



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 18 219 T2** 2009.01.15

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 539 713 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 18 219.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB03/03632**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 792 486.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/018435**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.08.2003**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **04.03.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.06.2005**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **19.12.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.01.2009**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 239/56** (2006.01)

C07D 239/60 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0219819 **24.08.2002** **GB**

0223287 **08.10.2002** **GB**

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

(72) Erfinder:

EBDEN, Mark, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, GB; MEGHANI, Premji, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, GB; COOK, Antony, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, GB; STEELE, John, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, GB; CHEEMA, Lal L. S., Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, GB

(54) Bezeichnung: **PYRIMIDINDERIVATE ALS MODULATOREN DER AKTIVITÄT VON CHEMOKINREZEPTOREN**

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

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte heterocyclische Verbindungen, Verfahren und Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindungen enthalten, und ihre Verwendung bei der Therapie.

[0002] Chemokine spielen eine wichtige Rolle bei der Immun- und Entzündungsantwort bei verschiedenen Krankheiten und Störungen, einschließlich Asthma und allergischen Krankheiten sowie Autoimmunpathologien, wie rheumatoider Arthritis und Atherosklerose. Bei diesen kleinen sezernierten Molekülen handelt es sich um eine wachsende Superfamilie von Proteinen mit einem Molekulargewicht von 8–14 kDa, die durch ein konserviertes Cysteinmotiv gekennzeichnet ist. Gegenwärtig umfaßt die Chemokin-Superfamilie drei Gruppen mit charakteristischen Strukturmotiven, nämlich die C-X-C-, die C-C- und die C-X₃-C-Familie. Die C-X-C-Familie und die C-C-Familie ähneln sich in ihrer Sequenz und unterscheiden sich voneinander durch Einschub einer einzigen Aminosäure zwischen den beiden NH-proximalen Cysteinresten. Die C-X₃-C-Familie unterscheidet sich von den beiden anderen Familien durch Einschub von drei Aminosäuren zwischen den beiden NH-proximalen Cysteinresten.

[0003] Zu den C-X-C-Chemokinen gehören mehrere hochwirksame Chemoattraktanten und Aktivatoren von Neutrophilen, wie Interleukin-8 (IL-8) und Neutrophile aktivierendes Peptid 2 (NAP-2).

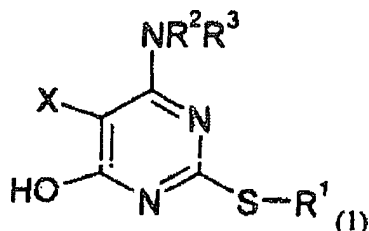
[0004] Zu den C-C-Chemokinen gehören hochwirksame Chemoattraktanten für Monozyten und Lymphozyten, aber nicht für Neutrophile, wie beispielsweise humanes MCP-1, MCP-2 und MCP-3 (MCP = Monocyte Chemotactic Protein), RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted), Eotaxin sowie MIP-1 α und MIP-1 β (MIP = Macrophage Inflammatory Protein).

[0005] Das C-X₃-C-Chemokin (das auch als Fractalkin bekannt ist) ist ein hochwirksames Chemoattraktans für und ein Aktivator von Mikroglia im Zentralnervensystem (ZNS) sowie für bzw. von Monozyten, T-Zellen, NK-Zellen und Mastzellen.

[0006] Bei Studien hat sich gezeigt, daß die Wirkungen der Chemokine durch Unterfamilien von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren vermittelt werden, zu denen unter anderem die Rezeptoren mit der Bezeichnung CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 und CCR11 (für die C-C-Familie), CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 und CXCR5 (für die C-X-C-Familie) und CX₃CR1 für die C-X₃-C-Familie gehören. Diese Rezeptoren stellen gute Ziele für die Arzneistoffentwicklung dar, da Mittel, die diese Rezeptoren modulieren, zur Verwendung bei der Behandlung von Störungen und Krankheiten wie den oben beschriebenen geeignet wären.

[0007] Modulatoren der Chemokinrezeptoraktivität werden in der WO 00/09511 und WO 01/58902 beschrieben.

[0008] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (1), pharmazeutisch annehmbare Salze oder Solvate davon und in vivo hydrolysierbare Ester davon:



worin R¹ für eine unter C₃₋₇-Carbocyclyl, C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl und C₂₋₆-Alkynyl ausgewählte Gruppe steht, die durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Fluor, Nitril, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, Phenyl oder Heteroaryl ausgewählte Substituenten substituiert ist, wobei Phenyl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, Nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₆-Alkyl und Trifluormethyl ausgewählte Substituenten substituiert sind;

R² für gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter:

(a) Fluor, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹,

(b) einem 3–8-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls 1, 2 oder 3 unter O, S und -NR⁸ ausgewählte Atome enthält und gegebenenfalls durch C₁₋₃-Alkyl oder Fluor substituiert ist, oder

(c) Phenyl und Heteroaryl, jeweils gegebenenfalls substituiert durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, Nitro, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-NR^8COR^9$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^9$, C_{1-6} -Alkyl und Trifluormethyl ausgewählte Substituenten,

ausgewählte Substituenten substituiertes C_{3-7} -Carbocyclyl steht;

oder R^2 für eine unter C_{1-8} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl und C_{2-6} -Alkinyl ausgewählte Gruppe steht, die durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Hydroxy, Amino, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkylamino, Di(C_{1-6} -alkyl)-amino, N-(C_{1-6} -Alkyl)-N-(phenyl)amino, N- C_{1-6} -Alkylcarbamoyl, N,N-(C_{1-6} -Alkyl)₂carbamoyl, N-(C_{1-6} -Alkyl)-N-(phenyl)carbamoyl, Carboxy, Phenoxy, Carbonyl, $-NR^8COR^9$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$ und $-NR^8SO_2R^9$ ausgewählte Substituenten substituiert ist;

R^3 für Wasserstoff oder R^2 steht;

R^4 für Wasserstoff oder eine unter C_{1-6} -Alkyl und Phenyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter Halogen, Phenyl, $-OR^{11}$ und $-NR^{12}R^{13}$ ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht;

R^5 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder eine unter C_{1-6} -Alkyl und Phenyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, Phenyl, $-OR^{14}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}COR^{16}$, $-SONR^{15}R^{16}$ und $NR^{15}SO_2R^{16}$ ausgewählte Substituenten substituiert ist, stehen, oder

R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 7-gliedriges gesättigtes heterocyclisches Ringsystem bilden, welches gegebenenfalls ein weiteres, unter Sauerstoff- und Stickstoffatomen ausgewähltes Heteroatom enthält und gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unter Phenyl, $-OR^{14}$, $-COOR^{14}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}COR^{16}$, $-SONR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}SO_2R^{16}$ oder C_{1-6} -Alkyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter Halogen-, $-NR^{15}R^{16}$ - und $-OR^{17}$ -Gruppen ausgewählte Substituenten) ausgewählte Substituenten substituiert sein kann;

R^{10} für Wasserstoff oder eine unter C_{1-6} -Alkyl und Phenyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, Phenyl, $-OR^{17}$ und $-NR^{15}R^{16}$ ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht und

R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} und R^{17} jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder Phenyl stehen;

X für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, C_{1-6} -Alkoxy (selbst gegebenenfalls substituiert durch 1 oder 2 unter Halogen, $-OR^{11}$ und $-NR^{12}R^{13}$ ausgewählte Substituenten), $-NR^5R^6$, $-COOR^7$, $-CONR^5R^6$, $-NR^8COR^9$, Thio, Thiociano, Thio- C_{1-6} -alkyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch 1 oder 2 unter Halogen, $-OR^{17}$, $-CO_2R^7$, $-NR^{15}R^{16}$ und $-CONR^5R^6$ ausgewählte Substituenten), $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^{10}$ oder eine unter C_{3-7} -Carbocyclyl, C_{1-8} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl oder C_{2-6} -Alkinyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$ und $-NR^8SO_2R^9$ ausgewählte Substituenten substituiert ist, oder eine Phenyl-, Heteroaryl-, Thiophenyl-, Thioheteroaryl-, Aminoheteroaryl- und Thio- C_{1-6} -alkylheteroarylgruppe, die gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen-, Cyano-, Nitro-, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^9$, C_{1-6} -Alkyl-, Phenyl-, Heteroaryl- oder Trifluormethylgruppen ausgewählte Substituenten substituiert sein kann, steht.

[0009] Bestimmte Verbindungen der Formel (1) können in stereoisomeren Formen existieren. Die Erfindung umfaßt selbstverständlich alle geometrischen und optischen Isomere der Verbindungen der Formel (1) und Gemische davon, einschließlich Racematen.

[0010] Die Synthese von optisch aktiven Formen kann nach an sich gut bekannten Standardmethoden der organischen Chemie erfolgen, beispielsweise durch Synthese aus optisch aktiven Ausgangsstoffen oder durch Trennung einer racemischen Form. Ganz ähnlich kann die oben erwähnte Wirkung mit Hilfe der standardmäßigen Labortechniken, auf die nachstehend Bezug genommen wird, beurteilt werden.

[0011] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung versteht es sich, daß eine Verbindung der Formel (1) oder ein Salz, ein Solvat oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon das Phänomen der Tautomerie zeigen kann und daß die Formelzeichnungen in der vorliegenden Beschreibung lediglich eine der möglichen tautomeren Formen wiedergeben können. Es versteht sich, daß die Erfindung jegliche tautomere Form und Gemische davon umfaßt und nicht nur auf irgendeine in den Formelzeichnungen verwendete tautomere Form beschränkt ist. Da die Formelzeichnungen in der vorliegenden Beschreibung lediglich eine der möglichen tautomeren Formen wiedergeben können, versteht es sich, daß die Beschreibung alle möglichen tautomeren Formen der gezeichneten Verbindungen umfaßt und nicht nur diejenigen Formen, die hier graphisch dargestellt werden konnten.

[0012] Es versteht sich auch, daß bestimmte Verbindungen der Formel (1) und Salze davon in solvatisierten

sowie unsolvatisierten Formen, wie beispielsweise hydratisierten Formen, existieren können. Es versteht sich, daß die Erfindung alle derartigen solvatisierten Formen umfaßt.

[0013] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel (1) gemäß obiger Definition sowie die Salze davon. Salze zur Verwendung in pharmazeutischen Zusammensetzungen sind pharmazeutisch annehmbare Salze, jedoch können bei der Herstellung der Verbindungen der Formel (1) und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze auch andere Salze brauchbar sein. Zu den erfindungsgemäßen pharmazeutisch annehmbaren Salzen können beispielsweise Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (1) gemäß obiger Definition, die eine zur Bildung derartiger Salze ausreichende Basizität aufweisen, gehören. Beispiele für derartige Säureadditionssalze sind Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, die pharmazeutisch annehmbare Anionen liefern, wie z. B. mit Halogenwasserstoffen (speziell Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure, wovon Salzsäure besonders bevorzugt ist) oder mit Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit Trifluoressigsäure, Citronensäure oder Maleinsäure. Geeignete Salze sind u. a. Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Sulfate, Hydrogensulfate, Alkylsulfonate, Arylsulfonate, Acetate, Benzoate, Citrate, Maleate, Fumarate, Succinate, Lactate, Tartrate, Oxalate, Methansulfonate oder p-Toluolsulfonate. Zu den erfindungsgemäßen pharmazeutisch annehmbaren Salzen können auch basische Additionssalze der Verbindungen der Formel (1) gemäß obiger Definition, die eine zur Bildung derartiger Salze ausreichende Azidität aufweisen, gehören. Derartige Salze können mit einer anorganischen oder organischen Base, die ein pharmazeutisch annehmbares Kation liefert, gebildet werden. Beispiele für derartige Salze mit anorganischen oder organischen Basen sind ein Alkalimetallsalz, wie ein Lithium-, Natrium- oder Kaliumsalz, ein Erdalkalimetallsalz, wie ein Calcium- oder Magnesiumsalz, ein Ammoniumsalz oder ein Salz mit einem organischen Amin, beispielsweise ein Salz mit Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Triethylamin, Piperidin, Morpholin oder Tris(2-hydroxyethyl)amin. Andere basische Additionssalze sind u. a. Aluminium-, Zink-, Benzathin-, Chlorprocain-, Cholin-, Dihydrochlorid-, Ethanolamin-, Ethyldiamin-, Meglumine-, Tromethamin- oder Procain-Salze.

[0014] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner einen in vivo hydrolysierbaren Ester einer Verbindung der Formel (1). Ein in vivo hydrolysierbarer Ester einer Verbindung der Formel (1) mit einer Carboxy- oder Hydroxygruppe ist beispielsweise ein pharmazeutisch annehmbarer Ester, der im menschlichen oder tierischen Körper unter Bildung der zugrundeliegenden Säure bzw. des zugrundeliegenden Alkohols gespalten wird. Derartige Ester können durch beispielsweise intravenöse Verabreichung der zu testenden Verbindung an ein Versuchstier und nachfolgende Untersuchung der Körperflüssigkeit des Versuchstiers identifiziert werden.

[0015] Geeignete pharmazeutisch annehmbare Ester für Carboxy sind u. a. C₁₋₆-Alkoxymethylester, beispielsweise Methoxymethyl-, C₁₋₆-Alkanoyloxymethylester, beispielsweise Pivaloyloxymethyl-, Phthalidylester, C₃₋₈-Cycloalkoxycarbonyloxy-C₁₋₆-alkylester, beispielsweise 1-Cyclohexylcarbonyloxyethyl-, 1,3-Dioxolen-2-onylmethylester, beispielsweise 5-Methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl-, und C₁₋₆-Alkoxycarbonyloxyethylester, beispielsweise 1-Methoxycarbonyloxyethyl-, und können an jeder Carboxygruppe in den erfindungsgemäßen Verbindungen gebildet werden.

[0016] Geeignete pharmazeutisch annehmbare Ester für Hydroxy sind u. a. anorganische Ester wie Phosphatester (einschließlich cyclischer Phosphorsäureamidester) und α -Acyloxyalkylether und verwandte Verbindungen, die in Folge der in-vivo-Hydrolyse des Esters unter Bildung der zugrundeliegenden Hydroxygruppe(n) abgebaut werden. Beispiele für α -Acyloxyalkylether sind Acetoxymethoxy und 2,2-Dimethylpropionyloxymethoxy. Als Auswahl für Gruppen für Hydroxy, die in-vivo hydrolysierbare Ester bilden, seien C₁₋₁₀-Alkanoyl, beispielsweise Acetyl-, Benzoyl-, Phenylacetyl-, substituiertes Benzoyl- und Phenylacetyl-, C₁₋₁₀-Alkoxycarbonyl (zur Bildung von Alkylcarbonatestern), beispielsweise Ethoxycarbonyl-, Di-(C₁₋₄)-alkylcarbamoyle und N-(Di-C₁₋₄-alkylaminoethyl)-N-(C₁₋₄-alkylcarbamoyle (zur Bildung von Carbamaten); Di-C₁₋₄-alkylaminoacetyl- und Carboxyacetyl- genannt. Beispiele für Ringsubstituenten an Phenylacetyl- und Benzoyl- sind Aminomethyl-, C₁₋₄-Alkylaminomethyl- und Di-(C₁₋₄-alkyl)aminomethyl- sowie ausgehend von einem Ringstickstoffatom über eine Methylen-Verknüpfungsgruppe an die 3- oder 4-Stellung des Benzoylringes gebundenes Morpholino- oder Piperazino-. Andere interessante in-vivo hydrolysierbare Ester sind beispielsweise R^AC(O)O(C₁₋₁₆)-C₁₋₆-Alkyl-CO-, worin R^A beispielsweise für Benzyloxy-C₁₋₄-alkyl oder Phenyl steht. Geeignete Substituenten an einer Phenylgruppe in derartigen Estern sind beispielsweise 4-(C₁₋₄)-Piperazino-C₁₋₄-alkyl-, Piperazino-C₁₋₄-alkyl- und Morpholino-C₁₋₄-alkyl-.

[0017] In der vorliegenden Beschreibung umfaßt der Begriff "Alkyl" sowohl geradkettige als auch verzweigte Alkylgruppen. Jedoch ist bei Bezugnahme auf einzelne Alkylgruppen wie "Propyl" ausschließlich die geradkettige Version und bei Bezugnahme auf einzelne verzweigte Alkylgruppen wie t-Butyl ausschließlich die verzweigte Version gemeint. Beispielsweise umfaßt "C₁₋₃-Alkyl" Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Isopropyl-, und Beispiele für "C₁₋₆-Alkyl" sind u. a. die Beispiele für "C₁₋₃-Alkyl" und zusätzlich t-Butyl-, Pentyl-, 2,3-Dimethyl-

propyl, 3-Methylbutyl und Hexyl. Beispiele für " C_{1-8} -Alkyl" sind u. a. die Beispiele für " C_{1-6} -Alkyl" und zusätzlich Heptyl, 2,3-Dimethylpentyl, 1-Propylbutyl und Octyl. Eine analoge Konvention gilt für andere Begriffe; beispielsweise gehören zu " C_{2-6} -Alkenyl" Vinyl, Allyl, 1-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 3-Methylbut-1-enyl, 1-Pentenyl und 4-Hexenyl und Beispiele für " C_{2-6} -Alkynyl" sind Ethinyl, 1-Propinyl, 3-Butinyl, 2-Pentinyl und 1-Methylpent-2-inyl.

[0018] " C_{3-7} -Carbocyclyl" ist ein gesättigter, teilweise gesättigter oder ungesättigter monocyclischer Ring mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, in denen eine $-CH_2$ -Gruppe gegebenenfalls durch $-C(O)-$ ersetzt sein kann. Geeignete Beispiele für "Carbocyclyl" sind Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, 4-Oxocyclohex-1-yl und 3-Oxocyclohept-5-en-1-yl.

[0019] Der Begriff "Halogen" bezieht sich auf Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0020] Beispiele für " C_{1-6} -Alkoxy" sind Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butyloxy, Pentyloxy, 1-Ethylpropoxy und Hexyloxy. Beispiele für " C_{1-6} -Alkylamino" sind Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Butylamino und 2-Methylpropylamino. Beispiele für " $Di(C_{1-6}\text{-alkyl})amino$ " sind Dimethylamino, N-Methyl-N-ethylamino, Diethylamino, N-Propyl-N-3-methylbutylamino. Beispiele für " $N-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-N-(phenyl)amino$ " sind N-Methyl-N-phenylamino, N-Propyl-N-phenylamino und N-(2-Methylbutyl)-N-phenylamino. Beispiele für " $N-(C_{1-6}\text{-Alkyl})carbamoyl$ " sind N-Methylcarbamoyl, N-Ethylcarbamoyl und N-(2-Ethylbutyl)carbamoyl. Beispiele für " $N-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-N-(phenyl)carbamoyl$ " sind N-Methyl-N-phenylcarbamoyl, N-Butyl-N-phenylcarbamoyl und N-(3-Methylpentyl)-N-(phenyl)carbamoyl. Beispiele für " $N,N-Di(C_{1-6}\text{-alkyl})carbamoyl$ " sind N,N-Dimethylcarbamoyl, N-Methyl-N-ethylcarbamoyl und N-Propyl-N-(2-methylbutyl)carbamoyl. Beispiele für " $Thio-C_{1-6}\text{-alkyl}$ " sind -Thiomethyl, -Thioethyl, -Thiopropyl, -Thiobutyl und -Thio-2-methylbutyl.

[0021] "Heteroaryl" ist ein monocyclischer oder bicyclischer Arylring mit 5 bis 10 Ringatomen, von denen 1, 2, 3 oder 4 Ringatome unter Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff ausgewählt sind. Beispiele für Heteroaryl sind Pyrrolyl, Furanyl, Thienyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Thiopyridon, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Triazinyl, Benzfuranyl, Benzthieno, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Indazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benztriazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl und Naphthiridinyl.

[0022] Beispiele für einen "3–8-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls 1, 2 oder 3 unter O, S und NR^8 ausgewählte Atome enthält", sind Azetidiyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydropuranyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl.

[0023] Beispiele für ein "4- bis 7-gliedriges gesättigtes heterocyclisches Ringssystem" sind Azetidiny, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Homopiperazinyl und Morpholinyl.

[0024] Wo fakultative Substituenten unter "1, 2 oder 3" Gruppen ausgewählt sind, versteht es sich, daß diese Definition die Auswahl aller Substituenten aus einer der angegebenen Gruppen oder die Auswahl der Substituenten aus zwei oder mehr der angegebenen Gruppen umfaßt. Eine analoge Konvention gilt für Substituenten, die unter "1 oder 2" Gruppen ausgewählt sind.

[0025] Zweckmäßige Werte für R^1 , R^2 , R^3 und X sind wie folgt. Diese Werte können gegebenenfalls mit allen Definitionen, Ansprüchen oder Ausführungsformen gemäß vor- und nachstehenden Definitionen verwendet werden.

[0026] In einem Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine Verbindung der Formel (1) gemäß obiger Darstellung bereit gestellt, worin R^1 für C_{1-8} -Alkyl steht, das durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Phenyl oder Heteroaryl ausgewählte Substituenten substituiert ist, wobei Phenyl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, $-OR^4$, $-SR^{10}$, C_{1-6} -Alkyl und Trifluormethyl ausgewählte Substituenten substituiert sind.

[0027] In einem anderen Aspekt der Erfindung steht R^1 für Benzyl, das gegebenenfalls durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, Methyl und Trifluormethyl ausgewählte Substituenten substituiert ist.

[0028] In einem Aspekt der Erfindung steht R^2 für C_{1-8} -Alkyl, das durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Hydroxy, Amino, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkylamino, $Di(C_{1-6}\text{-alkyl})amino$, $N-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-N-(phenyl)amino$, $N-C_{1-6}\text{-Alkylcarbamoyl}$, $N,N-Di(C_{1-6}\text{-alkyl})carbamoyl$, $N-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-N-(phenyl)carbamoyl$, Carboxy, Phenoxy-

carbonyl, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ und $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ ausgewählte Substituenten substituiert ist.

[0029] In einem anderen Aspekt steht R^2 für C_{1-8} -Alkyl, wie C_{1-4} -Alkyl, das durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Hydroxy, Amino, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkylamino und $\text{Di}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})\text{amino}$ ausgewählte Substituenten substituiert ist.

[0030] In einem anderen Aspekt steht R^2 für C_{1-4} -Alkyl, das durch Hydroxy substituiert ist.

[0031] In einem weiteren Aspekt steht R^2 für 2-Hydroxy-1-methylethyl.

[0032] In einem Aspekt der Erfindung steht R^3 für Wasserstoff.

[0033] In einem Aspekt der Erfindung steht R^4 für Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder Phenyl.

[0034] In einem Aspekt der Erfindung steht R^5 für Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder Phenyl.

[0035] In einem Aspekt der Erfindung steht R^6 für Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder Phenyl.

[0036] In einem Aspekt der Erfindung steht R^{10} für Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder Phenyl.

[0037] In einem Aspekt der Erfindung steht X für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, Thio, Thiocyano, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, Thio- C_{1-6} -alkyl (gegebenenfalls substituiert durch 1 oder 2 unter Halogen, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, COOR^7 , $-\text{NR}^{15}\text{COR}^{16}$ ausgewählte Substituenten), $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^{10}$ C_{1-8} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ und $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ ausgewählte Substituenten) oder eine -Phenyl-, -Heteroaryl-, -Thiophenyl-, -Thioheteroaryl-, -Aminoheteroaryl- und Thio- C_{1-6} -alkylheteroarylgruppe, die alle gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen-, Cyano-, Nitro-, $-\text{OR}^4$ -, $-\text{NR}^5\text{R}^6$ -, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ -, $-\text{COOR}^7$ -, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$ -, $-\text{SR}^{10}$ -, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ -, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ -, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ -, C_{1-6} -Alkyl-, Phenyl-, Heteroaryl- oder Trifluormethylgruppen ausgewählte Substituenten substituiert sein können.

[0038] In einem anderen Aspekt steht X für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Thio, Thiocyano, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, Thio- C_{1-6} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch 1 oder 2 unter Halogen, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ und $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ ausgewählte Substituenten), $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^{10}$, C_{1-8} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ und $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ ausgewählte Substituenten), Heteroaryl, Thioheteroaryl oder Thio- C_{1-6} -alkylheteroaryl, die alle gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, Nitro, $-\text{OR}^4$ -, $-\text{NR}^5\text{R}^6$ -, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ -, $-\text{COOR}^7$ -, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$ -, $-\text{SR}^{10}$ -, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ -, $-\text{SO}_2\text{-NR}^5\text{R}^6$ -, und $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ -, C_{1-6} -Alkyl oder Trifluormethyl ausgewählte Substituenten substituiert sein können.

[0039] In einem anderen Aspekt steht X für Wasserstoff.

[0040] In einem anderen Aspekt steht X für $-\text{CONR}^5\text{R}^6$.

[0041] In einem anderen Aspekt steht X für 1,2,4-Oxadiazol-3-ylmethanthio.

[0042] In einem anderen Aspekt steht X für $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^{10}$, wobei R^8 Wasserstoff bedeutet und R^9 Methyl bedeutet.

[0043] In einem anderen Aspekt steht X für Thiocyano.

[0044] In einem anderen Aspekt steht X für Thiothiadazolyl, Thioimidazolyl oder Thiotriazolyl.

[0045] In einem anderen Aspekt steht X für Fluor, Chlor oder Cyano.

[0046] Eine besondere Verbindungsklasse hat die Formel (1), worin:
 R^1 für C_{1-8} -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Phenyl oder Heteroaryl ausgewählte Substituenten substituiert ist, wobei Phenyl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, $-\text{OR}^4$ -, $-\text{SR}^{10}$, C_{1-6} -Alkyl und Trifluormethyl ausgewählte Substituenten substituiert sind;
 R^2 für C_{1-8} -Alkyl steht, das durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Hydroxy, Amino, C_{1-6} -Alkoxy,

C₁₋₆-Alkylamino, Di(C₁₋₆-alkyl)amino, N-(C₁₋₆-Alkyl)-N-(phenyl)amino, N-C₁₋₆-Alkylcarbamoyl, N,N-Di(C₁₋₆-alkyl)carbamoyl, N-(C₁₋₆-Alkyl)-N-(phenyl)carbamoyl, Carboxy, Phenoxycarbonyl, -NR⁸COR⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶ und -NR⁸SO₂R⁹ ausgewählte Substituenten substituiert ist; R³ für Wasserstoff steht; R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl oder Phenyl stehen und

X für Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Thio, -NR⁵R⁶, Thiocyno, -CONR⁵R⁶, Thio-C₁₋₆-alkyl (gegebenenfalls substituiert durch 1 oder 2 unter Halogen, -OR¹⁷, -NR¹⁵R¹⁶ und -CONR⁵R⁶ ausgewählte Substituenten), -NR⁸SO₂R¹⁰, C₁₋₈-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, OR₄-, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶ und -NR⁸SO₂R⁹ ausgewählte Substituenten);

oder Aryl, Heteroaryl, Thioheteroaryl oder Thio-C₁₋₆-Alkylheteroaryl, die alle gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, Nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₆-Alkyl oder Trifluormethyl ausgewählte Substituenten substituiert sein können, steht.

[0047] Eine bevorzugte Verbindungsklasse hat die Formel (1), worin:

R¹ für Benzyl steht, das gegebenenfalls durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter Fluor und Chlor ausgewählten Substituenten substituiert ist;

R² für C₁₋₄-Alkyl steht, das durch Hydroxy substituiert ist;

R³ für Wasserstoff steht;

X für Fluor, Chlor, Cyano oder Thioimidazolyl steht.

[0048] Zu den erfindungsgemäßen Verbindungen gehören:

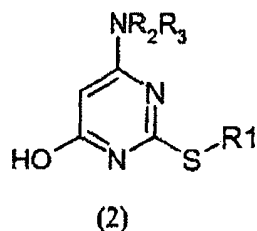
2-(Benzylthio)-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-4-pyrimidinol,
 2-(Benzylthio)-5-chlor-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-4-pyrimidinol,
 2-[(3-Chlorbenzyl)thio]-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-4-pyrimidinol,
 5-Chlor-2-[(3-chlorbenzyl)thio]-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-4-pyrimidinol,
 2-[(3-Chlorbenzyl)thio]-4-hydroxy-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-5-pyrimidinylthiocyanat,
 N-(2-[(3-Chlorbenzyl)thio]-4-hydroxy-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-5-pyrimidinyl)methansulfonamid,
 2-[(3-Chlorbenzyl)thio]-5-fluor-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-4-pyrimidinol,
 2-[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-4-hydroxy-6-[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-pyrimidin-5-carbonitril,
 5-Chlor-2-[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-4-pyrimidinol,
 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-5-iod-4-pyrimidinol,
 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-5-nitro-4-pyrimidinol,
 2-[(3-Chlorphenyl)methyl]thio]-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-5-(1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)-4-pyrimidinol,
 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-5-(1H-imidazol-2-ylthio)-4-pyrimidinol,
 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-5-[2-(dimethylamino)ethyl]thio]-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-4-pyrimidinol,
 1-[2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-hydroxy-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-5-pyrimidinyl-4(1H)-pyridinethion,
 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-5-(4-pyridinylthio)-4-pyrimidinol,
 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-5-(1H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-4-pyrimidinol,
 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-5-[(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-4-pyrimidinol,
 5-[(5-Amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-2-[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-4-pyrimidinol,
 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-5-[5-(4-pyridinyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]thio]-4-pyrimidinol,
 Ethyl[2-[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-4-hydroxy-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino-5-pyrimidinylthio]-AcOH,
 2-[[2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-hydroxy-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-pyrimidinylthio]-N-methylacetamid,
 2-[[2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-hydroxy-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-pyrimidinylthio]-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-acetamid,
 1-[[[2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-hydroxy-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-pyrimidinylthio]acetyl]piperazin,

2-[[2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-[(4-methyl-2-oxazolyl)thio]-4-pyrimidinol,
 2-[[2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-[(1,2,4-oxadiazol-3-ylmethyl)thio]-4-pyrimidinol,
 2-[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-4-[[1R)-1,2-dihydroxyethyl]amino]-6-hydroxypyrimidin-5-carboxamid,
 2-[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-6-[[1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyrimidin-4-ol,
 2-[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-6-[[1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-(1,3-oxazol-5-yl)pyrimidin-4-ol,
 2-[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-4-[[1R)-1,2-dihydroxyethyl]amino]-6-hydroxy-N,N-dimethylpyrimidin-5-carboxamid,
 2-[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-5-fluor-6-[[1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}pyrimidin-4-ol,
 2-[(3,4-Difluorbenzyl)thio]-5-fluor-6-[[1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}pyrimidin-4-ol,
 2-[(3-Fluorbenzyl)thio]-5-fluor-6-[[1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}pyrimidin-4-ol
 oder
 2-[(4-Fluorbenzyl)thio]-5-fluor-6-[[1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}pyrimidin-4-ol,
 und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder in vivo hydrolysierbare Ester davon.

[0049] Jede der oben erwähnten Verbindungen und die pharmazeutisch annehmbaren Salze, Solvate oder in vivo hydrolysierbaren Ester davon bilden einzeln einen bevorzugten Aspekt der Erfindung. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind ferner vier Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1) gemäß obiger Definition, bei denen man:

Verfahren 1

a) eine Verbindung der Formel (2):



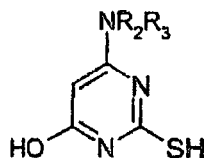
worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzen, mit geeigneten Elektrophilen umgesetzt und gegebenenfalls danach (i), (ii), (iii), (iv) oder (v) in beliebiger Reihenfolge:

- i) Schutzgruppen abspaltet;
- ii) die Verbindung der Formel (1) in eine weitere Verbindung der Formel (1) umwandelt;
- iii) ein Salz bildet;
- iv) ein Prodrug bildet;
- v) einen in vivo hydrolysierbaren Ester bildet.

[0050] Die Umsetzung von Verbindungen der Formel (2), worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzen, mit geeigneten Elektrophilen umfaßt die folgenden repräsentativen Beispiele: Fluorierung (SelectfluorTM in Methanol) oder Chlorierung, Bromierung oder Iodierung (N-Chlorsuccinimid, N-Bromsuccinimid, N-Iodsuccinimid, alle in Essigsäure) oder Chlorierung (Sulfonylchlorid) oder Bromierung (Brom in N,N-Dimethylformamid) oder Thiocyanierung (durch in-situ-Reaktion mit Brom und Kaliumthiocyanat) oder Nitrosierung (Natriumnitrit in Essigsäure) oder Nitrierung (Nitroniumtetrafluoroborat in Sulfolan) oder elektrophile Substitutionen mit Sulfonylhalogeniden (Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylthiole, Brom und Pyridin in N,N-Dimethylformamid). Weitere Verbindungen der Formel (1) sind dann durch Reduktion der Nitro- oder Nitrosoverbindungen zum Amin (Zink in Essigsäure) und nachfolgende Behandlung mit Sulfonylchloriden oder Säurechloriden zur Bildung von Verbindungen der Formel (1), worin X für Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylsulfonamido- bzw. Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylamido- steht, erhältlich. Weitere Umsetzungen der bromierten oder iodierten Verbindungen mit Aryl- oder Heteroarylboronsäuren ergeben Verbindungen der Formel (1), worin X für Aryl oder Heteroaryl steht. Weitere Umsetzungen des thiocyanierten Produkts mit Natriumborhydrid und dann Alkylhalogeniden ergibt Verbindungen der Formel (1), worin X für Thioalkylaryl oder- Thioalkylheteroaryl steht.

[0051] Verbindungen der Formel (2), worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzen, können aus Verbindungen der Formel (3), worin R^2 und R^3 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzen, durch Behandlung mit Alkylhalogeniden R^1A , worin R^1 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzt und A für ein Halogen steht, in Gegenwart einer geeigneten Base und eines geeigneten Lösungsmittels

hergestellt werden.



(3)

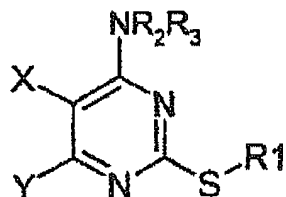
[0052] Beispiele für geeignete Basen sind die Alkalimetallhydroxide, wie Li, Na oder K, oder Metallcarbonate, wie Li, Na, K oder Cs, oder Metallacetate, wie Li, Na, K oder Cs, oder Metallalkoxide, wie Li, Na, K-tert.-butoxid. Geeignete Lösungsmittel sind u. a. N,N-Dimethylamide, 1-Methyl-2-pyrrolidinon, Ether, wie Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Glyme und Diglyme, und Alkohole, wie Methanol, Ethanol und tert.-Butanol. Vorzugsweise verwendet man Kaliumhydroxid in N,N-Dimethylformamid bei Umgebungstemperatur.

[0053] Verbindungen der Formel (3), worin R^2 und R^3 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzen, können durch Umsetzung von 6-Amino-2-mercapto-4-pyrimidinol mit Aminen HNR^2R^3 , worin R^2 und R^3 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzen, in Gegenwart von Essigsäure bei einer Temperatur 150–200°C hergestellt werden.

Verfahren 2

[0054] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (1) gemäß obiger Definition, wobei X für 1,3-Oxazol-5-yl steht, bei dem man:

b) eine Verbindung der Formel (4):



(4)

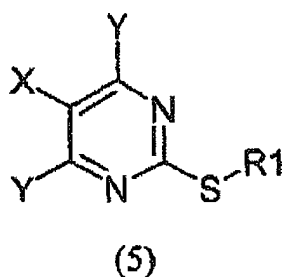
worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzen, X für -CHO steht und Y für geschütztes Hydroxy steht, in refluxierendem Methanol mit p-Toluolsulfonylmethylisocyanid und Kaliumhydroxid behandelt

und gegebenenfalls danach (i), (ii), (iii), (iv) oder (v) in beliebiger Reihenfolge:

- i) Schutzgruppen abspaltet;
- ii) die Verbindung der Formel (1) in eine weitere Verbindung der Formel (1) umwandelt;
- iii) ein Salz bildet;
- iv) ein Prodrug bildet;
- v) einen in vivo hydrolysierbaren Ester bildet.

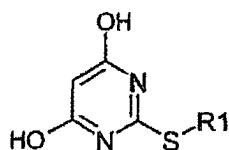
[0055] Verbindungen der Formel (4), worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzen, X für -CHO steht und Y für geschütztes Hydroxy steht, können aus Verbindungen der Formel (4), worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzen, X für -CHO steht und Y für Halogen steht, durch Behandlung mit Allylalkohol in Gegenwart von Natronlauge hergestellt werden.

[0056] Verbindungen der Formel (4), worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzen, X für -CHO steht und Y für Halogen steht, können aus Verbindungen der Formel (5), worin R^1 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzt, X für -CHO steht und Y für Halogen steht, durch Behandlung mit Aminen R^2R^3NH in Gegenwart einer geeigneten Base und eines geeigneten Lösungsmittels hergestellt werden.



[0057] Beispiele für geeignete Basen sind Trialkylamine, wie Triethylamin oder N,N-Diisopropylethylamin. Geeignete Lösungsmittel sind u. a. N, N-Dimethylamide, 1-Methyl-2-pyrrolidon und Ether, wie Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Glyme und Diglyme. Die Temperatur der Umsetzung kann zwischen 0°C und 100°C durchgeführt werden. Vorzugsweise verwendet man Triethylamin in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

[0058] Verbindungen der Formel (5), worin R¹ die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzt, X für -CHO steht und Y für Halogen steht;



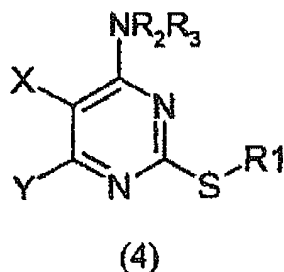
können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (6), worin R¹ die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzt, mit einem Halogenierungsmittel wie Phosphoroxidchlorid in Gegenwart von N,N-Dimethylformamid hergestellt werden.

[0059] Verbindungen der Formel (6), worin R¹ die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzt, können durch Umsetzung von 4,6-Dihydroxy-2-mercaptopyrimidin mit Alkylhalogeniden R₁A, worin R¹ die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzt und A für Halogen steht, in Gegenwart einer geeigneten Base und eines geeigneten Lösungsmittels hergestellt werden. Beispiele für geeignete Basen sind die Alkalimetallhydroxide, wie Li, Na oder K, oder Metallcarbonate, wie Li, Na, K oder Cs, oder Metallacetate, wie Li, Na, K oder Cs, oder Metallalkoxide, wie Li, Na, K-tert.-butoxid. Geeignete Lösungsmittel sind u. a. N,N-Dimethylamide, 1-Methyl-2-pyrrolidinon, Ether, wie Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Glyme und Diglyme und Alkohole wie Methanol, Ethanol und tert.-Butanol. Vorzugsweise verwendet man Kaliumhydroxid in N,N-Dimethylformamid bei Umgebungstemperatur.

Verfahren 3

[0060] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (1) gemäß obiger Definition, wobei X für CN steht, bei dem man:

b) eine Verbindung der Formel (4):



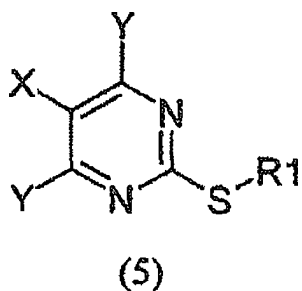
worin R¹, R² und R³ die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzen, X für CN steht und Y für Halogen steht, in refluxierendem wässrigem Toluol mit Kalium-tert.-butoxid behandelt und gegebenenfalls danach (i), (ii), (iii), (iv) oder (v) in beliebiger Reihenfolge:

i) Schutzgruppen abspaltet;

ii) die Verbindung der Formel (1) in eine weitere Verbindung der Formel (1) umwandelt, beispielsweise durch Behandlung einer Verbindung der Formel (1) gemäß obiger Definition, worin X für CN steht, mit Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumethoxid und dann Essigsäureanhydrid zur Bereitstellung einer Verbin-

- dung der Formel (1) gemäß obiger Definition, worin X für 5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl steht;
 iii) ein Salz bildet;
 iv) ein Prodrug bildet;
 v) einen in vivo hydrolysierbaren Ester bildet.

[0061] Verbindungen der Formel (4), worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzen, X für CN steht und Y für Halogen steht, können aus Verbindungen der Formel (5), worin R^1 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzt, X für CN steht und Y für Halogen steht, durch Behandlung mit Aminen R^2R^3NH in Gegenwart einer geeigneten Base und eines geeigneten Lösungsmittels hergestellt werden.



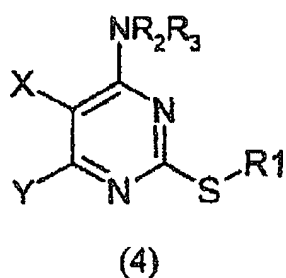
[0062] Beispiele für geeignete Basen sind Trialkylamine, wie Triethylamin oder N,N-Diisopropylethylamin. Geeignete Lösungsmittel sind u. a. N,N-Dimethylamide, 1-Methyl-2-pyrrolidon und Ether, wie Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Glyme und Diglyme. Die Temperatur der Umsetzung kann zwischen 0°C und 100°C durchgeführt werden. Vorzugsweise verwendet man Triethylamin in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur. Verbindungen der Formel (5), worin R^1 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzt, X für CN steht und Y für Halogen steht, können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (5), worin R^1 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzt, X für -CHO steht und Y für Halogen steht, mit Hydroxylamin zur Bildung eines Oxims und nachfolgende Dehydratisierung mit einem Dehydratisierungsmittel wie Thionylchlorid hergestellt werden.

[0063] Verbindungen der Formel (5), worin R^1 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzt, X für -CHO steht und Y für Halogen steht, können wie im Verfahren (2) beschrieben gebildet werden.

Verfahren 4

[0064] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (1) gemäß obiger Definition, wobei X für -CONR⁵R⁶ steht, bei dem man:

- c) eine Verbindung der Formel (4):



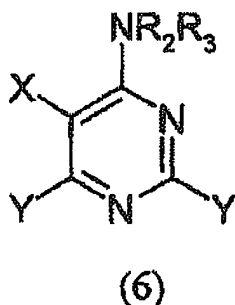
worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzen, X für -CONR⁵R⁶ steht und Y für Halogen steht, mit einer geeigneten Base behandelt und gegebenenfalls danach (i), (ii), (iii), (iv) oder (v) in beliebiger Reihenfolge:

- i) Schutzgruppen abspaltet;
 ii) die Verbindung der Formel (1) in eine weitere Verbindung der Formel (1) umwandelt;
 iii) ein Salz bildet;
 iv) ein Prodrug bildet;
 v) einen in vivo hydrolysierbaren Ester bildet;

Beispiele für geeignete Basen sind die Alkalimetallhydroxide, wie Li, Na oder K, oder Metallcarbonate, wie Li, Na, K oder Cs, oder Metallacetate, wie Li, Na, K oder Cs, oder Metallalkoxide, wie Li, Na, K-tert.-butoxid. Geeignete Lösungsmittel sind u. a. N,N-Dimethylamide, 1-Methyl-2-pyrrolidinon, Toluol, Ether, wie Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Glyme und Diglyme, und Alkohole wie Methanol, Ethanol und tert.-Butanol. Vorzugsweise ver-

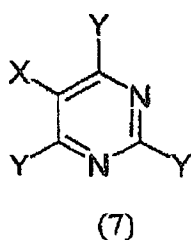
wendet man Kalium-tert.-butoxid in wäßrigem Toluol bei 110°C.

[0065] Verbindungen der Formel (4) gemäß obiger Definition, worin X für $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ steht und Y für Halogen steht, können durch Behandlung einer Verbindung der Formel (6):



worin R^2 und R^3 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzen, X für $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ steht und Y für Halogen steht mit einem Thiol R^1SH , worin R^1 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzt, in Gegenwart einer geeigneten Base hergestellt werden. Beispiele für geeignete Basen sind die Trialkylamine, wie Triethylamin oder N,N-Diisopropylethylamin, Alkalimetallhydroxide wie Li, Na oder K, oder Metallcarbonate, wie Li, Na, K oder Cs, oder Metallacetate, wie Li, Na, K, oder Cs, Metallalkoxide wie Li, Na, K-tert.-butoxid. Geeignete Lösungsmittel sind u. a. N,N-Dimethylamide, 1-Methyl-2-pyrrolidinon, Ether, wie Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Glyme und Diglyme und Alkohole, wie Methanol, Ethanol und tert.-Butanol. Vorzugsweise verwendet man Triethylamin in Methanol bei Umgebungstemperatur.

[0066] Verbindungen der Formel (6), worin R^2 und R^3 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzen, X für $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ steht und Y für Halogen steht, können aus Verbindungen der Formel (7):



worin X für $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ steht und Y für Halogen steht, durch Umsetzen mit Aminen HNR^2R^3 in Gegenwart einer geeigneten Base und eines geeigneten Lösungsmittels hergestellt werden.

[0067] Beispiele für geeignete Basen sind die Trialkylamine, wie Triethylamin oder N,N-Diisopropylethylamin, Alkalimetallhydroxide, wie Li, Na oder K, oder Metallcarbonate, wie Li, Na, K oder Cs, oder Metallacetate, wie Li, Na, K, oder Cs, oder Metallalkoxide, wie Li, Na, K-tert.-butoxid. Geeignete Lösungsmittel sind u. a. N,N-Dimethylamide, 1-Methyl-2-pyrrolidinon, Ether, wie Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Glyme und Diglyme, und Alkohole, wie Methanol, Ethanol und tert.-Butanol. Vorzugsweise verwendet man Triethylamin in N,N-Dimethylformamid bei -5°C .

[0068] Verbindungen der Formel (7), worin X für $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ steht und Y für Halogen steht, können aus Verbindungen der Formel (7), worin X für $-\text{COCl}$ steht und Y für Halogen steht, durch Umsetzung mit Aminen HNR^5R^6 in Gegenwart einer geeigneten Base und eines geeigneten Lösungsmittels hergestellt werden.

[0069] Beispiele für geeignete Basen sind die Trialkylamine, wie Triethylamin oder N,N-Diisopropylethylamin. Geeignete Lösungsmittel sind u. a. N,N-Dimethylamide, 1-Methyl-2-pyrrolidinon, Dichlormethan, Ether, wie Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Glyme und Diglyme. Vorzugsweise verwendet man Natriumhydrogencarbonat in Dichlormethan bei Umgebungstemperatur. Verbindungen der Formel (7) worin X für $-\text{COCl}$ steht und Y für Halogen steht, können aus Verbindungen der Formel (7), worin X für $-\text{CHO}$ steht und Y für Halogen steht, durch Behandlung mit Aza-bis-isobutyronitril und Sulfurylchlorid in Dichlorethan bei $50-80^\circ\text{C}$ hergestellt werden.

[0070] Verbindungen der Formel (7), worin X für $-\text{CHO}$ steht und Y für Halogen steht, können durch Umsetzung von 2,4,6-Trihydroxypyrimidin mit einem Halogenierungsmittel wie Phosphoroxidchlorid in Gegenwart von N,N-Dimethylformamid hergestellt werden.

[0071] Wie für den Fachmann leicht ersichtlich ist, müssen bei dem oben beschriebenen Verfahren die funk-

tionellen Gruppen von Zwischenprodukten und Ausgangsstoffen möglicherweise durch Schutzgruppen geschützt werden, wie oben beschrieben.

[0072] Verbindungen der Formeln (2), (3), (4), (5), (6) und (7) sind im Handel erhältlich, in der Literatur gut bekannt oder nach bekannten Methoden leicht zugänglich.

[0073] Eine Verbindung der Formel (1) kann aus einer anderen Verbindung der Formel (1) durch chemische Modifizierung hergestellt werden. Beispiele für chemische Modifizierungen sind standardmäßige Alkylierungs-, Arylierungs-, Heteroarylierungs-, Acylierungs-, Sulfonylierungs-, Phosphorylierungs-, Aromatenhalogenierungs- und Kupplungsreaktionen. Diese Reaktionen können zur Hinzufügung neuer Substituenten oder zur Modifizierung bestehender Substituenten verwendet werden. Alternativ dazu können bestehende Substituenten in Verbindungen der Formel 1 beispielsweise durch Oxidations-, Reduktions-, Eliminierungs-, Hydrolyse-, oder andere Spaltungsreaktionen, die andere Verbindungen der Formel (1) ergeben, modifiziert werden.

[0074] Wie oben erörtert, können die Verbindungen der obigen Formel (1) in ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder in einen in-vivo hydrolysierbaren Ester davon umgewandelt werden. Bei dem Salz handelt es sich vorzugsweise um ein basisches Additionssalz.

[0075] Die Verbindungen der Formel (1) sind insbesondere als die Chemokinrezeptor-Aktivität (speziell CXCR2-Aktivität) modulierende Verbindungen pharmazeutisch wirksam und können bei der Behandlung (therapeutisch oder prophylaktisch) von Leiden/Krankheiten des Menschen oder von Tieren verwendet werden, die durch exzessive oder unkontrollierte Produktion von Chemokinen verschlimmert oder verursacht werden. Beispiele für solche Leiden/Krankheiten sind:

- (1) (Atemwege) Obstruktive Atemwegserkrankungen einschließlich chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD); Asthma, wie z. B. Bronchialasthma, allergisches Asthma, Intrinsic-Asthma, Extrinsic-Asthma und stauballergisches Asthma, insbesondere chronisches oder inveteriertes Asthma (z. B. Spätasthma und Überreaktion der Atemwege); Bronchitis; akute, allergische, atrophische Rhinitis und chronische Rhinitis einschließlich Rhinitis caseosa, hypertrophischer Rhinitis, Rhinitis purulenta, Rhinitis sicca und Rhinitis medicamentosa; membranöse Rhinitis einschließlich kruppöser, fibrinöser und pseudomembranöser Rhinitis und scrofulöser Rhinitis; saisonaler Rhinitis einschließlich Rhinitis nervosa (Heuschnupfen) und vasomotorischer Rhinitis; Sarkoidose, Drescherkrankheit und verwandte Krankheiten, Lungenfibrose und idiopathische interstitielle Pneumonie;
- (2) (Knochen und Gelenke) rheumatoide Arthritis, seronegative Spondyloarthropathien (einschließlich Spondylitis ankylosans, Arthritis psoriatica und Reiter-Krankheit), Behcet-Krankheit, Sjögren-Syndrom und systemische Sklerose;
- (3) (Haut) Psoriasis, atopische Dermatitis, Kontaktdermatitis und andere Arten von Ekzemen, seborrhoische Dermatitis, Lichen planus, Pemphigus, bullöser Pemphigus, Epidermolysis bullosa, Urticaria, Angioödem, Gefäßentzündungen, Erytheme, cutane Eosinophilien, Uveitis, Alopecia areata und Frühjahrsconjunktivitis;
- (4) (Magen-Darm-Trakt) Zöliakie, Proctitis, eosinophile Gastroenteritis, Mastozytose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, unbestimmte Colitis, mikroskopische Colitis, entzündliche Darmerkrankung, Reizkolon, nicht entzündliche Diarrhöe, Endometriose, nahrungsbedingte Allergien mit Wirkung auf darmferne Stellen, z. B. Migräne, Rhinitis und Ekzem;
- (5) (Zentrales und peripheres Nervensystem) neurodegenerative Krankheiten und Demenz-Erkrankungen, z. B. Alzheimer-Krankheit, amyotrophische Lateralsklerose und andere Erkrankungen der motorischen Nervenzellen, Creutzfeldt-Jacob-Krankheit und andere Prionenkrankheiten, HIV-Encephalopathie (AIDS-Demenz-Komplex), Chorea Huntington, frontotemporale Demenz, Lewy-Körperchen-Demenz und vaskuläre Demenz; Polyneuropathien, z. B. Guillain-Barré-Syndrom, chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, multifokale Motoneuropathie, Plexopathien; ZNS-Demyelinisierung, z. B. Multiple Sklerose, akute disseminierte/hämorrhagische Encephalomyelitis und subakute sklerotisierende Panencephalitis; neuromuskuläre Erkrankungen, z. B. Myasthenia gravis und Lambert-Eaton-Syndrom; Rückenmarkserkrankungen, z. B. tropische spastische Paraparese und Stiff-Man-Syndrom; paraneoplastische Syndrome, z. B. Kleinhirndegeneration und Encephalomyelitis; ZNS-Trauma; Migräne und Schlaganfall;
- (6) (andere Gewebe und systemische Krankheiten) Atherosklerose, AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome), Lupus erythematodes, systemischer Lupus erythematodes, Hashimoto-Thyroiditis, Typ-I-Diabetes, nephrotisches Syndrom, Eosinophilie fasciitis, Hyper-IgE-Syndrom, lepromatöse Lepra und idiopathische thrombozytopenische Purpura, postoperative Adhäsionen und Sepsis;
- (7) (Allograft-Abstoßung) akut und chronisch, beispielsweise nach Transplantation von Niere, Herz, Leber, Lunge, Knochenmark, Haut und Hornhaut; und chronische Graft-Versus-Host-Reaktion;
- (8) Krebs, insbesondere nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC), maligne Melanome, Prostatakrebs

und Plattenepithelsarkom, und Tumormetastase, Nichtmelanom-Hautkrebs und Chemoprävention Metastasen;

(9) Krankheiten, bei denen die Angiogenese mit erhöhten CXCR2-Chemokin-Spiegeln assoziiert ist (z. B. NSCLC, diabetische Retinopathie);

(10) Zystische Fibrose;

(11) Verbrennungswunden und chronische Hautgeschwüre;

(12) Krankheiten des Fortpflanzungssystems (z. B. Ovulations-, Menstruations- und Implantationsstörungen, vorzeitige Wehen, Endometriose);

(13) Reperfusionverletzungen in Herz, Gehirn, peripheren Gliedmaßen und anderen Organen, Inhibierung von Atherosklerose.

[0076] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demgemäß eine Verbindung der Formel (1), oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon gemäß obiger Definition zur Verwendung bei der Therapie.

[0077] Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Krankheiten verwendet, bei denen der Chemokinrezeptor zu der CXC-Chemokinrezeptor-Unterfamilie gehört; besonders bevorzugt wird auf den CXCR2-Rezeptor abgezielt.

[0078] Besondere Leiden, die sich mit den erfindungsgemäßen Verbindungen behandeln lassen, sind Krebs, Krankheiten, bei denen die Angiogenese mit erhöhten Konzentrationen an CXCR2-Chemokinen assoziiert ist, und entzündliche Krankheiten wie Asthma, allergische Rhinitis, COPD, rheumatoide Arthritis, Psoriasis, entzündliche Darmerkrankungen, Osteoarthritis oder Osteoporose.

[0079] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung können bestimmte Verbindungen der Formel (1) zur Verwendung als Antagonisten des CX3CR1-Rezeptors geeignet sein. Es wird erwartet, daß derartige Verbindungen sich insbesondere zur Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen im zentralen und peripheren Nervensystem und anderen Leiden, die durch eine Aktivierung von Mikroglia und/oder eine Leukozyteninfiltration gekennzeichnet sind (z. B. Schlaganfall/Ischämie und Schädeltrauma), eignen.

[0080] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist in einem weiteren Aspekt eine Verbindung der Formel (1) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon gemäß obiger Definition zur Verwendung als Arzneimittel.

[0081] Gegenstand der Erfindung ist in noch einem weiteren Aspekt eine Verbindung der Formel (1) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder ein pharmazeutisch annehmbarer in vivo hydrolysierbarer Ester davon gemäß obiger Definition zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten oder Leiden des Menschen, bei denen die Modulierung der Chemokinrezeptoraktivität von Vorteil ist.

[0082] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist in noch einem weiteren Aspekt eine Verbindung der Formel (1) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder ein pharmazeutisch annehmbarer in vivo hydrolysierbarer Ester davon gemäß obiger Definition zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Asthma, allergischer Rhinitis, Krebs, COPD, rheumatoider Arthritis, Psoriasis, entzündlichen Darmerkrankungen, Osteoarthritis oder Osteoporose.

[0083] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist in einem weiteren Aspekt die Verwendung einer Verbindung der Formel (1) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats oder eines pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Esters davon gemäß obiger Definition bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Therapie.

[0084] Gegenstand der Erfindung ist in noch einem weiteren Aspekt die Verwendung einer Verbindung der Formel (1) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats oder eines pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Esters davon gemäß obiger Definition bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten oder Leiden des Menschen, bei denen die Modulierung der Chemokinrezeptoraktivität von Vorteil ist.

[0085] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist in noch einem weiteren Aspekt die Verwendung einer Verbindung der Formel (1) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats oder pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Esters davon gemäß obiger Definition bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma, allergischer Rhinitis, Krebs, COPD, rheumatoider Arthritis, Psoriasis,

entzündlichen Darmerkrankungen, Osteoarthritis oder Osteoporose.

[0086] Im Rahmen der vorliegenden Beschreibung schließt der Begriff „Therapie“ auch „Prophylaxe“ ein, sofern nicht anders vermerkt. Der Begriff „therapeutisch“ ist entsprechend aufzufassen.

[0087] Ein Verfahren zur Behandlung einer chemokinvermittelten Krankheit, bei der das Chemokin an einen Chemokinrezeptor (insbesondere den CXCR2-Rezeptor) bindet, bei dem man einem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes oder Solvats oder pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Esters gemäß obiger Definition verabreicht.

[0088] Die Verbindungen der Formel (1) können bei einem Verfahren zur Behandlung einer entzündlichen Erkrankung, insbesondere Asthma, allergischer Rhinitis, COPD, rheumatoider Arthritis, Psoriasis, entzündlichen Darmerkrankungen, Osteoarthritis oder Osteoporose bei einem Patienten, der an dieser Krankheit leidet oder bei dem das Risiko dieser Erkrankung besteht, verwendet werden, bei dem man dem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (1) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats oder eines pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Esters davon gemäß obiger Definition verabreicht.

[0089] Für die obigen therapeutischen Anwendungen variiert die verabreichte Dosierung natürlich mit der eingesetzten Verbindung, der Verabreichungsart, der gewünschten Behandlung und der indizierten Störung.

[0090] Die Verbindungen der Formel (1) und pharmazeutisch annehmbaren Salze, Solvate oder in vivo hydrolysierbaren Ester davon können für sich alleine verwendet werden, werden aber im allgemeinen in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht, in der die Verbindung der Formel (1) bzw. das Salz bzw. das Solvat bzw. der Ester (Wirkstoff) zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vorliegt. Je nach der Verabreichungsart enthält die pharmazeutische Zusammensetzung vorzugsweise 0,05 bis 99 Gew.-% (Gewichtsprozent), besonders bevorzugt 0,05 bis 80 Gew.-%, noch weiter bevorzugt 0,10 bis 70 Gew.-% und noch weiter bevorzugt 0,10 bis 50 Gew.-% Wirkstoff, wobei sich alle Gewichtsprozentangaben auf die gesamte Zusammensetzung beziehen.

[0091] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (1) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder einen pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Ester davon gemäß obiger Definition zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger.

[0092] Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung, bei dem man eine Verbindung der Formel (1) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder einen pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Ester davon gemäß obiger Definition mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vermischt.

[0093] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können topisch (z. B. in die Lunge und/oder die Atemwege oder auf die Haut) in Form von Lösungen, Suspensionen, Heptafluoralkan-Aerosolen und Trockenpulverformulierungen, oder systemisch, z. B. durch orale Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln, Sirupen, Pulvern oder Granulaten, oder durch parenterale Verabreichung in Form von Lösungen oder Suspensionen oder durch subkutane Verabreichung oder durch rektale Verabreichung in Form von Suppositorien oder transdermal verabreicht werden. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Verbindungen oral verabreicht.

[0094] Neben ihrer Anwendung in der therapeutischen Medizin eignen sich die Verbindungen der Formel (1) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, Solvate oder in vivo hydrolysierbaren Ester auch als pharmakologische Werkzeuge für die Entwicklung und Standardisierung von in-vitro- und in-vivo-Testsystemen zur Evaluierung des Effekts der Chemokinmodulationswirkung in Labortieren wie Katzen, Hunden, Kaninchen, Affen, Ratten und Mäusen als Teil der Suche nach neuen Therapeutika.

[0095] Die Erfindung betrifft ferner Kombinationstherapien, bei denen eine Verbindung der Formel (1) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder pharmazeutisch annehmbarer in vivo hydrolysierbarer Ester oder eine pharmazeutische Zusammensetzung oder Formulierung, die eine Verbindung der Formel (1) enthält, gleichzeitig oder nacheinander mit Therapie und/oder einem Mittel zur Behandlung von Asthma, allergischer Rhinitis, Krebs, COPD, rheumatoider Arthritis, Psoriasis, entzündlicher Darmerkrankung, Reizko-

Ion, Osteoarthritis oder Osteoporose verabreicht wird.

[0096] Insbesondere kann man für die Behandlung der entzündlichen Erkrankungen rheumatoide Arthritis, Psoriasis, entzündliche Darmerkrankung, Reizcolon, COPD, Asthma und allergische Rhinitis die erfindungsgemäßen Verbindungen mit Mitteln wie TNF- α -Inhibitoren wie monoklonalen anti-TNF-Antikörpern (wie Remicade, CDP-870 und D₂E₇) und TNF-Rezeptor-Immunglobulinmolekülen (wie Enbrel®), nicht selektiven COX-1/COX-2-Inhibitoren (wie Piroxicam, Diclofenac, Propionsäuren wie Naproxen, Flubiprofen, Fenoprofen, Ketoprofen und Ibuprofen, Fenamaten wie Mefenamidsäure, Indomethacin, Sulindac, Apazon, Pyrazolonen wie Phenylbutazon, Salicylaten wie Aspirin), COX-2-Inhibitoren (wie Meloxicam, Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib und Etoricoxib), niedrig dosiertem Methotrexat, Lefunomid; Ciclesonid; Hydroxychloroquin, d-Penicillamin, Auranofin oder parenteralem oder oralem Gold kombiniert werden. Für entzündliche Darmerkrankung und Reizcolon sind weitere zweckmäßige Mittel u. a. Sulphasalazin und 5-ASAs, topische und systemische Steroide, Immunmodulatoren und Immunsuppressiva, Antibiotika, Probiotika und Antiintegrine.

[0097] Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren die Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einem Leukotrien-Biosynthese-Inhibitor, 5-Lipoxygenase-Inhibitor (5-LO-Inhibitor) oder FLAP-Antagonisten (FLAP = 5-Lipoxygenase Activating Protein) wie Zileuton; ABT-761; Fenleuton; Tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-subst.)-Thiophen-2-alkylsulphonamiden; 2,6-Di-tert.-butylphenolhydrazonen; Methoxytetrahydropyranen, wie Zeneca ZD-2138; der Verbindung SB-210661; pyridinylsubstituierten 2-Cyanonaphthalinverbindungen wie L-739,010; 2-Cyanochinolinverbindungen wie L-746,530; Indol- und Chinolinverbindungen, wie MK-591, MK-886 und BAY x 1005.

[0098] Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren die Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einem Rezeptorantagonisten für Leukotriene LTB₄, LTC₄, LTD₄ und LTE₄ aus der Gruppe bestehend aus den Phenothiazin-3-onen wie L-651,392; Amidinoverbindungen wie CGS-25019c; Benzoxalaminen wie Ontazolast; Benzolcarboximidamiden wie BIIL 284/260; und Verbindungen wie Zafirlukast, Ablukast, Montelukast, Pranlukast, Verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, Iralukast (CGP 45715A) und BAY x 7195.

[0099] Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren die Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einem PDE4-Inhibitor einschließlich Inhibitoren der Isoform PDE4D.

[0100] Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren die Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einem antihistaminergen H₁-Rezeptorantagonisten, wie Cetirizin, Loratadin, Desloratadin, Fexofenadin, Astemizol, Azelastin und Chlorpheniramin.

[0101] Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren die Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einem gastroprotektiven H₂-Rezeptorantagonisten.

[0102] Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren die Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einem α_1 - und α_2 -adrenozeptoragonistischen vasokonstriktorisches Sympathomimetikum, wie Propylhexedrin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pseudoephedrin, Naphazolinhydrochlorid, Oxymetazolinhydrochlorid, Tetrahydrozolinhydrochlorid, Xylometazolinhydrochlorid und Ethylnorepinephrinhydrochlorid.

[0103] Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren die Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung mit Anticholinergika, wie Ipratropiumbromid; Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid; Pirenzepin und Telezepin.

[0104] Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren die Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einem β_1 - bis β_4 -Adrenozeptoragonisten, wie Metaproterenol, Isoproterenol, Isoprenalin, Albuterol, Salbutamol, Formoterol, Salmeterol, Terbutalin, Orciprenalin, Bitolterolmesylat und Pirbuterol; oder Methylxanthaninen einschließlich Theophyllin und Aminophyllin; Natriumcromoglycat oder einem Muskarinrezeptor-(M1-, M2- und M3-)antagonisten.

[0105] Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren die Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einem IGF-1-Mimetikum (IGF1 = Insulin-Like Growth Factor Type I).

[0106] Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren die Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einem inhalierten Glucokortikoid mit verringerten systemischen Nebenwirkungen, wie Prednison, Prednisolon, Flunisolid, Triamcinolonacetonid, Beclomethasondipropionat, Budenosid, Fluticasonpropionat und Mometasonfuroat.

[0107] Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren die Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einem Inhibitor von Matrixmetalloproteasen (MMPs), d. h. die Stromelysine, die Collagenasen und die Gelatinasen sowie Aggrecanase; insbesondere Collagenase-1 (MMP-1), Collagenase-2 (MMP-8), Collagenase-3 (MMP-13), Stromelysin-1 (MMP-3), Stromelysin-2 (MMP-10), und Stromelysin-3 (MMP-11) und MMP-12.

[0108] Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren die Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung mit anderen Modulatoren der Chemokinrezeptorfunktion, wie CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 und CCR11 (für die C-C-Familie); CXCR1, CXCR3, CXCR4 und CXCR5 (für die C-X-C-Familie) und CX₃CR1 für die C-X₃-C-Familie.

[0109] Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren die Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung mit Virustatika wie Viracept, AZT, Aciclovir, und Famciclovir, und Antiseptika wie Valant.

[0110] Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren die Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung mit Herz-Kreislauf-Mitteln wie Calciumkanalblockern, Lipidsenkern, wie Statinen, Fibraten, Beta-Blockern, Ace-Inhibitoren, Angiotensin-2-Rezeptorantagonisten und Thrombocytenaggregationsinhibitoren.

[0111] Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren die Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung mit ZNS-Mitteln, wie Antidepressiva (wie Sertralin), Anti-Parkinson-Arzneistoffen (wie Deprenyl, L-dopa, Requip, Mirapex, MAOB-Inhibitoren, wie Selegin und Rasagilin, comp-Inhibitoren wie Tasmar, A-2-Inhibitoren, Dopamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, NMDA-Antagonisten, Nikotinagonisten, Dopaminagonisten und Inhibitoren von neuronaler Stickstoffmonoxidsynthase) und Anti-Alzheimer-Arzneistoffen, wie Donepezil, Tacrine, COX-2-Inhibitoren, Propentofyllin oder Metryfonat.

[0112] Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren die Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung mit (i) Tryptaseinhibitoren; (ii) Antagonisten des Plättchenaktivierenden Faktors (PAF); (iii) ICE-Inhibitoren (ICE = Interleukin Converting Enzyme); (iv) IMPDH-Inhibitoren; (v) Adhäsionsmolekülinhibitoren einschließlich VLA-4-Antagonisten; (vi) Cathepsinen; (vii) MAP-Kinaseinhibitoren; (viii) Glucose-6-Phosphatdehydrogenaseinhibitoren; (ix) Kinin-B₁- und Kinin-B₂-rezeptorantagonisten; (x) Antigichtmitteln, z. B. Colchizin; (xi) Xanthinoxidaseinhibitoren, z. B. Allupurinol; (xii) Uricosurika, z. B. Probenecid, Sulfinpyrazon, und Benzbromaron; (xiii) Wachstumshormon-Sekretagoga; (xvi) Transforming Growth Faktor (TGFβ); (xv) PDGF (platelet-derived growth factor); (xvi) Fibroblasten-Wachstumsfaktor, z. B. basischem Fibroblast-Wachstumsfaktor (bFGF); (xvii) GMCSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor); (xviii) Capsaicin-Creme; (xix) Tachykinin-NK₁ und Tachykinin-NK₃-Rezeptorantagonisten aus der Gruppe bestehend aus NKP-608C; SB-233412 (Talnetant) und D-4418; (xx) Elastaseinhibitoren aus der Gruppe bestehend aus UT-77 und ZD-0892; (xxi) TACE (TNFδ converting enzyme inhibitors); (xxii) einem Inhibitor der induzierbaren Stickstoffmonoxidsynthase (iNOS) oder (xxiii) einem auf TH2-Zellen exprimierten zum chemoattraktiven Rezeptor homologen Molekül (CRTH2-Antagonisten).

[0113] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit Osteoporosemitteln, wie Raloxifen, Droloxifen, Lasofoxifen oder Fosomax und Immunsuppressiva, wie FK-506, Rapamycin, Cyclosporin, Azathioprin und Methotrexat verwendet werden.

[0114] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit existierenden Therapeutika zur Behandlung von Osteoarthritis verwendet werden. Geeignete in Kombination zu verwendende Mittel sind u. a. standardmäßige nichtsteroidale Antiphlogistika (im folgenden NSAIDs), wie Piroxicam, Diclofenac, Propionsäuren wie Naproxen, Flubiprofen, Fenoprofen, Ketoprofen und Ibuprofen, Fenamate wie Mefenamidsäure, Indomethacin, Sulindac, Apazon, Pyrazolone, wie Phenylbutazon, Salicylate, wie Aspirin), COX-2-Inhibitoren, wie Celecoxib, Valdecoxib, Rofecoxib, und Etoricoxib, Analgetika und intraartikuläre Therapien, wie Corticosteroide und Hyaluronsäuren, wie Hyalgan und Synvisc und P2X7-Rezeptorantagonisten.

[0115] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit existierenden Therapeutika zur Behandlung von Krebs verwendet werden. Geeignete in Kombination zu verwendende Mittel sind u. a.:

(i) Antiproliferative/antineoplastische Arzneistoffe und Kombinationen davon, wie sie in der medizinischen Onkologie zum Einsatz kommen, wie Alkylierungsmittel (beispielsweise Cis-Platin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Stickstoff-Lost, Melfalan, Chlorambucil, Busulphan und Nitrosoharnstoffe); Antimetabolite (beispielsweise Antifolate wie Fluorpyrimidine wie 5-Fluoruracil und Tegafur, Raltitrexed, Methotrexat, Cytosinarabinosid, Hydroxyharnstoff, Gemcitabin und Paclitaxel (Taxol®)); Antitumor-Antibiotika (beispielsweise Anthracycline wie Adriamycin, Bleomycin, Doxorubicin, Daunomycin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin-C, Dactinomycin und Mithramycin); Antimitotika (beispielsweise Vinca-Alkaloide wie Vincristin, Vinblastin, Vin-

desin und Vinorelbin und Taxoide wie Taxol und Taxoter); und Topoisomerase-Inhibitoren (beispielsweise Etoposid wie Etoposid und Teniposid, Amsacrin, Topotecan und Camptothecin);

(ii) Cytostatika wie Antioestrogene (beispielsweise Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen, Droloxifen und Iodoxyfen), Oestrogenrezeptor-Downregulatoren (beispielsweise Fulvestrant), Antiandrogene (beispielsweise Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid und Cyproteronacetat), LHRH-Antagonisten oder LHRH-Agonisten (beispielsweise Goserelin, Leuprorelin und Buserelin), Progestogene (beispielsweise Megestrolacetat), Aromatase-Inhibitoren (beispielsweise Anastrozol, Letrozol, Vorazol und Exemstan) und Inhibitoren von 5 α -Reduktase wie Finasterid;

(iii) Mittel, die die Krebszelleninvasion inhibieren (beispielsweise Metallproteinase-Inhibitoren wie Marimastat und Inhibitoren der Urokinase-Plasminogenaktivatorrezeptorfunktion);

(iv) Inhibitoren der Wachstumsfaktorfunktion; Beispiele für derartige Inhibitoren sind Wachstumsfaktorantikörper, Wachstumsfaktorrezeptorantikörper (beispielsweise der Anti-erbB2-Antikörper Trastuzumab [HerceptinTM] und der Anti-erbB1-Antikörper Cetuximab [C225]), Farnesyltransferaseinhibitoren, Tyrosinkinaseinhibitoren und Serin/Threoninkinaseinhibitoren, beispielsweise Inhibitoren der EGF-Familie (EGF = Epidermal Growth Factor (beispielsweise Tyrosinkinaseinhibitoren der EGFR-Familie wie N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)chinazolin-4-amin (Gefitinib, AZD1839), N-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)chinazolin-4-amin (Erlotinib, OSI-774) und 6-Acrylamido-N-(3-chlor-4-fluorphenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)chinazolin-4-amin (CI1033)), beispielsweise Inhibitoren der Plättchenwachstumsfaktorfamilie und beispielsweise Inhibitoren der Hepatocytenwachstumsfaktorfamilie;

(v) Antiangiogene Mittel, wie diejenigen, die die Wirkungen von VEGF inhibieren (beispielsweise der Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab [AvastinTM], Verbindungen wie diejenigen gemäß den internationalen Patentanmeldungen WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 und WO 98/13354) und Verbindungen, die nach anderen Mechanismen arbeiten (beispielsweise Linomid, Inhibitoren der Integrin- α v β 3-Funktion und Angiostatin);

(vi) Gefäßschädigende Mittel wie Combretastatin A4 und Verbindungen gemäß den internationalen Patentanmeldungen WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/044344 und WO 02/08213;

(vii) Antisense-Therapien, beispielsweise diejenigen, die auf die oben aufgeführten Ziele gerichtet sind, wie ISIS 2503, ein Anti-Ras-Antisense;

(viii) Gentherapieansätze, einschließlich beispielsweise der Ansätze zum Ersatz aberranter Gene wie aberrantem p53 oder aberrantem BRCA1 oder BRCA2, GDEPT-Ansätze (GDEPT = gene-directed enzyme pro-drug therapy), wie diejenigen unter Verwendung von Cytosindeaminase, Thymidinkinase oder eines bakteriellen Nitroreduktaseenzyms, und Ansätze zur Erhöhung der Patiententoleranz gegenüber Chemotherapie oder Strahlentherapie, wie Multiarzneistoffresistenz-Gentherapie; und

(ix) Immuntherapieansätze, einschließlich beispielsweise der Ex-vivo- und In-vivo-Ansätze zur Erhöhung der Immunogenität von Patiententumorzellen, wie Transfektion mit Cytokinen wie Interleukin 2, Interleukin 4 oder Granulozyten-Macrophagen-Kolonie stimulierendem Faktor, Ansätze zur Verringerung der T-Zellenanergie, Ansätze unter Verwendung von transfizierten Immunzellen wie cytokintransfizierten dendritischen Zellen, Ansätze unter Verwendung von cytokintransfizierten Tumorzelllinien und Ansätze unter Verwendung von antiidiotypischen Antikörpern.

Pharmakologische Daten

Ligandenbindungsassay

[0116] [¹²⁵I]IL-8 (human, rekombinant) wurde von Amersham, UK, mit einer spezifischen Aktivität von 2000 Ci/mmol bezogen. Alle anderen Chemikalien waren von p. A.-Qualität. Hohe hrCXCR2-Niveaus wurden in HEK-293-Zellen (ECACC-Nr. 85120602, HEK = Human Embryo Kidney) (Lee et al. (1992), J. Biol. Chem. 267, S. 16283–16291) exprimiert. hrCXCR2-cDNA wurde amplifiziert und aus humaner Neutrophilen-mRNA kloniert. Die DNA wurde in PCRScrip (Stratagene) inkloniert, und die Klone wurden unter Verwendung von DNA identifiziert. Die codierende Sequenz wurde in den eukaryontischen Expressionsvektor RcCMV (Invitrogen) subkloniert.

[0117] Plasmid-DNA wurde unter Verwendung von Quiagen Megaprep 2500 hergestellt und mit Lipofectamin-Reagens (Gibco BRL) in HEK-293-Zellen transfiziert. Zellen des am stärksten exprimierenden Klons wurden in phosphatgepufferter Kochsalzlösung mit 0,2% (w/v) Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) geerntet und zentrifugiert (200 g, 5 Min.). Das Zellpellet wurde in eiskaltem Homogenisierungspuffer [10 mM HEPES (pH 7,4), 1 mM Dithiothreitol, 1 mM EDTA und einem Cocktail von Proteaseinhibitoren (1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid, 2 µg/ml Sojabohnentrypsininhibitor, 3 mM Benzamidin, 0,5 µg/ml Leupeptin und 100 µg/ml Bacitracin)] resuspendiert, wonach die Zellen 10 Minuten quellen gelassen wurden. Die Zellen wurden mit einem

Handhomogenisator mit Glasmörser und PTFE-Pistill aufgeschlossen, wonach die Zellmembranen durch Zentrifugation (45 Minuten, 100000 g, 4°C) geerntet wurden. Die Membranpräparation wurde bei -70°C im Homogenisierungspuffer mit Tyrode-Salzlösung (137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,4 mM NaH₂PO₄), 0,1% (w/v) Gelatine und 10% (v/v) Glycerin aufbewahrt.

[0118] Alle Assays wurden auf MultiScreen-0,45-µm-Filtrationsplatten mit 96 Vertiefungen (Millipore, UK) durchgeführt. Jeder Assay enthielt ~50 µM [¹²⁵I]IL-8 und Membranen (entsprechend ~200000 Zellen) in Assaypuffer [Tyrode-Salzlösung mit 10 mM HEPES (pH 7,4), 1,8 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 0,125 mg/ml Bacitracin und 0,1% (w/v) Gelatine]. Außerdem wurde eine Verbindung der Formel (I) gemäß den Beispielen in DMSO vorgelöst und in einer solchen Menge zugegeben, daß sich eine Endkonzentration von 1% (v/v) DMSO ergab. Der Assay wurde mit der Zugabe von Membranen gestartet, und nach 1,5 Stunden bei Raumtemperatur wurden die Membranen durch Filtration unter Verwendung einer Millipore-MultiScreen-Vacuummehrfachfiltrationsvorrichtung geerntet und zweimal mit Assaypuffer (ohne Bacitracin) gewaschen. Nach Entfernung der Trägerplatte von der MultiScreen-Plattenanordnung wurden die Filter bei Raumtemperatur getrocknet, ausgestant und dann auf einem Cobra-γ-Zähler gezählt.

[0119] Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel (I) gemäß den Beispielen 1–34 pIC₅₀-Werte von mehr als (>) 5,5 aufwiesen. Beispielweise wurde gefunden, daß die Beispiele 3, 26 und 33 pIC₅₀-Werte von 6,10, 7,00 bzw. 7,50 aufwiesen.

Assay der intrazellulären Calciummobilisierung

[0120] Humane Neutrophile wurden aus EDTA-behandeltem peripherem Blut wie vorbeschrieben (Balg et al. (1997) Methods in Enzymology, 287, S. 70–72) in Aufbewahrungspuffer [Tyrode-Salzlösung (137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,4 mM NaH₂PO₄) mit 5,7 mM Glucose und 10 mM HEPES (pH 7,4)] hergestellt.

[0121] Das Chemokin GROδ (human, rekombinant) wurde von R&D Systems (Abingdon, UK) erworben. Alle anderen Chemikalien waren von p. A.-Qualität. Änderungen der Konzentrationen an intrazellulärem freiem Calcium wurden fluorometrisch gemessen, indem Neutrophile wie vorbeschrieben (Merritt et al. (1990), Biochem. J. 269, S. 513–519) mit dem calciumempfindlichen Fluoreszenzfarbstoff fluo-3 beladen wurden. Die Zellen wurden im Beladungspuffer (Aufbewahrungspuffer mit 0,1% (w/v) Gelatine) mit 5 µM fluo-3-AM-Ester 1 Stunde bei 37°C beladen, mit Beladungspuffer gewaschen und dann in Tyrode-Salzlösung mit 5,7 mM Glucose, 0,1% (w/v) Rinderserumalbumin (BSA), 1,8 mM CaCl₂ und 1 mM MgCl₂ resuspendiert. Dann wurden die Zellen in Mikroplatten mit 96 Vertiefungen mit schwarzen Wänden und durchsichtigem Boden (Costar, Boston, USA) pipettiert und zentrifugiert (200 g, 5 Minuten, Raumtemperatur).

[0122] Eine Verbindung der Formel (I) gemäß den Beispielen wurde in DMSO vorgelöst und in einer solchen Menge zugegeben, daß sich eine Endkonzentration von 0,1% (v/v) DMSO ergab. Die Assays wurden mit Zugabe einer A₅₀-Konzentration an GROδ gestartet, und nach dem vorübergehenden Anstieg der fluo-3-Fluoreszenz (δ_{Ex} = 490 nm und δ_{Em} = 520 nm) mit einem FLIPR-Gerät (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, USA) verfolgt.

[0123] Bei der Prüfung der Verbindungen der Formel (I) gemäß den Beispielen wurde gefunden, daß es sich um Antagonisten des CXCR2-Rezeptors in humanen Neutrophilen handelte.

[0124] Die Erfindung wird nun anhand der folgenden nicht einschränkenden Beispiele erläutert, in denen, sofern nicht anders vermerkt:

- (i) kernmagnetische Resonanzspektren (NMR)-Spektren, sofern angegeben, auf einem Spektrometer des Typs Varian Unity Inova 300 oder 400 MHz aufgenommen wurden. ¹H-NMR-Daten sind in Form von Delta-Werten für diagnostische Hauptprotonen in Teilen pro Million (ppm) relativ zu Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard angegeben;
- (ii) Massenspektren (MS) auf einem Spektrometer des Typs Finnigan Mat SSQ7000 oder Micromass Plattform aufgenommen wurden;
- (iii) die Titel- und Untertitelverbindungen der Beispiele und Methoden unter Verwendung des Programms ACD/Name (Version 4.55) von Advanced Chemical Development Inc., Kanada, genannt wurden;
- (iv) Normalphasen-Säulenchromatographie und Normalphasen-HPLC unter Verwendung einer Siliziumdioxidsäule durchgeführt wurden. Die Reinigung mittels Umkehrphasen-Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) wurde unter Verwendung eines Geräts vom Typ Waters Micromass LCZ mit Pumpensteuergerät Waters 600, Detektor Waters 2487 und Fraktionssammler Gilson FC024 oder eines Geräts vom Typ Water Delta Prep 4000 oder eines Gilson Auto Purification Systems unter Verwendung einer Symmetry-,

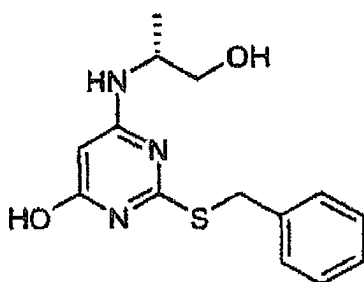
NovaPak- oder Ex-Terra-Umkehrphasensiliziumdioxidsäule durchgeführt.
(v) die folgenden Abkürzungen verwendet werden:

AcOH
DCM
DMF
EtOAc
MgSO₄
THF
H₂O

Essigsäure
Dichlormethan
N,N-Dimethylformamid
Essigsäureethylester
Magnesiumsulfat
Tetrahydrofuran
Wasser

Beispiel 1

2-(Benzylthio)-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-4-pyrimidinol



[0125] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 1 Schritt i) (1,0 g) in Ethanol (20 ml) wurde mit 1 M Natronlauge (6 ml) gefolgt von Benzylbromid (0,71 ml) versetzt. Nach 2 h Rühren wurden die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie (10% Methanol/DCM) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 0,45 g. MS APCI (+ve) 292 [M+H]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7,45-7,20 (5H, m), 6,72 (1H, br, d), 5,0 (1H, br, t), 4,76-4,67 (2H, br, m), 4,35 (2H, s), 3,46-3,24 (2H, m), 1,08 (3H, d).

[0126] Die Zwischenprodukte für diese Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt:

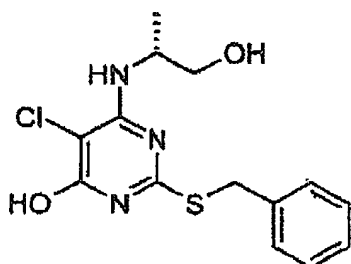
i) 6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-2-mercapto-4-pyrimidinol

[0127] 6-Amino-2-mercapto-4-pyrimidinol (16,1 g), AcOH (14,3 ml) und (R)-Alaninol (39 ml) wurden 5 h auf 170°C erhitzt. Die Mischung wurde auf ungefähr 50°C abgekühlt, mit Wasser (500 ml) verdünnt und 20 h bei 0°C gekühlt. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, was ein Gemisch aus dem Untertitelprodukt und Ausgangsstoff (2:1) in Form eines cremefarbenen Feststoffs ergab. Ausbeute 7,2 g.

MS APCI (+ve) 202 [M+H]⁺.

Beispiel 2

2-(Benzylthio)-5-chloro-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-4-pyrimidinol



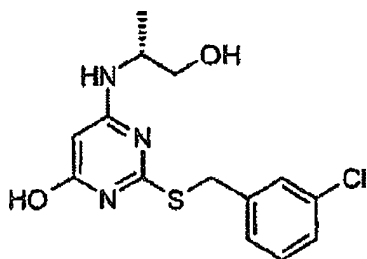
[0128] Das Produkt aus Beispiel 1 (0,5 g) wurde in AcOH (10 ml) gelöst, mit N-Chlorsuccinamid (0,23 g) versetzt und 3 h gerührt. Die Mischung wurde eingedampft und mittels Kieselgelchromatographie (5% Methanol/DCM) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 0,42 g.

MS APCI (+ve) 326 [M+H]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 12,36 (1H, s), 7,44-7,22 (5H, m), 6,29 (1H, d), 4,79 (1H, t), 4,39 (2H, s), 4,25 (1H, m), 3,52-3,32 (2H, m), 1,12 (3H, d).

Beispiel 3

2-[(3-Chlorbenzyl)thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-4-pyrimidinol

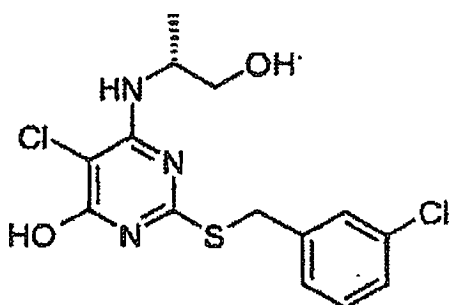


[0129] Das Produkt aus Beispiel 1 Schritt i) (2,0 g) wurde in Ethanol (40 ml) gelöst und mit 1 M Natronlauge (12 ml) gefolgt von 3-Chlorbenzylbromid (1,6 ml) versetzt. Die Mischung wurde 2 h gerührt, wonach die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck abgezogen wurden und der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie (10% Methanol/DCM) gereinigt wurde, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 1,7 g. MS APCI (+ve) 326 [M+H]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 11,39 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,42-7,28 (3H, m), 6,77 (1H, m), 4,99 (1H, t), 4,34 (2H, s), 3,45-3,24 (3H, m), 1,08 (3H, d).

Beispiel 4

5-Chlor-2-[(3-chlorbenzyl)thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-4-pyrimidinol



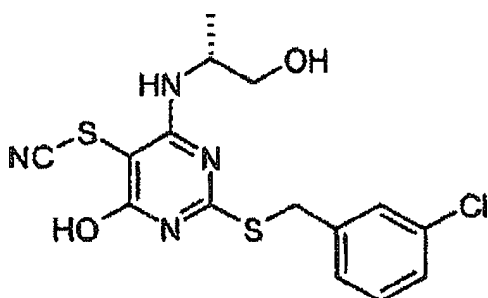
[0130] Das Produkt aus Beispiel 3 (0,22 g) wurde in AcOH (10 ml) gelöst, mit N-Chlorsuccinamid (90 mg) versetzt und 3 h gerührt. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Umkehrphasen-HPLC mit Gradientenelution in Acetonitril/0,02 M Ammoniumhydroxid (90%–50% wäßrige Phase) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 0,1 g.

MS APCI (+ve) 360 [M+H]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 10,33 (1H, s), 7,44-7,20 (3H, m), 6,76 (2H, d), 4,78 (1H, m), 4,34 (2H, s), 4,23 (1H, m), 3,51-3,23 (2H, m), 1,12 (3H, d).

Beispiel 5

2-[(3-Chlorbenzyl)thio]-4-hydroxy-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-pyrimidinylthiocyanat



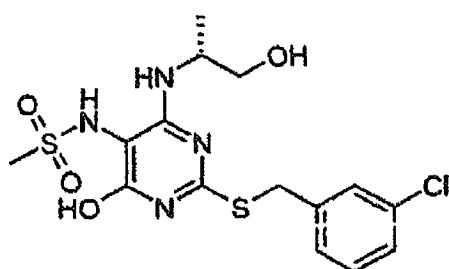
[0131] Das Produkt aus Beispiel 3 (0,5 g), Pyridin (0,21 ml) und Kaliumthiocyanat (0,6 g) wurden in DMF (10 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von Brom (74 µl) wurde das Kühlbad weggenommen und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen gelassen. Nach 1 h wurde Wasser (50 ml) zugegeben und die Mischung mit EtOAc (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), gereinigt, filtriert, eingedampft und mittels Kieselgelchromatographie (10% Methanol/DCM) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 0,3 g.

MS APCI (+ve) 383 [M+H]⁺.

¹H-NMR δ_(DMSO) 12,54 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,15 (1H, d), 7,42-7,31 (3H, m), 4,82 (1H, m), 4,33 (1H, m), 3,53-3,36 (2H, m), 1,12 (3H, d), 4,43 (2H, m).

Beispiel 6

N-(2-[(3-Chlorbenzyl)thio]-4-hydroxy-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino)-5-pyrimidinyl)methansulfonamid



[0132] Das Produkt aus Beispiel 6 Schritt i) (0,15 g) wurde in Methanol (10 ml) gelöst und mit 1 M Natronlauge (10 ml) versetzt, wonach die Mischung 1 h auf 80°C erhitzt wurde. Dann wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt, auf ungefähr 10 ml eingedampft und mit 2 M Salzsäure angesäuert, was einen weißen Niederschlag ergab. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 0,11 g.

MS APCI (+ve) 419 [M+H]⁺.

¹H-NMR δ_(DMSO) 8,31 (1H, m), 7,43-7,27 (3H, m), 7,49 (3H, m), 6,03 (1H, d), 4,80 (1H, m), 4,39 (2H, m), 4,14 (1H, m), 3,48-3,25 (2H, m), 2,96 (3H, s), 1,07 (3H, d).

i) (2-[(3-Chlorbenzyl)thio]-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino)-5-[(methylsulfonyl)amino]-4-pyrimidinyl-methansulfonat

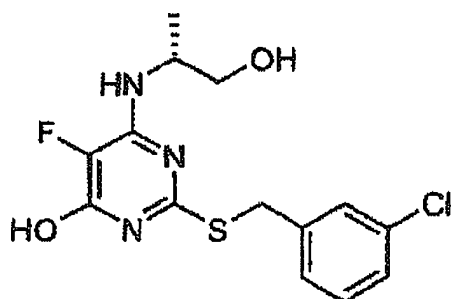
[0133] Das Produkt aus Beispiel 3 (0,9 g) wurde in AcOH (12 ml) gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von Natriumnitrit (0,25 g) in Wasser (2 ml) versetzt, was eine dunkelblaue Lösung ergab. Nach 10 Min. wurde die Mischung eingedampft und mit Ethanol azeotropiert (2×). Der Rückstand wurde in Ethanol (50 ml) gelöst, mit AcOH (2 ml) versetzt und zum Rückfluß erhitzt. Nach portionsweiser Zugabe von Zinkstaub (2,0 g) wurde die Mischung noch 5 Min. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt, über Celite filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in DMF (10 ml) gelöst, mit Imidazol (0,63 g) und tert.-Butyldimethylsilylchlorid (1,35 g) behandelt und 24 h gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser gequench, mit EtOAc extrahiert (3×), getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in DCM (50 ml) verdünnt und 1 h mit Diisopropylethylamin (4,4 ml) und Methansulfonylchlorid (0,44 ml) behandelt, wonach H₂O (10 ml) zugegeben wurde. Die organischen Substanzen wurden zurückgewonnen, getrocknet, (MgSO₄) und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde in THF (30 ml) gelöst, mit 1 M Natronlauge (5 ml) versetzt, 1 h gerührt, mit 2 M Salzsäure angesäuert und noch 1 h gerührt. Dann wurde die Mischung mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 7 eingestellt, mit EtOAc extrahiert (3×), getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Kieselgelchromatographie (5% Methanol/DCM) gereinigt, was das Untertitelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 0,12 g.

MS APCI (+ve) 497 [M+H]⁺.

¹H-NMR δ_(DMSO) 12,42 (1H, s), 7,50 (1H, s), 6,21 (1H, d), 7,43-7,32 (3H, m), 4,42 (2H, m), 4,26 (1H, m), 3,47 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,43 (2H, m), 1,08 (3H, d).

Beispiel 7

2-[(3-Chlorbenzyl)thio]-5-fluor-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-4-pyrimidinol

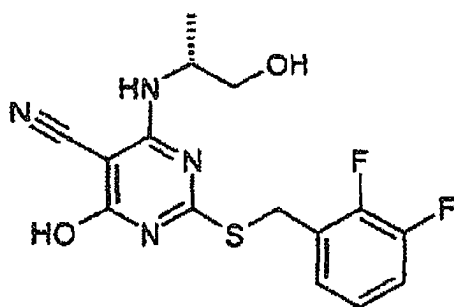


[0134] Das Produkt aus Beispiel 3 (0,1 g) wurde in Methanol (10 ml) gelöst, mit Selectfluor™ (0,12 g) versetzt und 20 h gerührt. Dann wurde die Mischung eingedampft und mittels Kieselgelchromatographie (5% Methanol/DCM) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 0,19 g. MS APCI (+ve) 344 [M+H]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7,48 (1H, s), 7,40-7,29 (3H, m), 6,65 (1H, t), 4,34 (2H, m), 4,13 (1H, m), 3,47-3,28 (2H, m), 1,09 (3H, d).

Beispiel 8

2-[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-4-hydroxy-6-[[[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]pyrimidin-5-carbonitril



[0135] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 8 Schritt vi) (0,65 g) in Toluol (5 ml) wurde mit Wasser (24 mg) und Kalium-tert.-butoxid (0,15 g) versetzt, wonach die Mischung 3 h unter Rückfluß erhitzt wurde. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur stengelassen. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde der Rückstand mit Methanol (50 ml) und Salzsäure (10 ml, 1 M) behandelt. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum abgezogen und der Rückstand durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Diese Mischung wurde mit EtOAc (2 × 100 ml) extrahiert, wonach die vereinigten organischen Substanzen mit Wasser (2 × 20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und zu einem gelben Feststoff aufkonzentriert wurden. Diese Substanz wurde mittels Säulenchromatographie (EtOAc/Isohexan (1:1) bis EtOAc) gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 0,17 g.

MS APCI (+ve) 394 [M+CH₃CN]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 12,63 (1H, s), 7,31-7,41 (3H, m), 7,14-7,22 (1H, m), 4,80 (1H, t), 4,41-4,60 (2H, m), 4,10-4,40 (1H, m), 3,35 (2H, m), 1,20 (3H, d).

[0136] Die Zwischenprodukte für diese Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt:

i) 2-[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-pyrimidin-4,6-(1H,5H)dion

[0137] Eine Suspension von 4,6-Dihydroxy-2-thiopyrimidin in Ethanol/Wasser (120 ml/120 ml) wurde mit Natriumhydroxid (6,1 g) in Ethanol (20 ml) und Wasser (20 ml) versetzt. Zu dieser Lösung wurde 2,3-Difluorbenzylbromid (28,4 g) getropft. Die Mischung wurde 2 h auf 60°C erhitzt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Feststoffe wurden abfiltriert und mit Wasser (200 ml) und Isopropanol (20 ml) gewaschen und 24 h bei 40°C im Vakuum getrocknet, was die Untertitelverbindung ergab. Ausbeute 31,0 g.

MS APCI (+ve) 271 [M+H]⁺.

ii) 4,6-Dichlor-2-[(2,3-difluorbenzyl)thio]pyrimidin-5-carbaldehyd

[0138] Zu Phosphoroxidchlorid (39,6 ml) wurde bei 5°C DMF (12,9 ml) getropft. Die erhaltene Aufschlämmung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach portionsweiser Zugabe des Produkts aus Beispiel 8 Schritt i) wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung 12 h auf 100°C erhitzt. Der Rückstand wurde im Vakuum aufkonzentriert und in Wasser/Eis (1:1) suspendiert. Der gebildete Feststoff wurde mit EtOAc (2 × 150 ml) extrahiert. Die EtOAc-Schichten wurden mit Wasser (2 × 100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zu einem gelben Feststoff aufkonzentriert. Dieser wurde mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von EtOAc/Isohexan (1:9) gereinigt, was die Untertitelverbindung ergab. Ausbeute 5,0 g.

¹H-NMR δ_(CDCl₃) 10,37 (1H, s), 7,21-7,31 (1H, d), 7,00-7,20 (2H, m), 4,48 (2H, s).

4,6-Dichlor-2-[(2,3-difluorbenzyl)thio]pyrimidin-5-carbaldehydoxim

[0139] Eine Aufschlämmung des Produkts aus Beispiel 8 Schritt ii) (5,0 g) in Wasser (1,34 ml) und AcOH (21 ml) wurde mit Hydroxylaminhydrochlorid (0,99 g) versetzt. Diese Mischung wurde dann 3 h auf 60°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen gelassen, mit Wasser (20 ml) versetzt, 1 h auf 0°C abgekühlt und dann filtriert. Der erhaltene Feststoff wurde mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von DCM als Elutionsmittel gereinigt, was die Untertitelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 1,5 g.

MS APCI (+ve) 351 [M+H]⁺.

iv) 4,6-Dichlor-2-[(2,3-difluorbenzyl)thio]-pyrimidin-5-carbonitril

[0140] Das Produkt aus Beispiel 8 Schritt iii) (1,5 g) in Thionylchlorid (50 ml) wurde 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in EtOAc (2 × 50 ml) aufgenommen und unter vermindertem Druck aufkonzentriert, was die Untertitelverbindung ergab. Ausbeute 1,5 g.

¹H-NMR δ_(CDCl₃) 7,20-7,30 (1H, m), 7,26-7,31 (1H, s), 7,00-7,20 (2H, m), 4,45 (2H, s).

v) 4-Chlor-2-[(2,3-difluorbenzyl)thio]-6-[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}pyrimidin-5-carbonitril

[0141] Zu einer Lösung des Produkts aus Beispiel 8 Schritt iv) (1,5 g) in DMF (20 ml) wurde bei 0°C (R)-Alaninol (0,96 g) in DMF (5 ml) getropft. Die Mischung wurde 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt und bei 0°C mit Triethylamin (0,45 g) versetzt. Dann wurde die Mischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser (30 ml) versetzt und mit EtOAc (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Substanzen wurden mit Wasser (2 × 20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zu einem gelben Feststoff aufkonzentriert. Der Feststoff wurde mittels Säulenchromatographie (30% bis 50% EtOAc/Isohexan) gereinigt, was die Untertitelverbindung in Form eines gelben Feststoffs ergab. Ausbeute 1,10 g. MS APCI (+ve) 371 [M+H]⁺.

¹H-NMR δ_(DMSO) 8,03 (1H, d), 7,31-7,4 (2H, m), 7,13-7,20 (1H, m), 4,77 (1H, t), 4,44 (2H, d), 4,28-4,40 (1H, m), 3,35-3,50 (2H, m), 1,15 (3H, d).

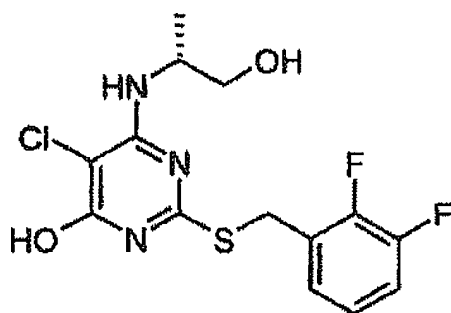
vi) 4-[(1S)-2-[(tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-methylethyl]amino)-6-chlor-2-[(2,3-difluorbenzyl)thio]pyrimidin-5-carbonitril

[0142] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 8 Schritt v) (1,10 g) und tert.-Butyldimethylsilylchlorid (0,45 g) in DMF (10 ml) wurde bei 0°C mit Imidazol (0,20 g) versetzt. Diese Lösung wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und 16 h gerührt. Diese Mischung wurde mit Imidazol (20 mg) und tert.-Butyldimethylsilylchlorid (44 mg) versetzt, 2 h gerührt und dann mit Wasser (50 ml) versetzt und mit EtOAc (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Substanzen wurden mit Wasser (3 × 30 ml) und Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und filtriert, wonach das Filtrat im Vakuum zu einem gelben Feststoff eingedampft wurde. Dieser wurde mittels Säulenchromatographie (Isohexan und dann DCM) gereinigt, was die Untertitelverbindung in Form eines gelben Öls ergab. Ausbeute 0,90 g.

MS APCI (+ve) 485 [M+H]⁺.

Beispiel 9

5-Chlor-2-[[[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-4-pyrimidinol



[0143] Eine Lösung des Untertitelprodukts aus Beispiel 9 Schritt ii) (0,1 g) in DMF (1 ml) wurde mit Sulfurylchlorid (27 μ l) versetzt, wonach die Mischung 1 h gerührt wurde. Dann wurde 1 M Natronlauge (1 ml) zugegeben und der Ansatz noch 2 h gerührt. Die Mischung wurde mit 1 M Salzsäure angesäuert, mit EtOAc (2 $\times$ 10 ml) extrahiert, getrocknet (MgSO_4) und filtriert, wonach das Filtrat im Vakuum eingedampft wurde. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (5% Methanol/DCM) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 50 mg.

MS APCI (+ve) 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ $\delta_{(\text{DMSO})}$ 12,53-12,36 (1H, m), 7,41-7,29 (2H, m), 7,18 (1H, m), 6,32 (1H, d), 4,79 (1H, t), 4,46 (2H, dd), 4,20 (1H, m), 3,48-3,31 (2H, m), 1,08 (3H, d).

[0144] Die Zwischenprodukte für diese Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt:

i) 2-[[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-4-pyrimidinol

[0145] Das Untertitelprodukt aus Beispiel 1 Schritt i) (5,0 g) wurde in Ethanol (100 ml) gelöst und mit 1 M Natronlauge (27,4 ml) gefolgt von 2,3-Difluorbenzylbromid (5,7 g) versetzt. Die Mischung wurde 1 h gerührt, wonach die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck abgezogen wurden und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (5% Methanol/DCM) gereinigt wurde, was das Untertitelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 4,3 g.

MS APCI (+ve) 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7,41-7,28 (2H, m), 7,15 (1H, m), 6,86-6,69 (1H, m), 5,1-4,93 (1H, m), 4,71 (1H, t), 4,41 (2H, s), 3,40 (1H, m), 3,34-3,23 (2H, m), 1,07 (3H, d).

ii) 6-[[[(1R)-2-(Acetyloxy)-1-methylethyl]amino]-2-[[[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-4-pyrimidinol

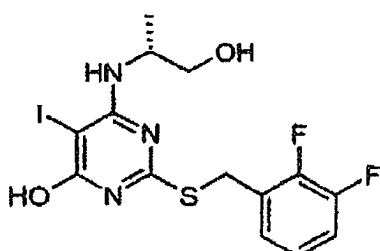
[0146] Zu einer Lösung des Untertitelprodukts aus Beispiel 9 Schritt i) (2,8 g), Pyridin (1,6 ml) und DMAP (0,1 g) in AcOH (30 ml) wurde Essigsäureanhydrid (0,9 ml) getropft. Nach Zugabe von zwei weiteren Portionen Essigsäureanhydrid (0,9 ml) wurde die Mischung 20 h gerührt. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie (5% Methanol/DCM) gereinigt, was das Untertitelprodukt in Form eines farblosen Öls ergab. Ausbeute 3,0 g.

MS APCI (+ve) 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ $\delta_{(\text{DMSO})}$ 11,60-11,37 (1H, m), 7,41-7,28 (2H, m), 7,16 (1H, m), 7,06-6,95 (1H, m), 5,07 (1H, s), 4,42 (2H, s), 3,96 (2H, d), 1,99 (3H, s), 1,11 (3H, d).

Beispiel 10

2-[[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-iod-4-pyrimidinol



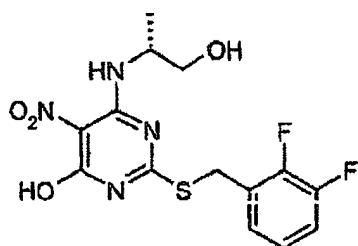
[0147] Eine Lösung des Untertitelprodukts aus Beispiel 9 Schritt i) (0,5 g) in AcOH (10 ml) wurde mit N-Iod-succinamid (0,34 g) versetzt und 2 h gerührt. Nach Abdampfen des AcOH im Vakuum wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie (5% Methanol/DCM) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 0,42 g.

MS APCI (+ve) 453 [M+H]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 12,42-12,31 (1H, m), 7,40-7,30 (2H, m), 7,18 (1H, m), 5,79 (1H, d), 4,91 (1H, t), 4,47 (2H, dd), 4,15 (1H, m), 3,46-3,39 (2H, m), 1,08 (3H, d).

Beispiel 11

2-[[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-nitro-4-pyrimidinol



[0148] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 11 Schritt i) in Methanol (10 ml) wurde mit 1 M Natronlauge (1 ml) versetzt, wonach die Mischung 2 h gerührt wurde. Dann wurde die Mischung mit Wasser (20 ml) verdünnt und mit 2 M Salzsäure (2 ml) angesäuert, was einen roten Niederschlag ergab. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, was das Titelprodukt in Form eines roten Feststoffs ergab. Ausbeute 0,15 g.

MS APCI (+ve) 453 [M+H]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 12,77 (1H, s), 9,63 (1H, d), 7,47-7,29 (2H, m), 7,21 (1H, m), 5,09 (1H, t), 4,55 (2H, dd), 4,40 (1H, m), 3,49 (2H, m), 1,14 (3H, d).

[0149] Die Zwischenprodukte für diese Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt:

i) 6-[[[(1R)-2-(Acetyloxy)-1-methylethyl]amino]-2-[[[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-5-nitro-4-pyrimidinol

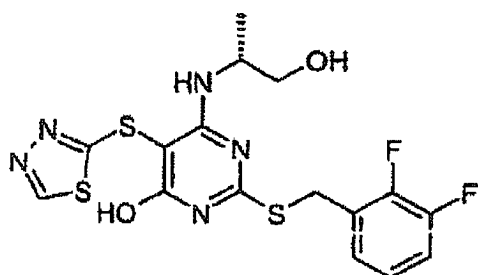
[0150] Zu einer Lösung des Produkts aus Beispiel 9 Schritt ii) (1,0 g) in Acetonitril (30 ml) wurde eine 0,5 M Lösung von Nitroniumtetrafluorborat in Sulfolan (6,9 ml) getropft, wonach die Mischung 20 h gerührt wurde. Dann wurde das Acetonitril im Vakuum abgezogen und die verbleibende Lösung mit Wasser (150 ml) verdünnt, was einen fliederfarbenen Niederschlag ergab. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, was das Untertitelprodukt in Form eines fliederfarbenen Feststoffs ergab. Ausbeute 0,85 g.

MS APCI (+ve) 415 [M+H]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 12,84 (1H, s), 9,47 (1H, d), 7,45-7,29 (2H, m), 7,20 (1H, m), 4,70 (1H, m), 4,54 (2H, s), 4,19-4,06 (2H, m), 1,99 (3H, s), 1,20 (3H, d).

Beispiel 12

2-[[[(3-Chlorphenyl)methyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-(1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)-4-pyrimidinol



[0151] Das Produkt aus Beispiel 3 (0,12 g), Pyridin (50 μ l) und 1,3,4-Thiadiazol-2-thiol (0,18 g) wurden in DMF (3 ml) gelöst, wonach Brom (18 μ l) zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde 1 h gerührt und dann direkt mittels Umkehrphasen-HPLC (95–75% 0,02 M Ammoniumhydroxid/Acetonitril) gereinigt, was das Titelprodukt

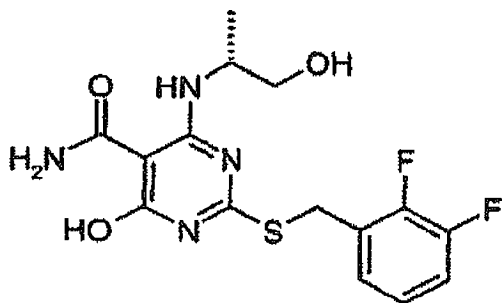
in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 0,15 g.

MS APCI (+ve) 422 [M+H]⁺.

¹H-NMR δ_(DMSO) 12,47 (1H, s), 9,36 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,43-7,32 (3H, m), 7,09 (1H, d), 4,77 (1H, t), 4,45 (2H, dd), 4,31 (1H, m), 3,47-3,28 (2H, m), 1,06 (3H, d).

Beispiel 13

2-[[[3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-(1H-imidazol-2-ylthio)-4-pyrimidinol



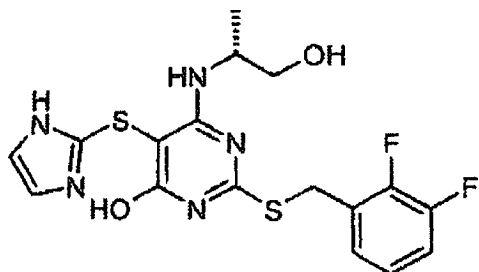
[0152] Das Produkt aus Beispiel 9 Schritt i) (0,1 g), Pyridin (0,15 ml) und 1H-Imidazol-2-thiol (0,15 g) wurden in DMF (1 ml) gelöst, wonach Brom (15 µl) zugetropft wurde. Die Reaktionsmischung wurde 1 h gerührt und dann direkt mittels Umkehrphasen-HPLC (95–25% 0,02 M Ammoniumhydroxid/Acetonitril) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 90 mg.

MS APCI (+ve) 426 [M+H]⁺.

¹H-NMR δ_(DMSO) 7,41-7,30 (2H, m), 7,18 (1H, m), 7,02-6,86 (2H, m), 6,75 (1H, d), 5,02-4,88 (1H, m), 4,48 (2H, dd), 4,21 (1H, m), 3,45-3,25 (2H, m), 1,06 (3H, d).

Beispiel 14

2-[[[3-Difluorphenyl)methyl]thio]-5-[[[2-dimethylamino)ethyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-4-pyrimidinol



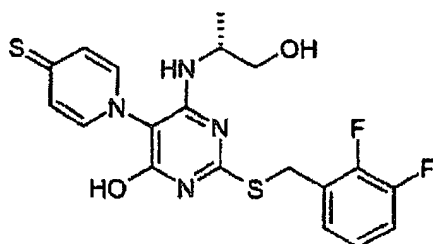
[0153] Das Produkt aus Beispiel 9 Schritt i) (50 mg), Pyridin (75 µl) und 2-(Dimethylamino)ethanthiol (85 mg) wurden in DMF (0,5 ml) gelöst, wonach Brom (7,5 µl) zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde 1 h gerührt und dann direkt mittels Umkehrphasen-HPLC (95–25% 0,02 M Ammoniumhydroxid/Acetonitril) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 30 mg.

MS APCI (+ve) 431 [M+H]⁺.

¹H-NMR δ_(DMSO) 7,42-7,29 (2H, m), 7,18 (1H, m), 6,64 (1H, d), 4,96-4,75 (1H, m), 4,45 (2H, dd), 4,17 (1H, m), 3,61-3,22 (2H, m), 2,93-2,58 (4H, m), 2,51 (6H, s), 1,10 (3H, d).

Beispiel 15

1-[2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-hydroxy-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-pyrimidinyl]-4-(1H)pyridinthion



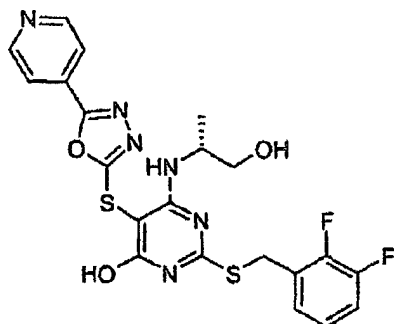
[0154] Das Produkt aus Beispiel 9 Schritt i) (50 mg), Pyridin (75 µl) 4-Pyridinthiol (75 mg) wurden in DMF (0,5 ml) gelöst, wonach Brom (7,5 µl) zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde 1 h gerührt und dann direkt mittels Umkehrphasen-HPLC (95–25% 0,02 M Ammoniumhydroxid/Acetonitril) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 5 mg.

MS APCI (+ve) 437 [M+H]⁺.

¹H-NMR δ_(DMSO) 8,35 (2H, d), 7,42–7,34 (2H, m), 7,26 (1H, m), 7,14 (2H, d), 7,02 (1H, d), 4,54 (2H, dd), 4,51 (1H, m), 3,79–3,65 (2H, m), 1,06 (3H, d).

Beispiel 16

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5(4-pyridinylthio)-4-pyrimidinol



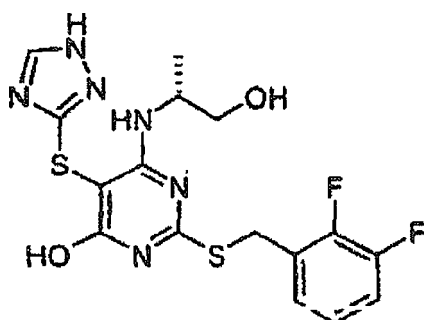
[0155] Das Produkt aus Beispiel 9 Schritt i) (50 mg), Pyridin (75 µl) und 4-Pyridinthiol (75 mg) wurden in DMF (0,5 ml) gelöst, wonach Brom (7,5 µl) zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde 1 h gerührt und dann direkt mittels Umkehrphasen-HPLC (95–25% 0,02 M Ammoniumhydroxid/Acetonitril) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 31 mg.

MS APCI (+ve) 437 [M+H]⁺.

¹H-NMR δ_(DMSO) 8,28 (2H, d), 7,40–7,30 (2H, m), 7,18 (1H, m), 6,98 (2H, d), 4,75 (1H, m), 4,44 (2H, dd), 4,15 (1H, m), 3,40–3,25 (2H, m), 1,01 (3H, d).

Beispiel 17

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-[(1H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-4-pyrimidinol



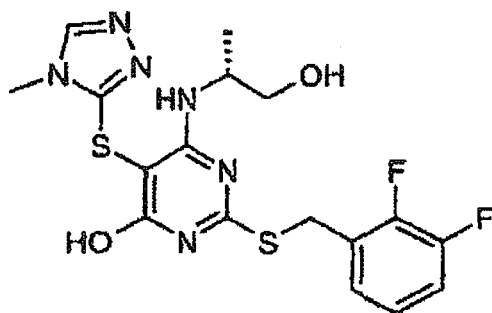
[0156] Das Produkt aus Beispiel 9 Schritt i) (50 mg), Pyridin (75 µl) und 1H-1,2,4-Triazol-3-thiol (61 mg) wurden in DMF (0,5 ml) gelöst, wonach Brom (7,5 µl) zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde 1 h gerührt und dann direkt mittels Umkehrphasen-HPLC (95–25% 0,02 M Ammoniumhydroxid/Acetonitril) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 32 mg.

MS APCI (+ve) 427 [M+H]⁺.

¹H-NMR δ_(DMSO) 12,44-12,06 (1H, m), 7,41-7,32 (2H, m), 7,20 (1H, m), 6,68-6,49 (1H, m), 4,87-4,73 (1H, m), 4,50 (2H, dd), 4,23 (1H, m), 3,45-3,26 (2H, m), 1,04 (3H, d).

Beispiel 18

2-[[2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-[(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-4-pyrimidinol



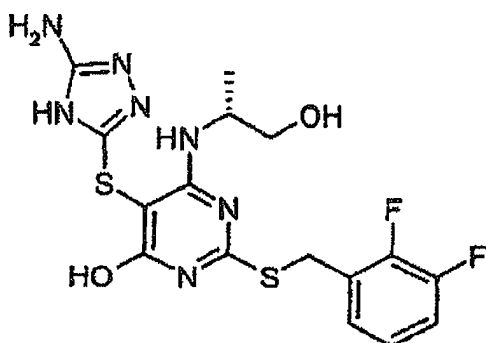
[0157] Das Produkt aus Beispiel 9 Schritt i) (50 mg), Pyridin (75 µl) und 4-Methyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiol (69 mg) wurden in DMF (0,5 ml) gelöst, wonach Brom (7,5 µl) zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde 1 h gerührt und dann direkt mittels Umkehrphasen-HPLC (95–25% 0,02 M Ammoniumhydroxid/Acetonitril) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 42 mg.

MS APCI (+ve) 441 [M+H]⁺.

¹H-NMR δ_(DMSO) 12,33 (1H, s), 8,51 (1H, s), 7,41-7,28 (2H, m), 7,18 (1H, m), 6,75 (1H, d), 4,88 (1H, t), 4,47 (2H, dd), 4,19 (1H, m), 3,47-3,26 (2H, m), 1,07 (3H, d).

Beispiel 19

5-[(5-Amino-4-H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-2-[[2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-4-pyrimidinol



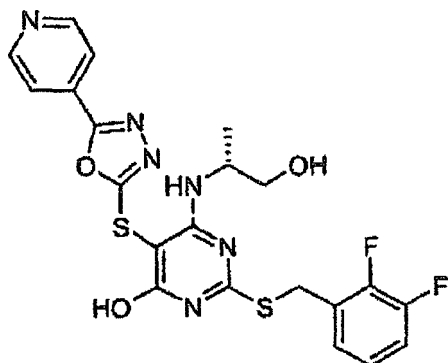
[0158] Das Produkt aus Beispiel 9 Schritt i) (50 mg), Pyridin (75 µl) und 5-Amino-4H-1,2,4-triazol-3-thiol (70 mg) wurden in DMF (0,5 ml) gelöst, wonach Brom (7,5 µl) zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde 1 h gerührt und dann direkt mittels Umkehrphasen-HPLC (95–25% 0,02 M Ammoniumhydroxid/Acetonitril) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 23 mg.

MS APCI (+ve) 442 [M+H]⁺.

¹H-NMR δ_(DMSO) 7,43-7,29 (2H, m), 7,19 (1H, m), 6,46 (1H, d), 6,06-5,89 (2H, m), 4,83 (1H, t), 4,47 (2H, dd), 4,17 (1H, m), 3,46-3,25 (2H, m), 1,04 (3H, d).

Beispiel 20

2-[[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-[[5-(4-pyridinyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]thio]-4-pyrimidinol



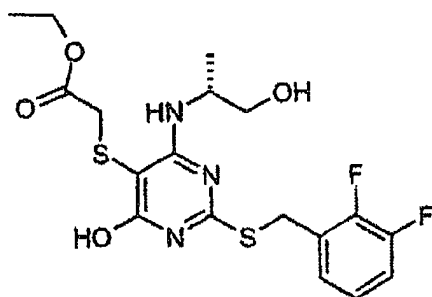
[0159] Das Produkt aus Beispiel 9 Schritt i) (50 mg), Pyridin (75 µl) und 5-(4-Pyridinyl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol (50 mg) wurden in DMF (0,5 ml) gelöst, wonach Brom (7,5 µl) zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde 1 h gerührt und dann direkt mittels Umkehrphasen-HPLC (95–25% 0,02 M Ammoniumhydroxid/Acetonitril) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 10 mg.

MS APCI (+ve) 505 [M+H]⁺.

¹H-NMR δ_(DMSO) 12,49 (1H, s), 8,81 (2H, d), 7,83 (2H, d), 7,43-7,34 (2H, m), 7,21 (1H, m), 7,03 (1H, d), 4,75 (1H, t), 4,54 (2H, dd), 4,33 (1H, m), 3,47-3,26 (2H, m), 1,06 (3H, d).

Beispiel 21

Ethyl[2-[[[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-4-hydroxy-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-pyrimidinyl]thio]AcOH



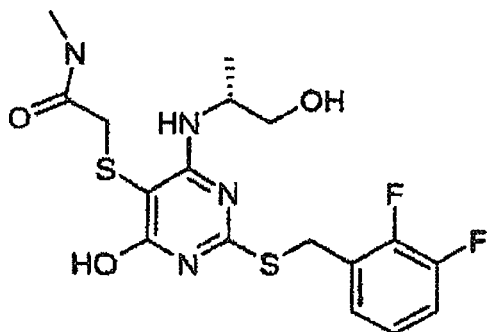
[0160] Das Produkt aus Beispiel 9 Schritt i) (0,5 g), Pyridin (0,75 ml) und 5-(4-Pyridinyl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol (0,66 ml) wurden in DMF (5 ml) gelöst, wonach Brom (75 µl) zugegeben und 1 h gerührt wurde. Die Mischung wurde mit Wasser gequench, mit EtOAc (2 × 30 ml) extrahiert, getrocknet (MgSO₄) und filtriert, wonach die flüchtigen Bestandteile im Vakuum abgezogen wurden. Der Rückstand wurde mittels Kieselgelchromatographie (5% Methanol/EtOAc) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 0,25 g.

MS APCI (+ve) 446 [M+H]⁺

¹H-NMR δ_(DMSO) 12,22 (1H, s), 7,41-7,29 (2H, m), 7,18 (1H, m), 6,51 (1H, d), 4,85 (1H, t), 4,47 (2H, dd), 4,15 (1H, m), 3,98 (2H, q), 3,47-3,26 (2H, m), 3,31 (2H, dd), 1,09 (3H, t), 1,08 (3H, d).

Beispiel 22

2-[[2-[[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-hydroxy-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-pyrimidinyl]thio]-N-methylacetamid



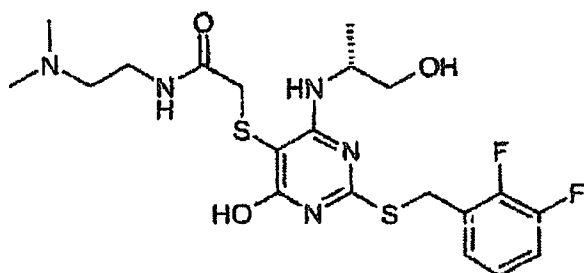
[0161] Das Produkt aus Beispiel 21 (0,1 g) wurde in Ethanol (10 ml) gelöst und mit 40%igem wäßrigem Methylamin (2 ml) versetzt, wonach die Mischung 20 h gerührt wurde. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde der Rückstand mittels Umkehrphasen-HPLC (95–25% 0,02 M Ammoniumhydroxid/Acetonitril) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 0,1 g.

MS APCI (+ve) 431 [M+H]⁺

¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 8,27 (1H, s), 7,40–7,29 (2H, m), 7,18 (1H, m), 6,79 (1H, d), 4,79 (1H, t), 4,46 (2H, dd), 4,17 (1H, m), 3,47–3,30 (2H, m), 3,16 (2H, s), 2,55 (3H, d), 1,08 (3H, d).

Beispiel 23

2-[[2-[[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-hydroxy-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-pyrimidinyl]thio]-N-[2-(dimethylamino)ethyl]acetamid

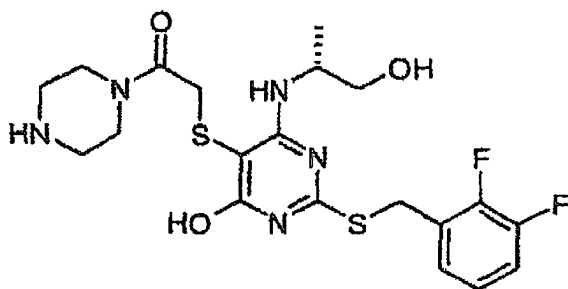


[0162] Das Produkt aus Beispiel 21 (50 mg) wurde in Ethanol (10 ml) gelöst und mit N,N-Dimethyl-1,2-ethandiamin (0,5 ml) versetzt, wonach die Mischung 48 h gerührt wurde. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde der Rückstand mittels Umkehrphasen-HPLC (95–25% 0,02 M Ammoniumhydroxid/Acetonitril) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 30 mg. MS APCI (+ve) 488 [M+H]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 8,52 (1H, s), 7,39–7,29 (2H, m), 7,16 (1H, m), 6,63 (1H, d), 4,90–4,70 (1H, m), 4,43 (2H, dd), 4,13 (1H, m), 3,47–3,25 (2H, m), 3,13 (2H, q), 2,30 (2H, t), 2,16 (2H, t), 1,09 (3H, d).

Beispiel 24

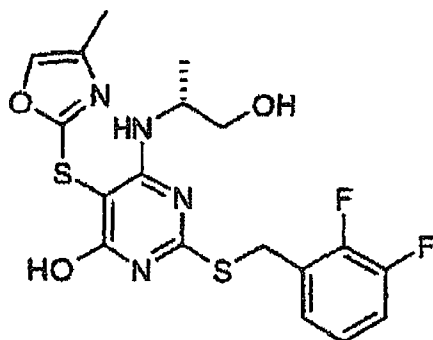
1-[[[2-[[2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-hydroxy-6-[[1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-pyrimidinyl]thio]acetyl]piperazin



[0163] Das Produkt aus Beispiel 21 (50 mg) wurde in Methanol (10 ml) gelöst und mit Piperazin (0,5 ml) versetzt, wonach die Mischung 20 h auf 40°C erhitzt wurde. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde der Rückstand mittels Umkehrphasen-HPLC (95–25% 0,02 M Ammoniumhydroxid/Acetonitril) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 20 mg. MS APCI (+ve) 486 [M+H]⁺. ¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7,39-7,29 (2H, m), 7,18 (1H, m), 6,56 (1H, d), 4,88-4,77 (1H, m), 4,45 (2H, dd), 4,11 (1H, m), 3,46-3,27 (6H, m), 3,42 (2H, s), 2,69-2,53 (4H, m), 1,07 (3H, d).

Beispiel 25

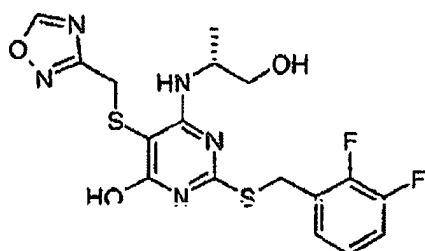
2-[[[2-[[2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-[(4-methyl-2-oxazolyl)thio]-4-pyrimidinol



[0164] Das Produkt aus Beispiel 9 Schritt i) (50 mg), Pyridin (75 μ l) und 4-Methyl-2-oxazolthiol (69 mg) wurde in DMF (0,5 ml) gelöst, wonach Brom (7,5 μ l) zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde 1 h gerührt und dann direkt mittels Umkehrphasen-HPLC (95–25% 0,02 M Ammoniumhydroxid/Acetonitril) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 21 mg. MS APCI (+ve) 439 [M+H]⁺. ¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7,71 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,42-7,30 (3H, m), 4,77- (1H, t), 4,38 (2H, dd), 4,22 (1H, m), 3,45-3,24 (2H, m), 2,00 (3H, s), 1,05 (3H, d).

Beispiel 26

2-[[[2-[[2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-[(1,2,4-oxadiazol-3-ylmethyl)thio]-4-pyrimidinol



[0165] Das Produkt aus Beispiel 5 (0,2 g) wurde in Ethanol (10 ml) gelöst und mit Natriumborhydrid (20 mg)

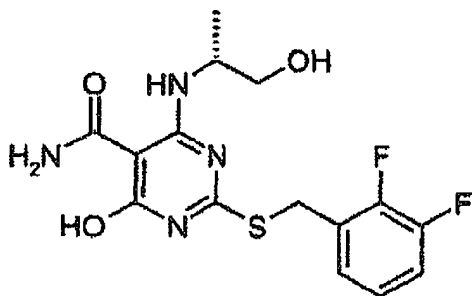
versetzt, wonach der Ansatz 1 h gerührt wurde. Dann wurde 1 M Natronlauge (2 ml) gefolgt von 3-(Chlormethyl)-1,2,4-oxadiazol (62 mg) zugegeben. Die Mischung wurde 2 h gerührt, mit 10%iger Salzsäure angesäuert, mit EtOAc (2 × 20 ml) extrahiert, getrocknet (MgSO₄) und filtriert, wonach das Filtrat im Vakuum eingedampft wurde. Der Rückstand wurde mittels Umkehrphasen-HPLC mit Gradientenelution in Acetonitril/0,02 M Ammoniumhydroxid (95–25% wäßrige Phase, Ex-Terra) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 20 mg.

MS APCI (+ve) 442 [M+H]⁺.

¹H-NMR δ_(DMSO) 12,21 (1H, s), 9,47 (1H, s), 7,41-7,27 (2H, m), 7,18- (1H, m), 6,18 (1H, m), 4,79 (1H, t), 4,44 (2H, dd), 4,06 (1H, m), 3,84 (2H, dd), 3,38-3,23 (2H, m), 0,94 (3H, d).

Beispiel 27

2-[(2,3-Difluorphenyl)thio]-4-[[[(1R)-1,2-dihydroxyethyl]amino]-6-hydroxypyrimidin-5-carboxamid



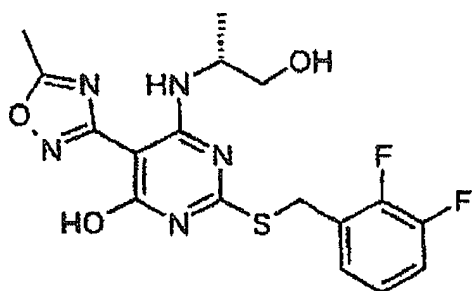
[0166] Das Titelprodukt aus Beispiel 8 (0,230 g) wurde mit Ethanol (5 ml), Wasser (5 ml) und Kaliumhydroxid (0,50 g) versetzt. Dann wurde die Reaktionsmischung 16 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in Intervallen mit weiterem Kaliumhydroxid (1,0 g) versetzt und noch 24 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde mit Wasser (2 × 20 ml) und Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft. Die Substanz wurde an Kieselgel unter Verwendung von EtOAc als Elutionsmittel chromatographiert, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 5 mg.

MS APCI (+ve) 371 [M+H]⁺.

¹H-NMR δ_(DMSO) 12,35 (1H, bs), 10,55 (1H, bs), 9,10 (1H, bs), 7,23-7,40 (2H, m), 7,14-7,22 (1H, m), 7,01 (1H, m), 4,86 (1H, t), 4,40-4,50 (2H, dd), 4,15-4,25 (1H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 1,08 (3H, d).

Beispiel 28

2-[(2,3-Difluorphenyl)thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyrimidin-4-ol



[0167] Das Titelprodukt aus Beispiel 8 Schritt vi) (0,25 g) wurde mit Ethanol (5 ml), Hydroxylaminhydrochlorid (0,11 g) und Natriummethoxid (0,1 g) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann 16 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Toluol (10 ml, Essigsäureanhydrid (50 mg) und Triethylamin (0,10 g) versetzt. Diese Mischung wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Methanol (20 ml) und wäßriger 1 M Salzsäure (10 ml) aufgenommen. Nach 30 Min. Rühren wurde das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser (2 × 20 ml) und Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft. Die Substanz wurde mittels Umkehrphasen-HPLC (95–25% 0,02 M Ammoniumhydroxid/Aceto-

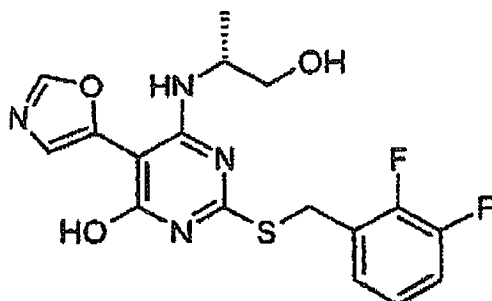
nitril) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 4 mg.

MS APCI (+ve) 410 [M+H]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7,20-7,30 (1H, m), 6,99-7,08 (2H, m), 4,32-4,48 (2H + 1H, m), 3,4-3,58 (2H, m), 2,51-2,55 (3H, bs), 1,12 (3H, d).

Beispiel 29

2-[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-(1,3-oxazol-5-yl)pyrimidin-4-ol



[0168] Das Untertitelprodukt aus Beispiel 29 Schritt iii) (0,48 g) wurde mit Methanol (10 ml), p-Toluolsulfonylmethylisocyanid (0,18 g) und Kaliumcarbonat (0,13 g) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Salzsäure (1 M, 10 ml) und Methanol (30 ml) behandelt. Der Ansatz wurde 10 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert, mit gesättigtem Natriumcarbonat (10 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der in DCM (10 ml) verdünnte Rückstand mit Diethylamin (0,50 g) und Tetrakis(triphenylphosphin) palladium (79 mg) behandelt. Der Ansatz wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, wonach das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in wäßriger Salzsäure (50 ml) suspendiert und mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert wurde. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft, was eine blaue halb feste Substanz ergab. Der Rückstand wurde mittels Umkehrphasen-HPLC mit Gradientenelution in Acetonitril (0,02 M Ammoniumhydroxid (95–25% wäßrige Phase, Ex-Terra) weiter gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 6 mg.

MS APCI (+ve) 395 [M+H]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 8,30 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,30-7,41 (1H, m), 7,09-7,30 (2H, m), 4,40-4,70 (2H + 1H, m), 3,7-3,85 (2H, m), 3,61-3,64 (1H, m), 1,21 (3H, d).

[0169] Die Zwischenprodukte für die obige Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt:

i) 4-Chlor-2-[(2,3-difluorbenzyl)thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-pyrimidin-5-carbaldehyd

[0170] Zu dem Untertitelprodukt aus Beispiel 8 Schritt ii) (5,0 g) und Triethylamin (2,1 ml) wurde bei –5°C eine Lösung von (R)-Alaninol (1,12 g) in DMF getropft. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und 1 h gerührt. Dann wurde die Mischung mit Wasser (100 ml) versetzt, wonach die organischen Substanzen mit EtOAc (2 × 250 ml) extrahiert wurden und die vereinigten organischen Schichten mit Wasser (3 × 50 ml) und Kochsalzlösung (2 × 50 ml) gewaschen und getrocknet wurden (MgSO₄). Nach Abfiltrieren des Feststoffs wurde das Filtrat bis zur Trockne eingedampft, was die Untertitelverbindung in Form eines gelben Feststoffs ergab. Ausbeute 6,40 g.

MS APCI (+ve) 374 [M+H]⁺.

ii) 4-[[[(1R)-2-[[tert.-Butyldimethyl)silyl]oxy]-1-methylethyl]amino]-6-chlor-2-[(2,3-difluorbenzyl)thio]pyrimidin-5-carbaldehyd

[0171] Eine Lösung des Untertitelprodukts aus Schritt i) (5,60 g) in DMF wurde bei –10°C portionsweise mit tert.-Butyldimethylsilylchlorid (2,40 g) versetzt. Diese Mischung wurde dann portionsweise mit Imidazol versetzt. Dann wurde die Mischung 2 h bei 0°C gerührt und mit überschüssigem Wasser gequenchet. Dann wurde die Mischung mit EtOAc (2 × 250 ml) extrahiert, wonach die vereinigten organischen Substanzen mit Wasser (3 × 300 ml) und Kochsalzlösung (2 × 30 ml) gewaschen wurden. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO₄), wonach der Feststoff abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (10% EtOAc/Isohexan) gereinigt, was die Untertitelverbindung in Form

eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 5,57 g.

MS APCI (+ve) 489 [M+H]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$ 7,20-7,25 (1H, m), 6,97-7,10 (2H, m), 4,40 (3H, m), 3,61-3,63 (2H, m), 1,21 (3H, d), 0,91 (9H, s), 0,05 (6H, s).

iii)

4-(Allyloxy)-6-[[[(1R)-2-[[tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-methylethyl]amino]-2-[(2,3-difluorbenzyl)thio]pyrimidin-5-carbaldehyd

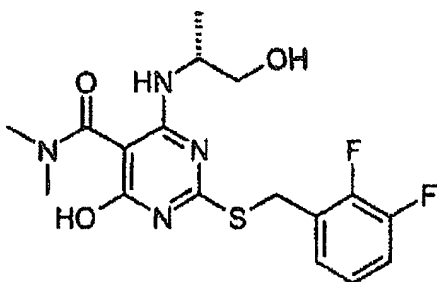
[0172] Das Untertitelprodukt aus Schritt ii) (1,0 g) in Toluol wurde mit Allylalkohol (0,23 g), Natriumhydroxid (0,16 g) und Benzyltriethylammoniumchlorid (10 mg) versetzt. Die Mischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Natriumhydroxidlösung (10 ml, 1 M) versetzt, wonach die organischen Substanzen mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert wurden. Die vereinigten organischen Substanzen wurden mit Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Abfiltrieren des Feststoffs wurde das Filtrat bis zur Trockne eingedampft, was die Untertitelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 1,0 g.

MS APCI (+ve) 510 [M+H]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$ 10,14 (1H, s), 9,30 (1H, d), 7,20-7,25 (1H, m), 6,96-7,15 (2H, m), 5,96-6,08 (1H, m), 5,33-5,36 (1H, m), 5,24-5,28 (1H, m), 4,85-4,95 (2H, m), 4,38-4,40 (3H, m), 3,60-3,62 (2H, m), 1,21 (3H, d), 0,87 (9H, s), 0,01 (6H, s).

Beispiel 30

2-[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-4-[[[(1R)-1,2-dihydroxyethyl]amino]-6-hydroxy-N,N-dimethylpyrimidin-5-carboxamid



[0173] Das Untertitelprodukt aus Beispiel 30 Schritt vii) (0,20 g) in Toluol (2 ml) wurde mit Wasser (13 mg) und Kalium-tert.-butoxid (84 mg) versetzt. Dann wurde die Mischung 3 h unter Rückfluß erhitzt, mit weiterem Wasser (20 mg) und Kalium-tert.-butoxid (84 mg) versetzt und noch 1 h erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Methanol (20 ml) und wäßriger Salzsäure (5 ml) verdünnt. Nach Abschluß der Reaktion wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum abgezogen, wonach der Rückstand in EtOAc (100 ml) und wäßriger Salzsäure (20 ml) verdünnt wurde. Die organische Schicht wurde mit Wasser (20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Abfiltrieren des Feststoffs wurde das Filtrat bis zur Trockne eingedampft, was das Rohprodukt ergab. Dieser Rückstand wurde mittels Umkehrphasen-HPLC mit Gradientenelution in Acetonitril/0,02 M Ammoniumhydroxid (95–25% wäßrige Phase, Ex-Terra) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 15 mg.

MS APCI (+ve) 399 [M+H]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7,23-7,33 (2H, m), 7,13-7,19 (1H, m), 6,81 (1H, m), 4,40-4,58 (2H, m), 4,05-4,21 (1H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 2,80 (6H, 2s), 1,25 (3H, d).

[0174] Die Zwischenprodukte für die obige Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt:

i) 2,4,6-Trichlorpyrimidin-5-carbaldehyd

[0175] Phosphoroxidchlorid (329 g) wurde bei 0°C tropfenweise mit DMF (44,5 g) versetzt, was eine Aufschlämmung ergab. Diese wurde 2 h bei 20°C gerührt und portionsweise mit Pyrimidin-2,4,6-triol (30 g) versetzt. Die Mischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann 12 h auf 100°C erhitzt. Nach Abziehen des Phosphoroxidchlorids im Vakuum wurde der Rückstand auf Eis gegossen. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser (100 ml) gewaschen. Der Feststoff wurde mit EtOAc (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Substanzen wurden mit Wasser (200 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Abfiltrieren des Feststoffs wurde das Lösungsmittel abgedampft, was die Untertitelverbindung in Form eines gelben Öls ergab. Ausbeute 20,0 g.

GC-MS 209 [M⁺].

ii) 2,4,6-Trichlorpyrimidin-5-carbonylchlorid

[0176] Das Untertitelprodukt aus Schritt i) (5,0 g) in Dichlorethan (25 ml) wurde mit Aza-bis-isobutyronitril (25 mg) versetzt, wonach die Mischung auf 60°C erhitzt wurde. Nach Zugabe von Sulfurylchlorid (3,67 g) wurde der Ansatz 4 h auf 75°C erhitzt. Über einen Zeitraum von 4 Tagen wurde jeden Tag die gleiche Menge Aza-bis-isobutyronitril (4 × 25 mg) und Sulfurylchlorid (4 × 3,36 g) zugegeben. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene gelbe Öl wurde unter vermindertem Druck destilliert, was die Untertitelverbindung in Form eines gelben Öls ergab. Ausbeute 5,8 g.
GC-MS 245 [M⁺].

iii) 2,4,6-Trichlor-N,N-dimethylpyrimidin-5-carboxamid

[0177] Zu einer Lösung des Untertitelprodukts aus Schritt ii) (2,0 g) in DCM (20 ml) und Natriumhydrogencarbonat (1,36 g) in Wasser (20 ml) wurde bei 0°C Dimethylamin (1,00 ml, 40%ige wäßrig) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit DCM (40 ml) versetzt, wonach die wäßrige Schicht abgetrennt wurde. Die organische Schicht wurde mit Wasser (20 ml) und Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Abfiltrieren des Feststoffs wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (EtOAc/Isohexan(1:1)) gereinigt, was die Untertitelverbindung in Form eines gebrochen weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 1,9 g.

MS APCI (+ve) 255 [M+H]⁺.

¹H-NMR δ_(CDCl₃) 3,18 (3H, s), 2,96 (3H, s)

iv) 2,4-Dichlor-6-[(1R)-1,2-dihydroxyethyl]amino-N,N-dimethylpyrimidin-5-carboxamid

[0178] Zu dem Untertitelprodukt aus Schritt iii) (1,60 g) wurde bei -5°C (R)-Alaninol (0,46 g) in DMF (20 ml) getropft. Diese Mischung wurde mit Triethylamin (0,63 g) versetzt, auf Raumtemperatur kommen gelassen und 1 h gerührt. Dann wurde die Mischung mit Wasser (60 ml) und EtOAc (2 × 200 ml) versetzt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (3 × 50 ml) und Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Abfiltrieren des Feststoffs wurde das Filtrat bis zur Trockne eingedampft, was einen gelben Feststoff ergab. Dieser wurde unter Verwendung von EtOAc als Elutionsmittel chromatographiert, was die Untertitelverbindung ergab. Ausbeute 1,07 g.

MS APCI (+ve) 294 [M+H]⁺.

¹H-NMR δ_(CDCl₃) 5,90-5,97 (1H, m), 4,31-4,40 (1H, m), 3,73-3,77 (1H, m), 3,57-3,73 (1H, m), 3,13 (3H, s), 3,03 (3H, s), 1,26 (3H, d).

v) 4-[(1R)-2-[(tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-hydroxyethyl]amino-2,6-dichlor-N,N-dimethylpyrimidin-5-carboxamid

[0179] Eine Lösung des Untertitelprodukts aus Schritt iv) (0,50 g) in DMF (10 ml) wurde bei -10°C portionsweise mit tert.-Butyldimethylsilylchlorid (0,51 g) versetzt. Diese Mischung wurde dann portionsweise mit Imidazol versetzt. Dann wurde die Mischung 1 h bei 0°C gerührt, auf Raumtemperatur kommen gelassen und 16 h gerührt. Nach Quenchen der Mischung mit Wasser wurde mit EtOAc (2 × 250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Substanzen wurden mit Wasser (3 × 20 ml) und Kochsalzlösung (3 × 20 ml) gewaschen, wonach die organische Schicht getrocknet (MgSO₄) und der Feststoff abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde bis zur Trockne eingedampft, wonach der Rückstand an Kieselgel unter Verwendung von EtOAc/Isohexan (1:1) als Elutionsmittel chromatographiert wurde, was die Untertitelverbindung in Form eines Öls ergab. Ausbeute 1,0 g.

MS APCI (+ve) 407 [M+H]⁺.

¹H-NMR δ_(CDCl₃) 6,00 (1/2H, d), 5,90 (1/2, d), 4,20-4,40 (1H, m), 3,50-3,61 (2H, m), 3,10 (3H, s), 2,97 (3H, s), 1,22-1,28 (3H, m), 0,89-0,90 (9H, d), 0,01-0,06 (6H, m).

vi) (3,4-Difluorphenyl)methanthiol

[0180] Eine Lösung von 3,4-Difluorbenzylbromid (13,6 g) in Ethanol (100 ml) wurde mit Thioharnstoff (5,0 g) versetzt. Die Mischung wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt, wonach die flüchtigen Bestandteile im Vakuum abgezogen wurden. Der rohe Feststoff wurde in Natronlauge (1,6 M, 110 ml) gelöst, 3 h unter Rückfluß erhitzt und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Nach Ansäuern des Ansatzes mit konzentrierter Salzsäure wurden die organischen Substanzen mit Ether (200 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 × 50 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum aufkonzentriert, was die Untertitelverbindung in Form eines farblosen Öls ergab. Ausbeute 11,1 g.

$^1\text{H-NMR}$ $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$ 7,00-7,11 (3H, m), 3,78 (2H, d), und 1,90 (1H, t).

vii)

4-[[[(1R)-2-[[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-hydroxyethyl]amino]-6-chlor-2-[(2,3-difluorbenzyl)thio]-N,N-dimethylpyrimidin-5-carboxamid

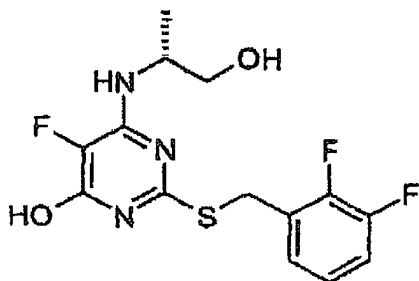
[0181] Das Untertitelprodukt aus Schritt v) (0,9 g) in Methanol (10 ml) wurde bei 0°C mit dem Untertitelprodukt aus Schritt vi) (0,35 g) und Triethylamin (0,22 g) versetzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und 2 Tage bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit weiteren 3,4-Difluorbenzylthiol (35 mg) und Triethylamin (22 mg) versetzt und 24 h gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie (EtOAc/Isohexan (1:1)) gereinigt, was die Untertitelverbindung in Form eines Feststoffs ergab. Ausbeute 0,45 g.

MS APCI (+ve) 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$ 7,25 (1H, m), 6,95-7,10 (2H, m), 5,81 (1/2H, d), 5,70 (1/2H, d), 4,30-4,40 (2H, dd), 4,15-4,30 (1H, m), 3,50-3,61 (2H, m), 3,10 (3H, s), 2,97 (3H, s), 1,10-1,20 (3H, m), 0,92 (9H, d), 0,01-0,06 (6H, m).

Beispiel 31

2-[[[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-5-fluor-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}pyrimidin-4-ol



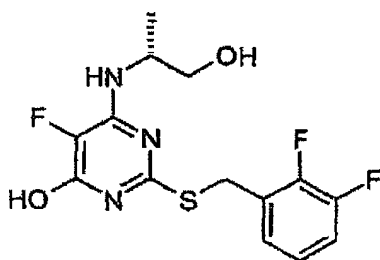
[0182] Das Untertitelprodukt aus Beispiel 9 Schritt i) (0,85 g) in Methanol (20 ml) wurde mit Selectfluor™ (1,01 g) versetzt. Die Mischung wurde 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt, wonach die Feststoffe abfiltriert wurden und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen wurde. Der Rückstand wurde in EtOAc (10 ml) verdünnt, mit Salzsäure (1 M, 20 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von EtOAc (50 ml) wurde die organische Schicht abgetrennt und mit wäßriger Salzsäure (2 × 20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Nach Abfiltrieren des Feststoffs wurde das Lösungsmittel bis zur Trockne abgedampft, was einen gelben Feststoff ergab, der unter Verwendung von EtOAc bis 2% Methanol/EtOAc als Elutionsmittel chromatographiert wurde, was die Untertitelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 0,12 g.

MS APCI (+ve) 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7,31-7,37 (2H, m), 7,13-7,19 (1H, m), 6,68 (1H, br, s), 4,69 (1H, t), 4,39-4,50 (2H, m), 4,08-4,15 (1H, m), 3,31-3,39 (1H, m), 2,29-3,39 (1H, m), 1,07 (3H, d).

Beispiel 32

2-[(3,4-Difluorbenzyl)thio]-5-fluor-6-1[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}pyrimidin-4-ol



[0183] Das Untertitelprodukt aus Schritt i) (0,38 g) in Methanol (10 ml) wurde mit Selectfluor™ (0,45 g) versetzt. Nach 2 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand mit Methanol (3 × 100 ml) gestrippt. Der Rückstand wurde in EtOAc (100 ml) verdünnt und mit wäßriger Salzsäure (1 M, 20 ml), Wasser (2 × 20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Nach Abfiltrieren des Feststoffs wurde das Lösungsmittel bis zur Trockne abge-

dampft, was einen gelben Feststoff ergab, der unter Verwendung von EtOAc bis 2% Methanol/EtOAc als Elutionsmittel chromatographiert wurde, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 25 mg.

MS APCI (+ve) 346 [M+H]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7,45-7,50 (1H, m), 7,35-7,40 (1H, m), 7,27-7,33 (1H, m), 6,65 (1H, br. s), 4,69 (1H, t), 4,29-4,36 (2H, m), 4,08-4,15 (1H, m), 3,40-3,45 (1H, m), 3,32-3,33 (1H, m), 1,07 (3H, d).

[0184] Zwischenprodukte für diese Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt:

i) 2-[(3,4-Difluorbenzyl)thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]pyrimidin-4-ol

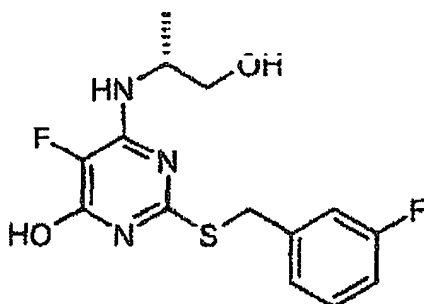
[0185] Das Untertitelprodukt aus Beispiel 1 Schritt i) (5,45 g) wurde mit Ethanol (100 ml) und Natriumhydroxid (1,30 g, 33 ml) versetzt, 10 Min. gerührt und dann mit 3,4-Difluorbenzylbromid (6,70 g) versetzt und 16 h gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in EtOAc (2 × 200 ml) verdünnt und mit wäßriger Salzsäure auf pH < 4 angesäuert. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung (40 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Abfiltrieren des Feststoffs wurde das Filtrat bis zur Trockne abgedampft. Der Rückstand wurde mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung von EtOAc/Methanol (5%) als Elutionsmittel gereinigt, was das Untertitelprodukt in Form eines Öls ergab. Ausbeute 0,38 g.

MS APCI (+ve) 328 [M+H]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7,48-7,53 (1H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 7,27-7,30 (1H, m), 6,77 (1H, br. s), 4,98 (1H, br. s), 4,71 (1H, t), 4,31 (2H, s), 3,40-3,45 (1H, m), 3,25-3,29 (1H, m), 1,07 (3H, d).

Beispiel 33

2-[(3-Fluorbenzyl)thio]-5-fluor-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]pyrimidin-4-ol



[0186] Das Untertitelprodukt aus Schritt i) in Methanol (20 ml) wurde mit Selectfluor™ (0,69 g) versetzt. Die Mischung wurde 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde filtriert, wonach das Filtrat bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand unter Verwendung von EtOAc bis 5% Methanol/EtOAc als Elutionsmittel chromatographiert wurde, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 35 mg.

MS APCI (+ve) 328 [M+H]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7,31-7,37 (1H, m), 7,23-7,26 (2H, m), 7,05-7,10 (1H, m), 6,65 (1H, br. s), 4,69 (1H, t), 4,31-4,40 (2H, m), 4,08-4,15 (1H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,36-3,40 (1H, m), 1,07 (3H, d).

[0187] Zwischenprodukte für diese Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt:

i) 2-[(3-Fluorbenzyl)thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]pyrimidin-4-ol

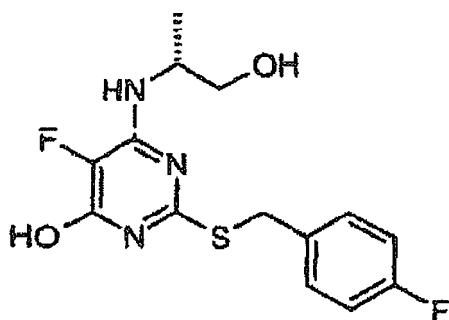
[0188] Das Untertitelprodukt aus Beispiel 1 Schritt i) (3,12 g) wurde mit Ethanol (100 ml) und Natriumhydroxid (20 ml, 1 M) versetzt und 10 Min. gerührt. Diese Mischung wurde mit 3-Fluorbenzylbromid (2,83 g) versetzt und 16 h gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in EtOAc (2 × 200 ml) verdünnt und mit wäßriger Salzsäure auf pH < 4 angesäuert. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung (40 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Abfiltrieren des Feststoffs wurde das Filtrat bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung von EtOAc/Methanol (5%) als Elutionsmittel gereinigt, was das Untertitelprodukt in Form eines gelben Öls ergab. Ausbeute 0,50 g.

MS APCI (+ve) 310 [M+H]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7,32-7,40 (1H, m), 7,25-7,27 (2H, m), 7,04-7,09 (1H, m), 6,77 (1H, br. s), 4,71 (1H, t), 4,30-4,40 (2H, m), 3,20-3,45 (2H, m), 1,07 (3H, d).

Beispiel 34

2-[(4-Fluorbenzyl)thio]-5-fluor-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]pyrimidin-4-ol



[0189] Das Untertitelprodukt aus Schritt i) (0,55 g) in Methanol (10 ml) wurde mit Selectfluor™ (0,25 g) versetzt. Die Mischung wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel filtriert und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft. Die erhaltene Substanz wurde unter Verwendung von 5% Methanol/EtOAc als Elutionsmittel chromatographiert, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 15 mg.

MS APCI (+ve) 328 [M+H]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7,42-7,46 (2H, m), 7,10-7,20 (2H, m), 6,65 (1H, br. s), 4,69 (1H, t), 4,31-4,40 (2H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,30-3,40 (1H, m), 1,07 (3H, d).

[0190] Das Zwischenprodukt für diese Verbindung wurde folgendermaßen hergestellt:

i) 2-[(4-Fluorbenzyl)thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]pyrimidin-4-ol

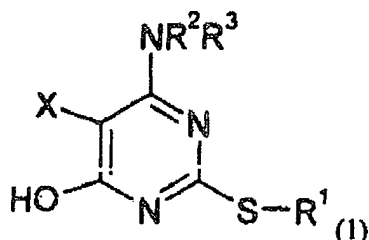
[0191] Das Untertitelprodukt aus Beispiel 1 Schritt i) (3,12 g) wurde mit Ethanol (100 ml) und Natriumhydroxid (0,68 g) versetzt und 10 Min. gerührt. Diese Mischung wurde mit 4-Fluorbenzylbromid (2,83 g) versetzt und 16 h gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in EtOAc (2 × 200 ml) verdünnt und mit wäßriger Salzsäure auf pH < 4 angesäuert. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung (40 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Abfiltrieren des Feststoffs wurde das Filtrat bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 5% Methanol/EtOAc als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert, was das Untertitelprodukt in Form eines gelben Öls ergab. Ausbeute 0,20 g.

MS APCI (+ve) 310 [M+H]⁺.

¹H-NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7,43-7,47 (2H, m), 7,10-7,16 (2H, m), 6,77 (1H, br. s), 4,95 (1H, br. s), 4,71 (1H, t), 4,33 (2H, s), 3,24-3,45 (2H, m), 1,09 (3H, d).

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (1), pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder pharmazeutisch annehmbarer in vivo hydrolysierbarer Ester davon:



worin R¹ für eine unter C₃₋₇-Carbocyclyl, C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl und C₂₋₆-Alkynyl ausgewählte Gruppe steht, die durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Fluor, Nitril, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, Phenyl oder Heteroaryl ausgewählte Substituenten substituiert ist, wobei Phenyl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, Nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₆-Alkyl und Trifluormethyl ausgewählte Substituenten substituiert sind;

R² für gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter:

(a) Fluor, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹,

(b) einen 3–8-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls 1, 2 oder 3 unter O, S und -NR⁸ ausgewählte Atome enthält und gegebenenfalls durch C₁₋₃-Alkyl oder Fluor substituiert ist, oder

(c) Phenyl und Heteroaryl, jeweils gegebenenfalls substituiert durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, Nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₆-Alkyl und Trifluormethyl ausgewählte Substituenten, ausgewählte Substituenten substituiertes C₃₋₇-Carbocyclyl steht;

oder R² für eine unter C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl und C₂₋₆-Alkinyl ausgewählte Gruppe steht, die durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Hydroxy, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylamino, Di(C₁₋₆-alkyl)-amino, N-(C₁₋₆-Alkyl)-N-(phenyl)amino, N-C₁₋₆-Alkylcarbamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂carbamoyl, N-(C₁₋₆-Alkyl)-N-(phenyl)carbamoyl, Carboxy, Phenoxycarbonyl, -NR⁸COR⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶ und -NR⁸SO₂R⁹ ausgewählte Substituenten substituiert ist;

R³ für Wasserstoff oder R² steht;

R⁴ für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₆-Alkyl und Phenyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter Halogen, Phenyl, -OR¹¹ und -NR¹²R¹³ ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht;

R⁵ und R⁶ für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₆-Alkyl und Phenyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, Phenyl, -OR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -SONR¹⁵R¹⁶ und NR¹⁵SO₂R¹⁶ ausgewählte Substituenten substituiert ist, stehen,

oder

R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 7-gliedriges gesättigtes heterocyclisches Ringsystem bilden, welches gegebenenfalls ein weiteres, unter Sauerstoff- und Stickstoffatomen ausgewähltes Heteroatom enthält und gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unter Phenyl, -OR¹⁴, -COOR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -SONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵SO₂R¹⁶ oder C₁₋₆-Alkyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter Halogen-, -NR¹⁵R¹⁶- und -OR¹⁷-Gruppen ausgewählte Substituenten) ausgewählte Substituenten substituiert sein kann;

R¹⁰ für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₆-Alkyl und Phenyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, Phenyl, -OR¹⁷ und -NR¹⁵R¹⁶ ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht und

R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder Phenyl stehen;

X für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy (selbst gegebenenfalls substituiert durch 1 oder 2 unter Halogen, -OR¹¹ und -NR¹²R¹³ ausgewählte Substituenten), -NR⁵R⁶, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, Thio, Thiocyno, Thio-C₁₋₆-alkyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch 1 oder 2 unter Halogen, -OR¹⁷, -COOR⁷, -NR¹⁵R¹⁶ und -CONR⁵R⁶ ausgewählte Substituenten), -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R¹⁰ oder eine unter C₃₋₇-Carbocyclyl, C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₂₋₆-Alkinyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶ und -NR⁸SO₂R⁹ ausgewählte Substituenten substituiert ist, oder eine Phenyl-, Heteroaryl-, Thiophenyl-, Thioheteroaryl-, Aminoheteroaryl- und Thio-C₁₋₆-alkylheteroarylgruppe, die gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen-, Cyano-, Nitro-, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₆-Alkyl-, Phenyl-, Heteroaryl- oder Trifluormethylgruppen ausgewählte Substituenten substituiert sein kann, steht.

2. Verbindung nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder ein pharmazeutisch annehmbarer in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin R¹ für C₁₋₈-Alkyl steht, das durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Phenyl oder Heteroaryl ausgewählte Substituenten substituiert ist, wobei Phenyl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, -OR⁴, -SR¹⁰, C₁₋₆-Alkyl und Trifluormethyl ausgewählte Substituenten substituiert sind.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder ein pharmazeutisch annehmbarer in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin R² für C₁₋₈-Alkyl steht, das durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Hydroxy, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylamino, Di(C₁₋₆-alkyl) amino, N-(C₁₋₆-Alkyl)-N-(phenyl)amino, N-C₁₋₆-Alkylcarbamoyl, N,N-Di(C₁₋₆-alkyl)carbamoyl, N-(C₁₋₆-Alkyl)-N-(phenyl)carbamoyl, Carboxy, Phenoxycarbonyl, -NR⁸COR⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶ und -NR⁸SO₂R⁹ ausgewählte Substituenten substituiert ist; und R³ für Wasserstoff steht.

4. Verbindung nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder ein pharmazeutisch annehmbarer in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl oder Phenyl stehen.

5. Verbindung nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder ein pharmazeutisch annehmbarer in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder Phenyl stehen.

zeitisch annehmbarer in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin X für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Thio, Thiocyano, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, Thio- C_{1-6} -alkyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch 1 oder 2 unter Halogen, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ und $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ ausgewählte Substituenten), $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^{10}$, C_{1-8} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ und $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ ausgewählte Substituenten), Heteroaryl, Thioheteroaryl oder Thio- C_{1-6} -alkylheteroaryl, die alle gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, Nitro, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, C_{1-6} -Alkyl oder Trifluormethyl ausgewählte Substituenten substituiert sein können, steht.

6. Verbindung nach Anspruch 2 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder ein pharmazeutisch annehmbarer in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin R^1 für Benzyl steht, das gegebenenfalls durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, Methyl und Trifluormethyl ausgewählte Substituenten substituiert ist.

7. Verbindung nach Anspruch 3 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder ein pharmazeutisch annehmbarer in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin R^2 für C_{1-4} -Alkyl steht, das durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Hydroxy, Amino, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkylamino und $\text{Di}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})\text{amino}$ ausgewählte Substituenten substituiert ist; und R^3 für Wasserstoff steht.

8. Verbindung nach Anspruch 4 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder ein pharmazeutisch annehmbarer in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin X für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Thiocyano, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ (worin R^8 Wasserstoff bedeutet und R^9 Methyl bedeutet), Thioimidazolyl, Thiotriazolyl, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONMe}_2$ oder Cyano steht.

9. Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

2-(Benzylthio)-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-4-pyrimidinol,
 2-(Benzylthio)-5-chlor-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-4-pyrimidinol,
 2-[(3-Chlorbenzyl)thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-4-pyrimidinol,
 5-Chlor-2-[(3-chlorbenzyl)thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-4-pyrimidinol,
 2-[(3-Chlorbenzyl)thio]-4-hydroxy-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-pyrimidinylthiocyanat,
 N-(2-[(3-Chlorbenzyl)thio]-4-hydroxy-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-pyrimidinyl)methansulfonamid,
 2-[(3-Chlorbenzyl)thio]-5-fluor-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-4-pyrimidinol,
 2-[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-4-hydroxy-6-[[[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]pyrimidin-5-carbonitril,
 5-Chlor-2-[[[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-4-pyrimidinol,
 2-[[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-iod-4-pyrimidinol,
 2-[[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-nitro-4-pyrimidinol,
 2-[[[(3-Chlorphenyl)methyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-(1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)-4-pyrimidinol,
 2-[[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-(1H-imidazol-2-ylthio)-4-pyrimidinol,
 2-[[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-5-[[2-(dimethylamino)ethyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-4-pyrimidinol,
 1-[2-[[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-hydroxy-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-pyrimidinyl]-4(1H)-pyridin-3-ylthio]-4-pyrimidinol,
 2-[[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-(4-pyridinylthio)-4-pyrimidinol,
 2-[[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-(1H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-4-pyrimidinol,
 2-[[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-[(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-4-pyrimidinol,
 5-[(5-Amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-2-[[[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-4-pyrimidinol,
 2-[[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-[[5-(4-pyridinyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]thio]-4-pyrimidinol,
 Ethyl[[2-[[[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-4-hydroxy-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-pyrimidinyl]thio]-AcOH,
 2-[[2-[[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-hydroxy-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-pyrimidinyl]thio]-N-methylacetamid,
 2-[[2-[[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-hydroxy-6-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-pyrimidinyl]thio]-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-acetamid,

1-[[[2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-hydroxy-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-pyrimidinyl]thio]acetyl]piperazin,
 2-[[[2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-[(4-methyl-2-oxazolyl)thio]-4-pyrimidinol,
 2-[[[2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-[(1,2,4-oxadiazol-3-ylmethyl)thio]-4-pyrimidinol,
 2-[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-4-[(1R)-1,2-dihydroxyethyl]amino}-6-hydroxypyrimidin-5-carboxamid,
 2-[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}-5-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyrimidin-4-ol,
 2-[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}-5-(1,3-oxazol-5-yl)pyrimidin-4-ol,
 2-[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-4-[(1R)-1,2-dihydroxyethyl]amino}-6-hydroxy-N,N-dimethylpyrimidin-5-carboxamid,
 2-[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-5-fluor-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}pyrimidin-4-ol,
 2-[(3,4-Difluorbenzyl)thio]-5-fluor-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}pyrimidin-4-ol,
 2-[(3-Fluorbenzyl)thio]-5-fluor-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}pyrimidin-4-ol
 oder
 2-[(4-Fluorbenzyl)thio]-5-fluor-6-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}pyrimidin-4-ol,
 und ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder ein pharmazeutisch annehmbarer in vivo hydrolysierbarer Ester davon.

10. Verbindung, pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder pharmazeutisch annehmbarer in vivo hydrolysierbarer Ester davon nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung als Arzneimittel.

11. Verbindung, pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder pharmazeutisch annehmbarer in vivo hydrolysierbarer Ester davon nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Asthma, allergischer Rhinitis, COPD, entzündlicher Darmerkrankung, Osteoarthritis, Osteoporose, rheumatoider Arthritis oder Psoriasis.

12. Verbindung, pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder pharmazeutisch annehmbarer in vivo hydrolysierbarer Ester davon nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Krebs.

13. Verbindung, pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder pharmazeutisch annehmbarer in vivo hydrolysierbarer Ester davon nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von COPD.

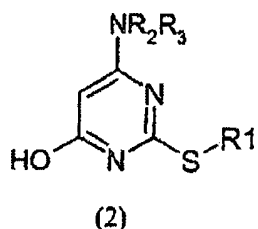
14. Verwendung einer Verbindung, eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats oder pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Esters davon nach einem der Ansprüche 1 bis 9 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer entzündlichen Erkrankung.

15. Verwendung einer Verbindung, eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats oder pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Esters davon nach einem der Ansprüche 1 bis 9 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma, allergischer Rhinitis, COPD, entzündlicher Darmerkrankung, Osteoarthritis, Osteoporose, rheumatoider Arthritis oder Psoriasis.

16. Verwendung einer Verbindung, eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats oder pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Esters davon nach einem der Ansprüche 1 bis 9 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung, ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder einen pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Ester davon nach einem der Ansprüche 1 bis 9 und ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel oder Träger.

18. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (1) gemäß obiger Definition, bei dem man
 (a) eine Verbindung der Formel (2):



worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzen, mit geeigneten Elektrophilen umgesetzt

und gegebenenfalls danach (i), (ii), (iii), (iv) oder (v) in beliebiger Reihenfolge:

i) Schutzgruppen abspaltet;

ii) die Verbindung der Formel (1) in eine weitere Verbindung der Formel (1) umwandelt;

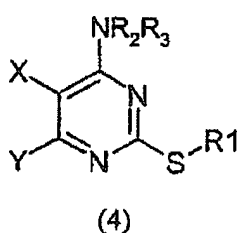
iii) ein Salz bildet;

iv) ein Prodrug bildet;

v) einen in vivo hydrolysierbaren Ester bildet;

oder

b) wenn X für 1,3-Oxazol-5-yl steht, eine Verbindung der Formel (4):



worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzen, X für -CHO steht und Y für geschütztes Hydroxy steht, in refluxierendem Methanol mit p-Toluolsulfonylmethylisocyanid und Kaliumhydroxid behandelt

und gegebenenfalls danach (i), (ii), (iii), (iv) oder (v) in beliebiger Reihenfolge:

i) Schutzgruppen abspaltet;

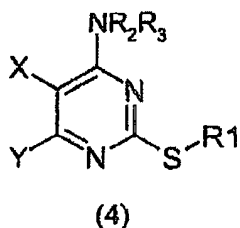
ii) die Verbindung der Formel (1) in eine weitere Verbindung der Formel (1) umwandelt;

iii) ein Salz bildet;

iv) ein Prodrug bildet;

v) einen in vivo hydrolysierbaren Ester bildet; oder

(c) wenn X für CN steht, eine Verbindung der Formel (4):



worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzen, X für CN steht und Y für Halogen steht, in refluxierendem wäßrigem Toluol mit Kalium-tert-butoxid behandelt

und gegebenenfalls danach (i), (ii), (iii), (iv) oder (v) in beliebiger Reihenfolge:

i) Schutzgruppen abspaltet;

ii) die Verbindung der Formel (1) in eine weitere Verbindung der Formel (1) umwandelt;

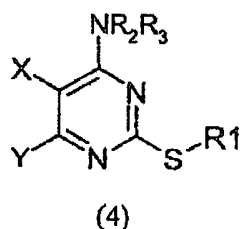
iii) ein Salz bildet;

iv) ein Prodrug bildet;

v) einen in vivo hydrolysierbaren Ester bildet;

oder

(d) wenn X für -CONR⁵R⁶ steht, eine Verbindung der Formel (4):



worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (1) angegebene Bedeutung besitzen, X für $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ steht und Y für Halogen steht, mit einer geeigneten Base behandelt und gegebenenfalls danach (i), (ii), (iii), (iv) oder (v) in beliebiger Reihenfolge:

- i) Schutzgruppen abspaltet;
- ii) die Verbindung der Formel (1) in eine weitere Verbindung der Formel (1) umwandelt;
- iii) ein Salz bildet;
- iv) ein Prodrug bildet;
- v) einen in vivo hydrolysierbaren Ester bildet.

19. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (1), ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder einen pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Ester davon in Verbindung mit einem anderen Pharmazeutikum.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 19 zur Behandlung von Asthma, allergischer Rhinitis, COPD, entzündlicher Darmerkrankung, Reizkolon, Osteoarthritis, Osteoporose, rheumatoider Arthritis oder Psoriasis.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 19 zur Behandlung von Krebs.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen