma) y tumor del cuerpo carotídeo, tumores en el sistema nervioso central, tales como neuroma de amputación,
10 neurofibroma, neurinoma (neurilemona, schwannoma) y schwannoma maligno, así como tumores en el sistema nervioso central, tales como tumores de cerebro y de médula espinal; cáncer intestinal como, por ejemplo, carcinoma de recto, carcinoma de colon, carcinoma anal, tumores del
15 intestino delgado y tumores del duodeno; tumores de los párpados tales como basalioma o carcinoma basocelular; cáncer de páncreas o carcinoma de páncreas; cáncer de vejiga o carcinoma de vejiga; cáncer de pulmón ((carcinoma bronquial) como, por ejemplo, carcinoma bronquial de
20 células pequeñas (carcinoma de las células en avena) y carcinomas bronquiales que no son de las células pequeñas, como carcinoma de epitelio escamoso, adenocarcinomas y carcinomas bronquiales de células grandes; cáncer de pecho, como por ejemplo carcinoma mamario tal como carcinoma
25 ductal infiltrante, carcinoma coloide, carcinoma lobular invasivo, carcinoma tubular, carcinoma adenocítico y carcinoma papilar; linfomas no-Hodgkin (NHL, Non-Hodgkin Lymphoms) como, por ejemplo Linfoma de Burkitt, linfomas no Hodgkin (NHL, Non-Hodgkin Lymphons) de baja malignidad y
30 mucosis fungoides; cáncer de matriz o carcinoma de endometrio o carcinoma del útero; síndrome de CUP (cáncer of Unknow Primary, cáncer de primario desconocido); cáncer de ovario o carcinoma ovárico, como cáncer mucinoso,

289

endometrial o seroso; cáncer de vesícula biliar; cáncer de conducto biliar, como, por ejemplo, tumor de Klatskin; cáncer de testículos, como por ejemplo, seminomas y no seminomas; linfomas (linfosarcoma), como por ejemplo

5 linfoma maligno, Morbus Hodgkin, linfomas no-Hodgkin (NHL, Non-Hodgkin-Lymphons, linfomas no Hodgkin), como leucemia linfática crónica, leucemia de células capilares, inmmunocitoma, plasmocitoma (mieloma múltiple), inmunoblastoma, linfoma de Burkitt, micosis fungoide de las

10 zonas T, linfoblastoma anaplástica de células grandes y linfoblastoma; cáncer de laringe, tal como, por ejemplo, tumores de cuerdas vocales, tumores laríngeos supraglóticos, glóticos y subglóticos; cáncer óseo como, por ejemplo, osteocondroma, condroma, condroblastoma,

15 fibroma condromixoide, osteoma, osteoide-osteoma, osteoblastoma, granuloma eosinófilo, tumor de células gigantes, condrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células reticulares, plasmocitoma, tumor de células gigantes, displasia fibrosa, quistes óseos

20 juveniles y quistes óseos aneurismáticos; tumores de cabeza-cuello, como por ejemplo, tumores de los labios, lengua, piso de la boca, encías de la cavidad bucal, paladar, glándulas salivales, faringe, fosas nasales, senos nasales, laringe y oído medio; cáncer de hígado, como por

25 ejemplo carcinoma de células hepáticas o carcinoma hepatocelular (HCC); leucemias, como por ejemplo leucemias agudas tales como leucemia linfática/linfoblástica aguda (ALL, acute lymphatyc lymphoblastic), leucemia mieloide aguda (AML, akute myeloische Leukämie); leucemias crónicas

30 tales como CLL (chronisch lymphatische Leukämie, leucemia linfática aguda), CLM (chronisch myeloische Leukämie, leucemia mieloide crónica); cáncer de estómago o carcinoma de estómago como por ejemplo adenocarcinoma papilar,

220

tubular y mucinoso, carcinomas de células en anillo de sello, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células pequeñas y carcinoma no diferenciado; melanomas, como por ejemplo melanoma de extensión superficial, melanoma
5 nodular, melanoma lentiginoso maligno y melanoma acrolentiginoso; cáncer de riñones como, por ejemplo carcinoma de células renales o hipernefoma o tumor de Grawitz; cáncer de esófago o carcinoma de esófago; cáncer de pene; cáncer de próstata; cáncer de garganta o carcinoma
10 de faringe, tal como por ejemplo, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma orofaríngeo y carcinoma hipofaríngeo; retinoblastoma como por ejemplo cáncer de vagina o carcinoma vaginal; carcinomas de células epiteliales escamosas, adenocarcinomas, carcinomas in situ, melanomas
15 malignos y sarcomas; carcinomas de glándula tiroides como por ejemplo carcinoma papilar, folicular y medular de tiroides, así como carcinomas anaplásicas; spinalioma, carcinoma de las células de la capa espinosa y carcinoma de epitelio escamoso de la piel; timomas, cáncer de uretra y
20 cáncer de vulva.

Los nuevos compuestos pueden emplearse para la prevención, tratamiento a corto y largo plazo de las enfermedades precedentemente mencionadas, eventualmente
también en combinación con radioterapia o con otros
25 compuestos del "estado del arte", tales como, por ejemplo, sustancias citostáticas o citotóxicas, inhibidores de la proliferación de células, sustancias anti-angiógenas, esteroides o anticuerpos.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden pasar
30 a emplearse solos o en combinación con otras sustancias activas conformes a la invención, eventualmente también en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas.

Los productos quimioterapéuticos que pueden administrarse en combinación junto con los compuestos conformes a la invención, abarcan, sin estar limitados a ellos, hormonas, análogos de hormonas y antihormonas (por ejemplo, 5 Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen, Fulvestrant, Megestrol Acetat, Flutamid, Nilutamid, Bicalutamid, Aminoglutethimid, Cyproteron Acetat, Finasterid, Buserelin Acetat, Fludrocortinson, Fluoximesteron, Medroxiprogesteron, 10 Octreotid), inhibidores de aromatasas (por ejemplo, Anastrozol, Letrozol, Liarozol, Vorozol, Exemestan, Atamestan), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo, Goserelin Acetat, Luprolid), inhibidores de factores de crecimiento (factores de crecimiento tales como, por 15 ejemplo, "platelet derived growth factor" (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y "hepatocyte growth factor" (factor de crecimiento de hepatocitos), inhibidores son por ejemplo anticuerpos de "growth factor" (anticuerpos de factor de crecimiento), anticuerpos del 20 "growth factor receptor" (receptor del factor de crecimiento) e inhibidores de tirosinquinasa, como por ejemplo Gefitinib, Imatinib, Lapatinib y Trastuzumab); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como Methotrexat, Raltitrexed, análogos de pirimidina tales como 25 5-Fluorouracil, Capecitabin y Gemcitabin, análogos de purina y de adenosina tales como Mercaptopurin, Thioguanin, Cladribin y Pentostatin, Cytarabin, Fludarabin); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas tales como Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin y 30 Idarubicin, Mitomycin-C, Bleomycin, Dactinomycin, Plicamycin, Streptozocin); derivados de platina por ejemplo, Oxaliplatin, Carboplatin); agentes de alquilación (por ejemplo, Estramustin, Mechlorethamin, Melphalan,

222

Chlorambucil, Busulphan, Dacarbazin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Temozolomid, sustancias nitrogenadas de urea tales como por ejemplo Carmustin y Lomustin, Thiotepa); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de vinca 5 como por ejemplo Vinblastin, Vindesin, Vinorelbin y Vincristin; y taxanos tales como Paclitaxel, Docetaxel); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como por ejemplo Etoposid y Etopophos, Teniposid, Amsacrin, Topotecan, Irinotecan, conoxantron) y 10 diversos productos quimioterapéuticos como Amifostin, Anagrelid, Clodronat, Filgrastin, Interferon alpha, Leucovorin, Rituximab, Procarbazin, Levamisol, Mesna, Mitotan, Pamidronat y Porfimer.

Las formas de administración adecuadas son, por 15 ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones - en particular soluciones para inyección (s.c., i.v., i.m.) e infusión - zumos, emulsiones o polvos dispersables. En este caso, la proporción del o de los compuestos farmacéuticamente activos debe encontrarse en cada caso en 20 el intervalo de 0,1 - 90 % en peso, preferiblemente 0,5 - 50 % en peso de la composición total, es decir en cantidades que sean suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación abajo indicado. En caso necesario, las dosis mencionadas pueden administrarse varias veces al día.

25 Los comprimidos correspondientes pueden obtenerse, por ejemplo, por mezclado de la o de las sustancias activas con coadyuvantes conocidos, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como almidón de maíz 30 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, tales como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato

de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden consistir también en varias capas.

De modo correspondiente, se pueden preparar grageas por revestimiento de núcleos preparados de modo análogo a los comprimidos con agentes utilizados usualmente en revestimientos de grageas, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto retardado o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede estar compuesto por varias capas. De la misma manera, también la cubierta de la gragea puede estar compuesta por varias capas para lograr un efecto retardado, pudiendo utilizarse los coadyuvantes anteriormente mencionados para los comprimidos.

Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas conformes a la invención pueden contener, adicionalmente, además un edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, p ej. sustancias aromatizantes, tales como vainillina o extracto de naranja. Además, pueden contener coadyuvantes de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como p-hidroxibenzoatos.

Soluciones para inyección e infusión se preparan de manera habitual, p. ej. bajo adición de isotonicantes, agentes conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores, tales como sales de metales alcalinos o ácido etilendiaminotetraacético, eventualmente con el uso de agentes emulsionantes y / o agentes dispersantes, en donde, en el caso de utilizar agua como agente diluyente, pueden emplearse eventualmente disolventes orgánicos en

224

calidad de inductores de disolución o disolventes auxiliares, y se envasan en frascos de inyección o ampollas o frascos de infusión.

Las cápsulas que contienen una o varias sustancias
5 activas, o bien combinaciones de sustancias activas, pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con soportes inertes, tales como lactosa o sorbita, e incorporándolos en cápsulas de gelatina.

Los supositorios apropiados se pueden preparar, por
10 ejemplo, por mezcladura con los excipientes previstos para ese fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

Como coadyuvantes se pueden mencionar, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos,
15 tales como parafinas (p. ej. fracciones del petróleo), aceites de origen vegetal (p. ej. aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (p. ej. etanol o glicerina), sustancias de soporte, tales como, p. ej., harinas de piedra naturales (p. ej. caolines, arcillas,
20 talco, greda), harinas de piedra sintéticas (p. ej. ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (p. ej. azúcar de caña, lactosa y glucosa), agentes emulsionantes (p. ej. lignina, lejías al sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y agentes deslizantes (p. ej.
25 estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

La aplicación se efectúa de manera habitual, preferiblemente por vía oral o transdermal, en particular oral. En el caso de la aplicación oral, los comprimidos
30 también pueden contener, naturalmente, además de los excipientes mencionados, aditivos como, por ejemplo, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con diferentes aditivos tales como almidón,

225

preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Además, pueden utilizarse conjuntamente agentes deslizantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco para la formación de los comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas, a excepción de los coadyuvantes arriba mencionados, pueden mezclarse con diferentes mejoradores del sabor o sustancias colorantes.

Para el caso de la aplicación por vía parenteral, pueden emplearse soluciones de las sustancias activas utilizando materiales de soporte líquidos adecuados.

La dosificación para la aplicación intravenosa se encuentra en 1 - 1.000 mg por hora, preferiblemente entre 5 - 500 mg por hora.

A pesar de ello, puede ser eventualmente necesario desviarse de las cantidades mencionadas, a saber en función del peso corporal o del tipo de vía de aplicación, del comportamiento individual con respecto al medicamento, del tipo de su formulación y del instante o intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente contentarse con menos de la cantidad antes indicada, mientras que en otros casos debe rebasarse el límite superior indicado. En el caso de la aplicación de grandes cantidades, puede ser aconsejable distribuir las en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran la presente invención sin limitar su alcance:

Ejemplos de formulación farmacéutica

A)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
30	Sustancia activa según fórmula (1)	100 mg
	Lactosa	140 mg
	almidón de maíz	240 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg

5 mg
500 mg

10 una forma y tamaño apropiados.

B Comprimidos por comprimido

15	celulosa microcristalina	35 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
	carboximetil-almidón de sodio	23 mg
	estearato de magnesio	<u>2</u> mg
		400 mg

25 añade el carboximetil-almidón de sodio y el estearato de
magnesio, se mezcla, y la mezcla se prensa para formar
comprimidos de tamaño adecuado.

C) Solución en ampollas

30	cloruro de sodio	50 mg
	Agua pro inj.	5 ml

257

La sustancia activa se disuelve al pH propio o, eventualmente, a pH 5,5 - 6,5 en agua y se mezcla con cloruro de sodio como isotonicante. La solución obtenida se filtra en condiciones apirógenas y el filtrado se envasa
5 en condiciones asépticas en ampollas, las cuales se esterilizan a continuación y se cierran por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de sustancia activa.

10

15

20

25

30

228

Lista de Referencias

- Adams, R.R., Wheatley, S.P., Gouldsworthy, A.M., Kandels-
Lewis, S.E., Carmena, M., Smythe, C., Gerloff, D.L., y
5 Earnshaw, W.C. (2000). INCENP binds the Aurora-related
kinase AIRK2 and is required to target it to chromosomes,
the central spindle and cleavage furrow. *Curr. Biol.* 10,
1075-1078.
- 10 Andrews, P.D., Knatko, E., Moore, W.J., y Swedlow, J.R. (2003).
mitotic mechanics: the auroras come into view. *Curr. Opin.*
Cell Biol. 15, 672-683.
- Bayliss, R., Sardon, T., Vernos, I., y Conti, E. (2003).
15 Structural basis of Aurora-A activation by TPX2 at the
mitotic spindle. *Mol. Cell* 12, 851-862.
- Bischoff, J.R., Anderson, L., Zhu, Y., Mossie, K., Ng, L.,
Souza, B., Schryver, B., Flanagan, P., Clairvoyant, F.,
20 Ginther, C., Chan, C.S., Novotny, M., Slamon, D.J., y
Plowman, G.D. (1998). A homologue of *Drosophila* aurora
kinase is oncogenic and amplified in human colorectal
cancers. *EMBO J.* 17, 3052-3065.
- 25 Bishop, J.D. y Schumacher, J.M. (2002). Phosphorylation of
the carboxil terminus of inner centromere protein (INCENP)
by the Aurora B Kinase stimulates Aurora B kinase activity.
J. Biol. Chem. 277, 27577-27580,
- 30 Bolton, M.A., Lan, W., Powers, S.E., McClelland, M.L., Kuang, J.,
y Stukenberg, P.T. (2002). Aurora B kinase exists in a
complex with survivin and INCENP and its kinase activity is

stimulated by survivin binding and phosphorylation. Mol. Biol. Cell 13, 3064-3077.

Carmena, M. y Earnshaw, W.C. (2003). The cellular geography
5 of aurora kinases. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 4, 842-854.

Csomos, P., Bernath, G., y Fueloep, F. (2002). A novel preparation of 2-aminocyclopentanecarboxamides. Monatsh. Chem., 133(8), 1077-1084

10

Ditchfield, C., Johnson, V.L., Tighe, A., Ellston, R.,
Haworth, C., Johnson, T., Mortlock, A., Keen, N., y Taylor, S.S.
(2003). Aurora B couples chromosome alignment with anaphase
by targeting BubR1, Mad2, and Cenp-E to kinetochores. J.
15 Cell Biol. 161, 267-280,

Eyers, P.A. y Maller, J.L. (2004). Regulation of Xenopus Aurora A activation by TPX2. J. Biol. Chem. 279, 9008-9015.

20 Forro, E., y Fueloep, F. (2003) Lipase-Catalyzed
Enantioselective Ring Opening of Unactivated Alicyclic-
Fused β -Lactams in an Organic Solvent. Org. Lett. 5, 1209-
1211,

25 Glover, D.M., Hagan, I.M., y Tavares, A.A. (1998). Polo-like
kinases: a team that plays throughout mitosis. Genes Dev.
12, 3777-3787.

Gorbsky, G.J. (2004). Mitosis: MCAK under the aura of Aurora
30 B. Curr. Biol. 14, R346-R348.

Gruneberg, U., Neef, R., Honda, R., Nigg, E.A., y Barr, F.A.
(2004). Relocation of Aurora B from centromeres to the

230

central spindle at the metaphase to anaphase transition requires MKlp2. *J. Cell Biol.* 166, 167-172.

Hauf, S., Cole, R.W., LaTerra, S., Zimmer, C., Schnapp, G.,
5 Walter, R., Heckel, A., van Meel, J., Rieder, C.L., y
Peters, J.M. (2003). The small molecule Hesperadin reveals a
role for Aurora B in correcting kinetochore-microtubule
attachment and in maintaining the spindle assembly
checkpoint. *J. Cell Biol.* 161, 281-294.

10

Hirota, T., Kunitoku, N., Sasayama, T., Marumoto, T., Zhang, D.,
Nitta, M., Hatakeyama, K., y Saya, H. (2003). Aurora-A and an
interacting activator, the LIM protein Ajuba, are required
for mitotic commitment in human cells. *Cell* 114, 585-598.

15

Honda, R., Korner, R., y Nigg, E.A. (2003). Exploring the
functional interactions between Aurora B, INCENP, and
survivin in mitosis. *Mol. Biol. Cell* 14, 3325-3341,

20 Kaitna, S., Mendoza, M., Jantsch-Plunger, V., y Glotzer, M.
(2000). Incenp and an aurora-like kinase form a complex
essential for chromosome segregation and efficient
completion of cytokinesis. *Curr. Biol.* 10, 1172-1181,

25 Katayama, H., Ota, T., Jisaki, F., Ueda, Y., Tanaka, T.,
Odashima, S., Suzuki, F., Terada, Y., y Tatsuka, M. (1999).
Mitotic kinase expression and colorectal cancer
progression. *J. Natl. Cancer Inst.* 91, 1160-1162.

30 Keen, N. y Taylor, S. (2004). Aurora-kinase inhibitors as
anticancer agents. *Nat. Rev. Cancer* 4, 927-936.

- Kufer, T.A., Sillje, H.H., Korner, R., Gruss, O.J., Meraldi, P., y Nigg, E.A. (2002). Human TPX2 is required for targeting Aurora-A kinase to the spindle. *J. Cell Biol.* 158, 617-623.
- 5 Lane, H.A. y Nigg, E.A. (1996). Antibody microinjection reveals an essential role for human polo-like kinase 1 (Plk1) in the functional maturation of mitotic centrosomes. *J. Cell Biol.* 135, 1701-1713.
- 10 Li, X., Sakashita, G., Matsuzaki, H., Sugimoto, K., Kimura, K., Hanaoka, F., Taniguchi, H., Furukawa, K., y Urano, T. (2004). Direct association with inner centromere protein (INCENP) activates the novel chromosomal passenger protein, Aurora-C. *J. Biol. Chem.* 279, 47201-47211,
- 15 Mayer, T.U., Kapoor, T.M., Haggarty, S.J., King, R.W., Schreiber, S.L., y Mitchison, T.J. (1999). Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-based screen. *Science* 286, 971-974.
- 20 Meraldi, P., Honda, R., y Nigg, E.A. (2004). Aurora kinases link chromosome segregation and cell division to cancer susceptibility. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 14, 29-36.
- 25 Murata-Hori, M. y Wang, Y.L. (2002). The kinase activity of aurora B is required for kinetochore-microtubule interactions during mitosis. *Curr. Biol.* 12, 894-899.
- Nigg, E.A. (2001). Mitotic kinases as regulators of cell
30 division and its checkpoints. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2, 21-32.

Nishio,K., Ishida,T., Arioka,H., Kurokawa,H., Fukuoka,K.,
Nomoto,T., Fukumoto,H., Yokote,H., y Saijo,N. (1996).
Antitumor effects of butyrolactone I, a selective cdc2
kinase inhibitor, on human lung cancer cell lines.
5 Anticancer Res. 16, 3387-3395.

Nurse,P. (1990). Universal control mechanism regulating
onset of M-phase. Nature 344, 503-508.
Ota,T., Suto,S., Katayama,H., Han,Z.B., Suzuki,F.,
10 Maeda,M., Tanino,M., Terada,Y., y Tatsuka,M. (2002).
Increased mitotic phosphorylation of histone H3
attributable to AIM-1/Aurora-B overexpression contributes
to chromosome number instability. Cancer Res. 62, 5168-
5177.

15 Qian,Y.W., Erikson,E., Taieb,F.E., y Maller,J.L. (2001).
The polo-like kinase Plx1 is required for activation of the
phosphatase Cdc25C and cyclin B-Cdc2 in Xenopus oocytes.
Mol. Biol. Cell 12, 1791-1799.

20 Sasai,K., Katayama,H., Stenoiien,D.L., Fujii,S., Honda,R.,
Kimura,M., Okano,Y., Tatsuka,M., Suzuki,F., Nigg,E.A.,
Earnshaw,W.C., Brinkley,W.R., y Sen,S. (2004). Aurora-C
kinase is a novel chromosomal passenger protein that can
25 complement Aurora-B kinase function in mitotic cells. Cell
Motil. Cytoskeleton 59, 249-263.

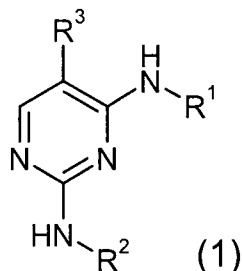
Satinover,D.L., Leach,C.A., Stukenberg,P.T., y
Brautigan,D.L. (2004). Activation of Aurora-A kinase by
30 protein phosphatase inhibitor-2, a bifunctional signaling
protein. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 101, 8625-8630,

233

- Schiff, P.B. y Horwitz, S.B. (1980). Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 77, 1561-1565.
- 5 Vigneron, S., Prieto, S., Bernis, C., Labbe, J.C., Castro, A., y Lorca, T. (2004). Kinetochore localization of spindle checkpoint proteins: who controls whom? Mol. Biol. Cell 15, 4584-4596.
- 10 Zhou, H., Kuang, J., Zhong, L., Kuo, W.L., Gray, J.W., Sahin, A., Brinkley, B.R., y Sen, S. (1998). Tumour amplified kinase STK15/BTAK induces centrosome amplification, aneuploidy and transformation. Nat. Genet. 20, 189-193.

REIVINDICACIONES

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



en donde

- 5 R^1 es un radical, sustituido por R^5 y eventualmente por uno o varios R^4 , seleccionado del grupo consistente en cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 3-8 miembros;
- R^2 es un radical, eventualmente sustituido por uno o varios R^4 , seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6} ,
 10 cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-15} y heteroarilo de 5-12 miembros;
- R^3 es un radical seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} y
 15 arilalquilo C_{7-16} ;
- R^4 es un radical seleccionado del grupo consistente en R^a , R^b y R^a sustituido por uno o varios R^c y/o R^b , iguales o distintos;
- R^5 es un radical adecuado seleccionado del grupo
 20 consistente en $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^f)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$,
 $-\text{N}(\text{R}^f)\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^f)\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, y $-\text{N}(\text{R}^f)\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$;
- cada R^a está seleccionado independientemente de los demás, del grupo consistente en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} ,
 25 heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

235

cada R^b es un radical adecuado y en cada caso está
 seleccionado, independientemente de los demás, del grupo
 consistente en $=O$, $-\overset{\vee}{O}R^c$, haloalquiloxi C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^c$,
 $=NR^c$, $=NOR^c$, $-NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$,
 5 $-NO_2$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$,
 $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$,
 $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-CN(R^f)NR^cR^c$, $-CN(OH)R^c$, $-CN(OH)NR^cR^c$,
 $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OCN(R^f)NR^cR^c$, $-N(R^f)C(O)R^c$,
 $-N(R^f)C(S)R^c$, $-N(R^f)S(O)_2R^c$, $-N(R^f)C(O)OR^c$, $-N(R^f)C(O)NR^cR^c$,
 10 $-[N(R^f)C(O)]_2R^c$, $-N[C(O)]_2R^c$, $-N[C(O)]_2OR^c$, $-[N(R^f)C(O)]_2OR^c$ y
 $-N(R^f)CN(R^f)NR^cR^c$;

cada R^c es, independientemente de los demás, hidrógeno o un
 radical eventualmente sustituido por uno o varios R^d y/o R^e
 iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en
 15 alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-11} ,
 afilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroalquilo de 2-6
 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros,
 heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de
 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros,

20 cada R^d es, independientemente de los demás, hidrógeno o un
 radical eventualmente sustituido por uno o varios R^e y/o R^f
 iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en
 alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilalquilo C_{4-11} ,
 arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroalquilo de 2-6
 25 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros,
 heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de
 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada R^e es un radical adecuado y está seleccionado,
 independientemente de los demás, del grupo consistente en
 30 $=O$, $-OR^f$, haloalilcoxi C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^f$, $=NR^f$, $=NOR^f$,
 $-NR^fR^f$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO_2$, $-S(O)R^f$,
 $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_2OR^f$, $-S(O)NR^fR^f$, $-S(O)_2NR^fR^f$, $-OS(O)R^f$,
 $-OS(O)_2R^f$, $-OS(O)_2OR^f$, $-OS(O)_2NR^fR^f$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$,

236

-C(O)NR^fR^f, -CN(R^g)NR^fR^f, -CN(OH)R^f, -C(NO₂)NR^fR^f, -OC(O)R^f,
 -OC(O)OR^f, -OC(O)NR^fR^f, -OCN(R^g)NR^fR^f, -N(R^g)C(O)R^f,
 -N(R^g)C(S)R^f, -N(R^g)S(O)₂R^f, -N(R^d)C(O)OR^f, -N(R^g)C(O)NR^fR^f, y
 -N(R^g)CN(R^f)NR^fR^f;

5 cada R^f es, independientemente de los demás, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R^g, iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₄₋₁₁, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroalquilo de 2-6
 10 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, y heteroarilalquilo de 6-18 miembros.

cada R^g es, independientemente de los demás, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₄₋₁₁,
 15 arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heterocicloalquilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus
 20 mezclas, así como eventualmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente inocuas.

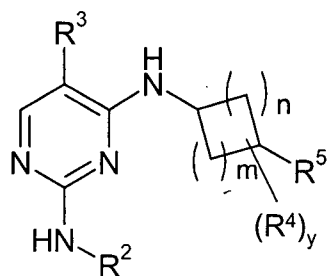
2.) Compuestos conformes a la reivindicación 1, en donde R³ significa un radical seleccionado del grupo consistente en halógeno y haloalquilo C₁₋₄.

25 3.) Compuestos conformes a la reivindicación 2, en donde R³ significa -CF₃.

4.) Compuestos conformes a la reivindicación 1 a 3, en donde R² significa arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-12 miembros, eventualmente sustituido por uno o varios R⁴.

30 5.) Compuestos conformes a la reivindicación 4, en donde R² significa fenilo, eventualmente sustituido por uno o varios R⁴.

6.) Compuestos de la fórmula general (1A),



(1A)

en donde

n significa igual a 0 ó 1, y

m significa igual a 1 - 5, e

5 y significa 0 a 6, y los radicales restantes son como se definió en lo que precede.

7.) Compuestos conformes a la reivindicación 6, en donde R^3 significa un radical seleccionado del grupo consistente en halógeno y haloalquilo C_{1-4} .

10 8.) Compuestos conformes a la reivindicación 7, en donde R^3 significa CF_3 .

9.) Compuestos conformes a la reivindicación 6 - 8, en donde R^2 significa arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-12 miembros, eventualmente sustituido por uno o varios R^4 .

15 10.) Compuestos conformes a la reivindicación 6 - 9, en donde R^2 significa fenilo, eventualmente sustituido por uno o varios R^4 .

11.) Compuestos - o sus sales farmacéuticamente activas - conformes a la reivindicación 1 a 10, para su
20 utilización como medicamento.

12.) Compuestos - o sus sales farmacéuticamente activas - conformes a la reivindicación 1 a 10, para producción de un medicamento con acción antiproliferante.

25 13.) Preparados farmacéuticos que contienen como sustancia activa uno o varios compuestos de la fórmula general (1) o (1A) conforme a una de las reivindicaciones 1

a 10 o sus sales fisiológicamente aceptables, eventualmente en combinación con sustancias adyuvantes y/o de soporte.

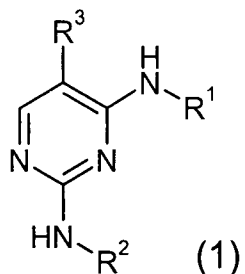
14.) Uso de compuestos de la fórmula general (1) o (1A) conforme a la reivindicación 1 a 10 para la producción
5 de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

15.) Preparación farmacéutica que abarca un compuesto de la fórmula general (1) o (1A) conforme a la
10 reivindicación 1 a 10 y al menos otra sustancia activa citostática o citotóxica, diferente de la fórmula (1) o (1A), eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales de adición de
15 ácido farmacológicamente inocuas.

239

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (1)



5 en donde:

R¹ a R³ son como se define en la reivindicación 1, que son adecuados para el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por una proliferación excesiva o anómala de células, así como a su uso para la producción de un
10 medicamento con las propiedades mencionadas precedentemente.

240

SEQUENCE LISTING

<110> Boehringer Ingelheim International GmbH

<120> 2,4-Diamino-Pyrimidine als Aurora Inhibitoren

<130> Case 12-0239

<160> 3

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<400> 1

Glu Pro Leu Glu Arg Arg Leu Ser Leu Val Pro Asp Ser
1 5 10

<210> 2

<211> 13

<212> PRT

241

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<400> 2

Glu Pro Leu Glu Arg Arg Leu Ser Leu Val Pro Lys Met
1 5 10

<210> 3

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 3

Leu Arg Arg Trp Ser Leu Gly Leu Arg Arg Trp Ser Leu Gly Leu Arg
1 5 10 15

Arg Trp Ser Leu Gly Leu Arg Arg Trp Ser Leu Gly
20 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/063736A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D239/48 A61K31/505 A61P35/00 A61P31/00

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)
C07D A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, 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.
A	WO 02/096888 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 5 December 2002 (2002-12-05) cited in the application Die Beispiele, Anspruch 7 -----	1-15
A	WO 03/032997 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS,) 24 April 2003 (2003-04-24) cited in the application Die Beispiele, Anspruch 13 -----	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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 claim(s) 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 understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 September 2006

Date of mailing of the international search report

06/10/2006

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bakboord, Joan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/063736

243

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02096888	A	05-12-2002	BR 0209774 A	01-06-2004
			CA 2449118 A1	05-12-2002
			CN 1633419 A	29-06-2005
			EP 1392662 A1	03-03-2004
			HR 20031081 A2	31-10-2005
			JP 2004535414 T	25-11-2004
			MX PA03010810 A	22-03-2004
			NZ 529654 A	23-12-2005
			PL 367130 A1	21-02-2005
			US 2004102630 A1	27-05-2004
WO 03032997	A	24-04-2003	CA 2463989 A1	24-04-2003
			EP 1438053 A1	21-07-2004
			JP 2005509624 T	14-04-2005

244

PCT

Eingang CD Patents

From the INTERNATIONAL BUREAU

22. Aug. 2007

To:

RECEIVED

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

SB gesehen erledigt

HAMMANN, Heinz

CD-Patents

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

ALLEMAGNE

04.08.2007

Group Patents

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

Date of mailing (day/month/year) 08 August 2007 (08.08.2007)		IMPORTANT NOTIFICATION	
Applicant's or agent's file reference 12-0239		International filing date (day/month/year) 30 June 2006 (30.06.2006)	
1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative			
Name and Address SCHOOP, Andreas Beckmannngasse 38/14 A-1150 Wien Austria		State of Nationality DE	State of Residence AT
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address SCHOOP, Andreas Am Schwaigfeld 17 82061 Neuried Germany		State of Nationality DE	State of Residence DE
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:			
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70		Authorized officer Blanc Veronique e-mail Veronique.Blanc@wipo.int Telephone No. +41 22 338 96 66	

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 122)

To:

HAMMANN, Heinz
CD-Patents
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 21 September 2007 (21.09.2007)	05. Okt. 2007	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 12-0239	SB gesehen erledigt	
International application No. PCT/EP2006/063736	International filing date (day/month/year) 30 June 2006 (30.06.2006)	

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address HERFURTH, Lars Hofwiesengasse 37/7 A-1130 Wien Austria	State of Nationality DE	State of Residence AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

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

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

Name and Address HERFURTH, Lars Neugasse 11 55437 Appenheim Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

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

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

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

Authorized officer

Mondon Catherine

Facsimile No. +41 22 338 89 70

e-mail pt06.pct@wipo.int

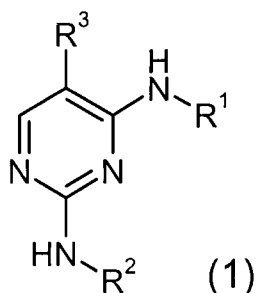
Telephone No. +41 22 338 74 06



(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 05106007.7 01/07/2005 EP	(51) Int Cl: C07D 239/048 (71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (72) Inventor(es) STEPHAN KARL ZAHN Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 01/02/2008 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 30/06/2006 No. de solicitud PCT/EP2006/063736	(87) Publicación internacional Fecha: 11/01/2007 N° publicación: WO 2007/003596 A1
(54) Título: 2-4-DIAMINO-PIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE AURORA	

Reivindicación(es):

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



en donde

R¹ es un radical, sustituido por R⁵ y eventualmente por uno o varios R⁴, seleccionado del grupo consistente en cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 3-8 miembros;

R² es un radical, eventualmente sustituido por uno o varios R⁴, seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₅ y heteroarilo de 5-12 miembros;

R³ es un radical seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilalquilo C₄₋₁₆ y arilalquilo C₇₋₁₆;

R⁴ es un radical seleccionado del grupo consistente en R^a, R^b y R^a sustituido por uno o varios R^c y/o R^b, iguales o distintos;

R⁵ es un radical adecuado seleccionado del grupo consistente en -C(O)R^c, -C(O)NR^cR^c, -S(O)₂R^c, -N(R^f)S(O)₂R^c, -N(R^f)C(O)R^c, -N(R^f)C(O)OR^c, y -N(R^f)C(O)NR^cR^c;

cada R^a está seleccionado independientemente de los demás, del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilalquilo C₄₋₁₆, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada R^b es un radical adecuado y en cada caso está seleccionado, independientemente de los demás, del grupo consistente en =O, -OR^c, haloalquiloxi C₁₋₃, -OCF₃, =S, -SR^c, =NR^c, =NOR^c, -NR^cR^c, halógeno, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO₂, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)₂OR^c, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c,

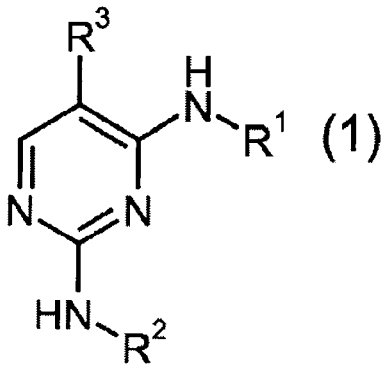
cada R¹ es, independientemente de los demás, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R⁹, iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₄₋₁₁, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14

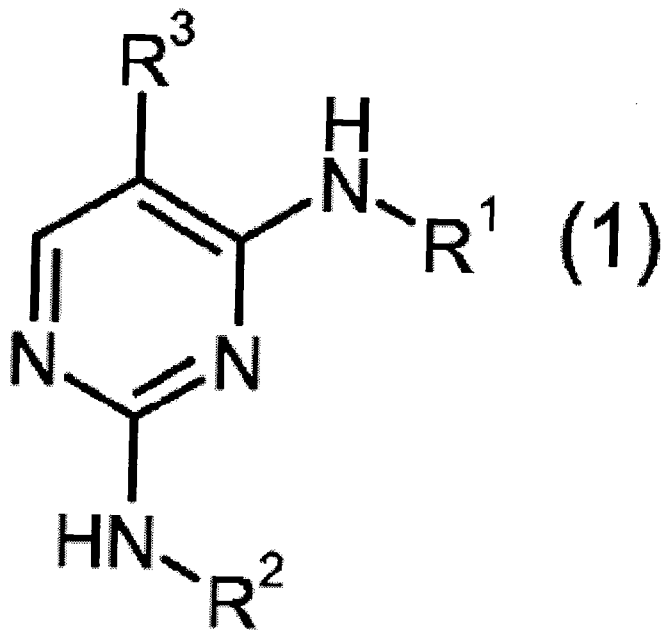
$$-\text{OS(O)}\text{R}^c, \quad -\text{OS(O)}_2\text{R}^c, \quad -\text{OS(O)}_2\text{OR}^c, \quad -\text{OS(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^c, \quad -\text{C(O)}\text{R}^c,$$
$$\begin{array}{l} -C(O)OR^c, \quad -C(O)NR^cR^c, \quad -CN(R^f)NR^cR^c, \quad -CN(OH)R^c, \\ -CN(OH)NR^cR^c, \end{array}$$
$$\begin{aligned} & -\text{OC}(\text{O})\text{R}^c, -\text{OC}(\text{O})\text{OR}^c, -\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c, -\text{OCN}(\text{R}^f)\text{NR}^c\text{R}^c, \\ & -\text{N}(\text{R}^f)\text{C}(\text{O})\text{R}^c, -\text{N}(\text{R}^f)\text{C}(\text{S})\text{R}^c, -\text{N}(\text{R}^f)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c, -\text{N}(\text{R}^f)\text{C}(\text{O})\text{OR}^c, \\ & -\text{N}(\text{R}^f)\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c, -[\text{N}(\text{R}^f)\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^c, -\text{N}[\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^c, \\ & -\text{N}[\text{C}(\text{O})]_2\text{OR}^c, -[\text{N}(\text{R}^f)\text{C}(\text{O})]_2\text{OR}^c \text{ y } -\text{N}(\text{R}^f)\text{CN}(\text{R}^f)\text{NR}^c\text{R}^c; \end{aligned}$$

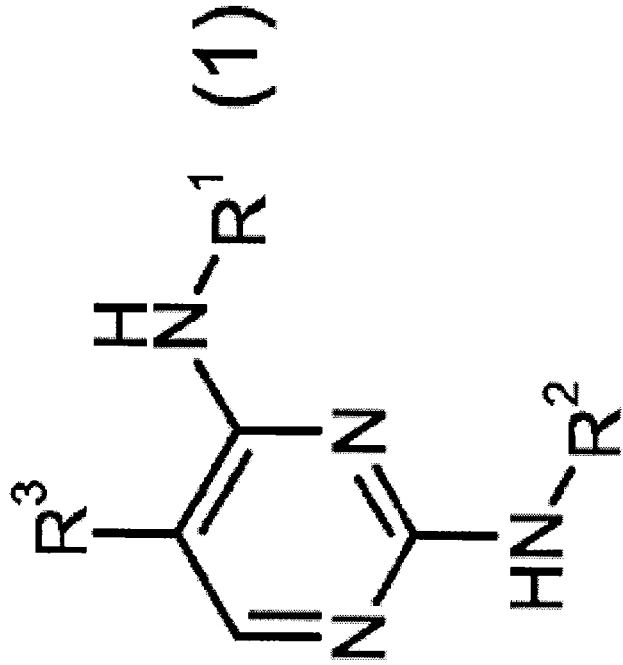
cada R^c es, independientemente de los demás, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R^d y/o R^e iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilalquilo C₄₋₁₁, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros.

cada R^d es, independientemente de los demás, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R^e y/o R^f iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₄₋₁₁, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada R^e es un radical adecuado y está seleccionado, independientemente de los demás, del grupo consistente en =O, -OR^f, haloalcoxio C₁₋₃, -OCF₃, =S, -SR^f, =NR^f, =NOR^f, -NR^fR^f, halógeno, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO₂, -S(O)R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)₂OR^f, -S(O)NR^fR^f, -S(O)₂NR^fR^f, -OS(O)R^f, -OS(O)₂R^f, -OS(O)₂OR^f, -OS(O)₂NR^fR^f, -C(O)R^f, -C(O)OR^f, -C(O)NR^fR^f, -CN(R^g)NR^fR^f, -CN(OH)R^f, -C(NOH)NR^fR^f, -OC(O)R^f, -OC(O)OR^f, -OC(O)NR^fR^f, -OCN(R^g)NR^fR^f, -N(R^g)C(O)R^f, -N(R^g)C(S)R^f, -N(R^g)S(O)₂R^f, -N(R^g)C(O)OR^f, -N(R^g)C(O)NR^fR^f, y -N(R^g)CN(R^f)NR^fR^f.







248

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136835- -00000-0000

Fecha: 2007-12-27 18:09:47 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 248

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 104,474
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63768292	26/12/2007	33,356,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

006 09255-841-089-7



No. 07-136835- -00000-0000

Fecha: 2007-12-27 18:09:47 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 248

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Descripción de la invención []
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edgar Nuñez

Firma Responsable

Fecha 27-12-02

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia